

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA ARALIKLI HİPOKSİNİN BİR
SONUCU OLARAK SERUM SOLUBL TNF-ALFA RESEPTÖRÜ, PPAR-ALFA VE
NÜKLEER FAKTÖR-KAPPA-BETA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ECEM İŞİKSEL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. VOLKAN SÖZER
EŞ DANIŞMAN
PROF. DR. HAFİZE UZUN**

İSTANBUL, 2016

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA ARALIKLI HİPOKSİNİN BİR SONUCU OLARAK SERUM SOLUBL TNF-ALFA RESEPTÖRÜ, PPAR-ALFA VE NÜKLEER FAKTÖR-KAPPA-BETA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecem Işıksel tarafından hazırlanan tez çalışması 30.11.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Volkan SÖZER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Eş Danışman

Prof. Dr. Hafize UZUN
İstanbul Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Volkan SÖZER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Tarık EREN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Pınar ATUKEREN
İstanbul Üniversitesi



Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün 2015-01-02-YL15 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında büyük bir özveri ve fedakarlıkla katkıda bulunan, bana her konuda yardımcı olan danışmanım Doç. Dr. Volkan SÖZER'e ve eş danışmanım Prof. Dr. Hafize UZUN'a,

Yüksek lisans eğitimimde beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren Prof. Dr. Tarık EREN'e,

Tez çalışmam için gerekli hasta numunelerinin toplanmasındaki yardımları için Uz. Dr. Ersan ATAHAN ve Uz. Öğ. Dr. Ayşegül BOZKURT'a,

Laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan Ramila HAJİYEVA'ya ve Arş. Gör. Sinem DURMUŞ'a,

Sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan annem Nurten IŞIKSEL'e ve babam Mehmet IŞIKSEL'e,

Her zaman yanımda olan arkadaşlarım Canan DURUKAN'a, Ceren DEMİR'e, Ceren SÜER'e, Ece ÇALIŞKAN'a, Gamze BEŞTEPE'ye, Gizem KAHRAMAN'a, İlay Ceren ACAR'a, Nilay GÜÇLÜ'ye, Oset YILAL'a, Serkay AYDEMİR'e ve Sezen İNCE'ye

Teşekkür ederim.

Kasım, 2016

Ecem Işıksel

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	vii
KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	3
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Uyku	4
2.2 Uyku Bozuklukları	5
2.3 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS).....	6
2.3.1 Tanımlar	6
2.3.2 Patofizyoloji	7
2.3.3 Risk Faktörleri	8
2.3.4 Tanı	8
2.3.4.1 Klinik Tanı	8
2.3.4.2 Polisomnografi	10
2.4 İnflamasyon ve OUAS'a Etkisi	11
2.4.1 İnflamasyon	11
2.4.2 İnflamasyon Belirteçleri.....	12
2.4.2.1 Tümör Nekroz Faktör - Alfa (TNF- α).....	12

2.4.2.2	Nükleer Faktör - Kappa - B (NF- κ B)	13	
2.4.2.3	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör - Alfa (PPAR- α)	15	
2.4.2.4	Diğer İnflamatuar Belirteçler	17	
2.4.3	İnflamasyon ve OUAS İlişkisi	17	
BÖLÜM 3			
MATERYAL VE METOD			20
3.1	Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması	20	
3.2	Tanı	20	
3.3	Kanların Toplanması ve Saklanması Koşulları	21	
3.4	Analiz	21	
3.4.1	Kullanılan Gereçler	21	
3.4.2	Yöntem	21	
3.4.2.1	Ayırıcılar	22	
3.4.2.2	Uygulama	22	
3.4.2.3	Hesaplama	23	
3.5	Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi	25	
BÖLÜM 4			
SONUÇLAR VE TARTIŞMA			26
4.1	Sonuçlar	26	
4.1.1	Çalışma Gruplarına Ait Demografik Özellikler, Rutin Biyokimyasal Parametreler ve Analiz Sonuçları	26	
4.1.2	Uyku Apne Sendromlu Hastaların Demografik Özellikleri, Uyku ve Biyokimyasal Parametreleri ve Analiz Sonuçları	27	
4.1.3	OUAS'lu Hastalar İle Kontrol Grubunun Sistemik İnflamasyon Parametreleri ve Analiz Sonuçları	29	
4.1.4	OUAS'lu Hastaların Sistemik İnflamasyon Parametreleri ve Analiz Sonuçları	29	
4.1.5	Korelasyon Bulguları	30	
4.1.5.1	Çalışma Tüm OUAS Grubu (n=60)	30	
4.1.5.2	Ağır OUAS'lı Grup (n=29)	32	
4.1.5.3	Orta OUAS'lı Grup (n=31)	34	
4.1.6	ROC Analizi	36	
4.2	Tartışma	38	
KAYNAKLAR			44
ÖZGEÇMİŞ			55

SİMGE LİSTESİ

rpm	Dakikadaki devir sayısı
dL	Desilitre
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
m ²	Metrekare
μU	Mikrounite
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nanogram
°C	Santigrat derece

KISALTMA LİSTESİ

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apne Hipone İndeksi
Aİ	Apne İndeksi
CRP	C-Reaktif Protein
DI	Desatürasyon İndeksi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EEG	Elektroansefalogram
EKG	Elektrokardiyografi
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlı İmmün Assay)
EMG	Elektromiyografi
EOG	Elektrookülografi
ESS	Epworth Uykuluk Skalası
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HRP	Horseradish Peroksidaz
hsCRP	High Sensitivity CRP (Yüksek Duyarlı CRP)
ICSD	Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması
İκB	İnhibitör Kappa B
IKK	İκB Kinaz Enzimi
IL	İnterlökin
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
LPL	Lipoprotein Lipaz
MOS	Minimal Oksijen Satürasyonu
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa-B
NREM	Non-rapid Eye Movement (Yavaş Göz Hareketleri)
OOS	Ortalama Oksijen Satürasyonu
OUAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PPAR	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler
PPREs	PPAR Response Elements (PPAR Yanıt Elemanları)
PSG	Polisomnografi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
REM	Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketleri)
RXR	Retinoid X

TG	Trigliserid
TLR	Toll-Benzeri Reseptör
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
sTNF-R1	Tip 1 TNF Reseptörü
sTNF-R2	Tip 2 TNF Reseptörü
TZD	Tiazolidinedion
ÜSY	Üst Solunum Yolu



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1	Sağlıklı ve OUAS'lı bireydeki ÜSY 7
Şekil 2.2	Hücrede inflamasyon oluşumu 11
Şekil 2.3	TNF- α 'nın hücre çeşitlerine etkisi 13
Şekil 2.4	Transkripsiyon faktörünün DNA ile etkileşimi 14
Şekil 2.5	NF- κ B'nin hücre içi aktivasyonu 14
Şekil 2.6	PPAR'ın hücre içi aktivasyonu 15
Şekil 3.1	TNF- α standart eğrisi 23
Şekil 3.2	sTNF-R1 standart eğrisi 23
Şekil 3.3	NF- κ B standart eğrisi 24
Şekil 3.4	PPAR- α standart eğrisi 24
Şekil 4.1	OUAS hasta grubunda AHİ ve NF- κ B arasındaki pozitif korelasyon 35
Şekil 4.2	OUAS hasta grubunda AHİ ve PPAR- α arasındaki negatif korelasyon 35
Şekil 4.3	OUAS hasta grubunda ESS ve NF- κ B arasındaki pozitif korelasyonu 36
Şekil 4.4	OUAS hasta ve kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ROC eğrisi 37
Şekil 4.5	Ağır OUAS ve orta OUAS hasta gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ROC eğrisi 38

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1	Gece uykusundaki evrelerinin sırası ve yüzdesi 4
Çizelge 2.2	Epworth uykuluk skalası (ESS) 10
Çizelge 2.3	Polisomnografi için değerlendirilen standart parametreler 10
Çizelge 2.4	AHI'ne göre OSAS sınıflaması 11
Çizelge 2.5	PPAR çeşitleri..... 16
Çizelge 2.6	İnflamasyon belirteçlerinin OUAS'la ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmalar18
Çizelge 4.1	Uyku apne sendromlu hastalar ile kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 26
Çizelge 4.2	Uyku apne sendromlu hastaların demografik özellikleri, uyku ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 28
Çizelge 4.3	Uyku apne sendromlu hastalar ile kontrol grubunun sistemik inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması..... 29
Çizelge 4.4	Uyku apne sendromlu hastaların sistemik inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması 30
Çizelge 4.5	Serum NF-κB, PPAR-α, TNF-α, sTNF-R1 düzeylerinin OUAS'lu hastaları, sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansı 36
Çizelge 4.6	Serum NF-κB, PPAR-α, TNF-α, sTNF-R1 düzeylerinin ağır OUAS'lu hastaları, orta OUAS'lu hastalardan ayırt etme performansı 37

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA ARALIKLI HİPOKSİNİN BİR SONUCU OLARAK SERUM SOLUBL TNF-ALFA RESEPTÖRÜ, PPAR-ALFA VE NÜKLEER FAKTÖR-KAPPA-BETA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecem IŞIKSEL

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Volkan SÖZER

Eş Danışman: Prof. Dr. Hafize UZUN

Giriş ve Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst solunum yollarında tekrarlayıcı tam veya kısmi daralmalar ve sıklıkla kan oksijen desatürasyonu ile karakterize bir sendromdur. OUAS'ın etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte sistemik inflamasyonu gösteren biyobelirteçlerin, hastalığın ağırlığıyla korelasyon göstererek hafif ve orta düzeylerde arttığı gösterilmiştir. Bu prospektif çalışmada; OUAS ile inflamasyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada epworth uykululuk skalası uygulanarak saptanmış olan gündüz uykululuk hali ile inflamatuvar belirteçlerden tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), tip 1 TNF reseptörü (sTNF-R1), peroksizom proliferatör-aktive reseptör-alfa (PPAR- α) ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ilişkisi değerlendirildi. Aynı zamanda bu belirteçlerin hastaların klinik parametreler ile ilişkisi araştırıldı. **Materyal ve Metod:** Çalışmamızda polisomnografi (PSG) ile OUAS tanısı konulan 60 hasta ve 30 sağlıklı kontrolde PSG sonrası sabah açlık kan örneklerinde TNF- α , sTNF-R1, PPAR- α ve NF- κ B düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Apne Hipopne İndeksine (AHİ) göre çalışma 30 kontrol, 31 orta OUAS (AHİ<30) ve 29 ağır OUAS (AHİ>30) olmak üzere 90 olgudan oluşmaktadır. AHİ<5 olgular sağlıklı kontrol grubu olarak kabul edildi. **Bulgular:** Epworth uykululuk skalası (ESS) ($p<0,022$) ve apne hipopne indeksi (AHİ) ($p<0,001$) ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre

ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken minimum oksijen satürasyonu (MOS) ($p<0,004$) ise ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu. CRP ($p<0,001$), TNF- α ($p<0,001$), sTNF-R1 ($p<0,003$), NF- κ B ($p<0,001$) düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken PPAR- α ($p<0,001$) düzeyleri ise ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu. CRP ($p<0,001$), TNF- α ($p<0,003$), sTNF-R1 ($p<0,002$), NF- κ B ($p<0,001$) düzeyleri ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken PPAR- α ($p<0,001$) düzeyleri ise ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu. Tüm OUAS grubunda NF- κ B ile AHİ ($r=0,550^{**}$, $p<0,000$) ve ESS ile NF- κ B ($r=0,348^{**}$, $p<0,006$) arasında pozitif korelasyon saptandı. AHİ ile PPAR- α arasında ise negatif korelasyon saptandı ($r=-0,501^{**}$, $p<0,000$). OUAS hasta ve kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ROC analizi değerleri incelendiğinde tüm gruplarda bakılan TNF- α , sTNF-R1, NF- κ B ve PPAR- α parametreleri arasında en yüksek spesifite (% 75) ve sensitiviteyi (% 76,7) NF- κ B gösterdi. **Sonuçlar:** Sonuçlarımız göstermiştir ki OUAS tanısı ve hastalığın ağırlığı için semptomların yanı sıra laboratuvar bulgularına ve özellikle inflamatuvar belirteçlere bakmak önem taşımaktadır. Yakın gelecekte PSG ile birlikte bulguları teyid etmek için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip, ucuz, kolay, non-invaziv ELISA yöntemi ile serum NF- κ B düzeylerinin rutin laboratuvar parametreleri arasına girebileceği görüşündeyiz. Ancak bu bulguların rutin klinik uygulamalara yansıtılması için kapsamlı deneysel ve klinik araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, tümör nekroz faktör-alfa, tip 1 TNF reseptörü, peroksizom proliferatör-aktive reseptör-alfa, nükleer faktör- kappa B

**EVALUATING THE LEVELS OF SERUM SOLUBLE TNF-ALPHA RECEPTORS,
PPAR-ALPHA AND NUCLEAR FACTOR-KAPPA-BETA AS A RESULT OF
INTERMITTENT HYPOXIA IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME**

Ecem IŞIKSEL

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Adviser: Assoc. Prof. Dr. Volkan SÖZER

Co-Adviser: Prof. Dr. Hafize UZUN

Introduction and Purpose: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome characterized by recurrent complete or partial narrowing of the upper airways during sleep and frequent blood oxygen desaturation. Although the etiology of OSAS is not yet known, it has been shown that systemic inflammatory biomarkers are mildly and moderately elevated and correlate with the severity of the disease. In this prospective study; It is aimed to investigate the relationship between OSAS and inflammation. In this study, the relationship between daytime sleepiness determined by applying epworth sleepiness scale and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), type 1 TNF receptor (sTNF-R1), peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR- α), nuclear factor- κ B (NF- κ B) levels from inflammatory markers were evaluated. At the same time, the relationship between these markers and the clinical parameters of the patients was investigated. **Material and Method:** In our study, TNF- α , TNF-R1, PPAR- α and NF- κ B levels were measured in fasting blood samples after polysomnography (PSG) in 60 patients with OSAS diagnosis by PSG and 30 healthy controls with ELISA method. According to the Apnea Hypopnea Index (AHI), the study consisted 90 cases including 30 controls, 31 middle OSAS (AHI<30) and 29 severe OSAS (AHI>30). AHI <5 events

were accepted as healthy control group. **Findings:** Epworth sleepiness scale (ESS) ($p < 0.022$) and apnea hypopneus index (AHI) ($p < 0.001$) were found to be significantly higher in the severe OSAS group than in the medium OSAS group, while the minimum oxygen saturation (MOS) was significantly lower ($p = 0.004$). The levels of CRP ($p < 0,001$), TNF- α ($p < 0,001$), sTNF-R1 ($p < 0,003$) and NF- κ B ($p < 0.001$) were significantly higher in the OSAS group than in the control group and PPAR- α ($p < 0,001$) levels were significantly lower. The levels of CRP ($p < 0,001$), TNF- α ($p < 0,003$), sTNF-R1 ($p < 0,002$) and NF- κ B ($p < 0,001$) were significantly higher in the severe OSAS group than in the middle OSAS group and PPAR- α ($p < 0,001$) levels were significantly lower. A positive correlation was found between NF- κ B and AHI ($r = 0,550^{**}$, $p < 0,000$), ESS and NF- κ B ($r = 0,348^{**}$, $p < 0,006$) in the entire OSAS group. Negative correlation was found between AHI and PPAR- α ($r = -0,501^{**}$, $p < 0,000$). ROC analysis values of biochemical parameters examined in OSAS patients and control groups were examined. The highest specificity (75%) and sensitivity (76.7%) among the TNF- α , TNF-R1, NF- κ B and PPAR- α parameters were NF- κ B. **Results:** Our results showed that it is important to look at symptoms of OSAS diagnosis and the severity of the disease as well as laboratory findings and especially inflammatory markers. In the near future, we believe that serum NF- κ B levels can become routine laboratory parameters with a cheap, easy, non-invasive ELISA method with high sensitivity and specificity to confirm findings with PSG. However, extensive clinical and experimental research is needed to reflect these findings in routine clinical practice.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, blood oxygen level, breathing, TNF- α , TNF-alpha receptor 1, PPAR-alpha, Nuclear Factor-kappa-B

1.1 Literatür Özeti

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında üst solunum yollarında tekrarlayıcı tam veya kısmi daralmalar ve sıklıkla kan oksijen desatürasyonu ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasına (ICSD-2) göre uykuda meydana gelen solunum bozukluklarından biridir [1]. OUAS'ın en önemli semptomları; horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykuluk halidir [2]. Gündüz aşırı uykuluk halinden kaynaklanan kazaların OUAS ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur [3].

OUAS, akciğerlerde düşük oksijen seviyesine (hipoksi), kanda oksijen desatürasyonuna ve uykunun bölünmesine neden olan apneik ve/veya hipopneik olaylar olarak adlandırılır [4]. Bu olayların sonucu olarak meydana gelen lokal veya sistemik inflamasyon ve metabolik değişimlerin kardiovasküler hastalıklara sebep olduğu düşünülmektedir. OUAS'ın oluşumunun multifaktöriyel olması mekanizmasının çözümünü zorlaştırmaktadır [5]. OUAS'ın etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte sistemik inflamasyon varlığı birçok çalışma ile gösterilmiştir [6-11].

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) inflamasyonda önemli rolü olan bir sitokindir. Etkisini Tip 1 TNF reseptörü (sTNF-R1) ve Tip 2 TNF reseptörü (sTNF-R2) aracılığı ile gösterir [12]. TNF- α 'nın obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabeti kapsayan metabolik sendromla ilişkili olduğu düşünülmektedir [13]. Ancak sTNF-R düzeyleri üzerinde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin bir hayvan çalışmasında TNF- α 'nın lipolizi uyarıcı ve insülin bağımlı glukoz transportunu inhibe edici etkisini, sTNF-

R2'den ziyade sTNF-R1 reseptörleri aracılığı ile yaptığı gösterilmişken [14]; diğer bir çalışmada sTNF-R2 reseptörler düzeyi artışının, metabolik hastalıklarla ters ilişkili olduğu ve antiinflamatuvar rolü olabileceği düşünülmüştür [15]. Ancak uyku apnesi olan erkeklerde sTNF-R1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, kadınlarda kontrol grubuna anlamlı fark bulunamamıştır [16].

Nükleer Faktör kappa-B (NF-κB) inflamasyona sebep olan genlerin ekspresyonundan sorumludur. Birçok hücre tipinde bulunduğu bilinmektedir. NF-κB, inhibitörü ile beraber inaktif halde sitozolde bulunur. İnhibitöründen ayrıldığında çekirdeğe geçerek transkripsiyonu sağlar [17]. Obeziteye neden olan yağ dokusundaki inflamatuvar yolların mekanizması henüz tam olarak bilinmese de NF-κB'nin bu olaylara sebep olan mediatörlerden biri olduğu düşünülmektedir [18].

Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler (PPAR) ligand ile aktive olan transkripsiyon faktörleridir. PPAR'ların PPAR-α, PPAR-β ve PPAR-γ olarak 3 türü bilinmektedir [19]. PPAR-α, yağ oksidasyonunun daha yoğun olduğu kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kası gibi dokularda daha fazla bulunur. Kanıtlar lipid, lipoprotein metabolizması ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir [20]. Guerro-Millo ve ark. [21] PPAR-α'nın, inflamasyon belirteçlerinin sentezini baskılayıp obezite ile ilişkili kronik inflamasyonu azalttığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise PPAR-α aktivasyonunun, obez diyabetik farelerde beyaz adipoz dokunun inflamasyonunu iyileştirerek obezite nedenli insülin direncini düzelttiği gösterilmiştir [22].

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada; OUAS ile inflamasyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada epworth uykululuk skalası uygulanarak saptanmış olan gündüz uykululuk hali ile inflamatuvar belirteçlerden tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), tip 1 TNF reseptörü, nükleer faktör-κB (NF-κB) ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör-alfa (PPAR-α) ilişkisi değerlendirildi. Aynı zamanda bu belirteçlerin hastaların klinik parametreler ile ilişkisi araştırıldı.

1.3 Hipotez

Bu tez çalışmasında, OUAS'a etki eden solubl TNF- α , sTNF-R1, PPAR- α ve NF- κ B'nin kandaki düzeyleri incelenmiştir.

Yapılan çalışmanın OUAS'lu hastalarda bu parametrelere bakılarak OUAS'ın tanı ve tedavisine yarar sağlayacağı öngörülmektedir.



GENEL BİLGİLER

2.1 Uyku

Organizmanın, çeşitli uyarılarla değişik şiddetlerde geçici, kısmi ve periyodik olarak geri döndürülebilir biçimde çevreyle iletişiminin kesilmesi uyku olarak tanımlanmaktadır [23].

American Academy of Sleep Medicine (AASM)'ın 2007 yılında yayınladığı kriterlere göre uyku 4 evreye ayrılmaktadır. [24] Bu evreler hızlı göz hareketleri (rapid eye movement / REM) ve yavaş göz hareketleri (non-rapid eye movement / NREM) olarak adlandırılmaktadır [25,26].

Çizelge 2. 1 Gece uykusundaki evrelerinin sırası ve yüzdesi [27]

NREM1	%2-5
NREM2	%45-55
NREM3	%20-25
REM	%20-25

NREM1 ile başlayıp REM evresi ile sonlanan bir uyku döngüsü yaklaşık 90-120 dakika sürer. Bu döngü gece boyunca 4-6 kere meydana gelmektedir [28].

-NREM1 uyanıklık evresinden sonra oluşan uyku döngüsünün ilk evresidir. Bu evrede yavaş göz hareketleri saptanır [26].

-NREM2 evresinde ise göz hareketleri artık son bulur, nadiren rüya görülür [26].

-NREM3 derin uykunun olduğu evredir. Ayrıca rüya görmenin de oluştuğu bilinmektedir [26].

-REM ise rüyaların %80'inin görüldüğü, uyanıklığa benzeyen hızlı göz hareketlerinin ve kas seğirmelerinin olduğu evredir [29].

NREM evreleri genel olarak en az seviyede aktivitenin gösterildiği evrelerdir. Metabolizma yavaşlar, kalp-damar, solunum sisteminin hareketliliği ve beyin kan dolaşımı azalır [30].

REM kalp hızının, kan basıncının ve solunumun düzensizleştiği bir evre olarak bilinmektedir. Bunun nedeni olarak da otonom sinir sisteminin oluşması gösterilmektedir [31]. Akciğer hacminde azalma yine bu evrede görülmektedir. Bunun sonucunda da kan oksijen doygunluğu azalmaktadır. Ayrıca üst solunum yolu kaslarında meydana gelen hareket azalması havayolunda daralmalar ve tıkanmalara neden olmaktadır [32,33].

2.2 Uyku Bozuklukları

Uyku sırasında solunumda meydana gelen bozukluklar hastalıklara ve ölümlere sebep olmaktadır. AASM bu sebeple ICSD'yi oluşturmuş, 2005 (ICSD-2) ve 2014 yıllarında (ICSD-3) ise güncellemeler yapmıştır [34].

Bunlar;

-İnsomniler; uykuyu kaçırıcı bir ortam olmamasına rağmen uykuya hiç dalamama veya uykudan uyanıp gece boyunca tekrar uyuyamama durumudur.

-Uykuda solunum bozuklukları; obstrüktif ve santral apne sendromlarını da içinde bulunduran, uyku sırasında meydana gelen herhangi bir solunumla ilgili anormallik sonucu uykunun bölünmesine neden olan bozukluklardır.

-Hipersomniye sebep olan bozukluklar; gece boyunca uykuda herhangi bir bozukluk olmamasına rağmen gündüzleri meydana gelen uyku ataklarının sebep olduğu bozukluklardır.

- Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları; Jet-lag, vardiyalı çalışma gibi tüm organizmaların sahip olduğu aydınlık-karanlığa göre ayarlanan biyolojik saatin bozulmasına neden olan durumlardır.
- Parasomniler; uyurgezerlik, uykudan korku içinde uyanma, uyku sırasında ses çıkarma veya uykuda altını ıslatma gibi belirtileri olan davranış bozukluklarıdır.
- Uyku ile ilgili hareket bozuklukları; uyku başlangıcında veya uykuda görülen bacaklarda meydana gelen kramp, rahatsızlık veya kasılmaların sebep olduğu bozukluklardır [35].

2.3 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

OUAS'ın uyku sırasında gerçekleşen apne veya hipopneler sebebiyle üst solunum yolunda tıkanma atakları ve sıklıkla kandaki oksijen doyumluğunda (satürasyon) azalma ile karakterize bir sendrom olduğu, 2005 yılında AASM tarafından yayınlanan ICSD-2'de tanımlanmıştır [1].

Bu ataklar solunum yolunda kısa süreli hava kısıtlanmasına veya durmasına sebep olmaktadır [36]. Uyku sırasında meydana gelen atakların kısa süreli olması zararsızdır. Ancak 10 saniyeden fazla süren ve gece boyunca sayısının 30'dan fazla olması hastalık olarak kabul edilmektedir [37].

2.3.1 Tanımlar

Apne: Uyku sırasında 10 saniye veya daha fazla süre boyunca solunumun durmasıdır [38].

Obstrüktif Apne: Göğüs ve karın kaslarında solunum çabası sürerken hava akımının olmamasıdır [39].

Santral Apne: Hem hava akımının hem de solunum çabasının olmamasıdır [39].

Mikst Apne: Hava akımının ve solunum çabasının olmamasıyla başlayıp daha sonra solunum çabasının oluşmasıdır. Yani mikst apne santral apne olarak başlayıp obstrüktif apne olarak devam eder [39].

Hipopne: Uyku sırasında 10 saniye veya daha fazla süre boyunca solunumun azalmasıdır [38].

Apne İndeksi (Ai): Uyku saati başına düşen apne sayısıdır [37].

Apne Hipopne İndeksi (AHi): Bir saatlik uyku süresi boyunca meydana gelen ortalama apne ve hipopne sayısı toplamıdır. OUAS'ın sınıflandırılması için kullanılmaktadır [39].

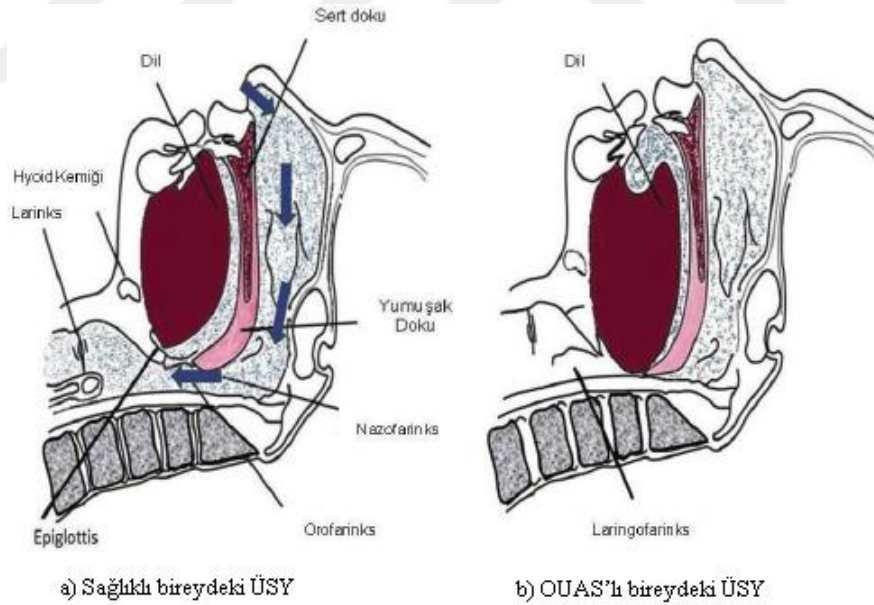
Arousal: Apne ve hipopneyi sonlandırmak için vücudun aniden uyanması veya daha yüzeysel bir uyku dönemine geçmesi durumudur [40].

Desatürasyon İndeksi (Di): Bir saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır [41].

Minimal Oksijen Satürasyonu (MOS): Uyku süresince meydana gelen en düşük oksijen satürasyonudur [41].

2.3.2 Patofizyoloji

OUAS'ın oluşum mekanizması oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu nedenle fizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır [37].



Şekil 2. 1 Sağlıklı ve OUAS'lı bireydeki ÜSY [29]

OUAS'lılar uyku sırasında üst solunum yolunun açık kalmasını gerçekleştiremezler. Özellikle NREM 1-2 ve REM evrelerinde üst solunum yolunun açıklığını sağlayan kasların aktivitelerinde zayıflamalar görülmektedir [42].

Yutak ise tıkanmaların asıl merkezidir. Bu tıkanmaya yumuşak damak, bademcik ve dil kökü sebep olmaktadır [43]. Uyanırken ve normal solunum sırasında yutağın açık kalmasını sağlayan reflekslerin çalışmaları, OUAS'lı hastaların uykuları süresince azalmaktadır [44]. Sürekli horlayan hastaların üst solunum yolunda, oluşan titreşimler nedeniyle kas ve sinirlerinde hasarların olduğu ve bu sebeple de refleks kayıplarının meydana geldiği çeşitli yayınlarda öne sürülmektedir [40,45].

2.3.3 Risk Faktörleri

OUAS görülme sıklığının yaşla artmasına rağmen özellikle 40-65 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaştığı görülmüştür [46]. Yapılan çalışmalar erkeklerde OUAS'ın görülme riskinin kadınlardan 2-3 kat daha fazla olduğunu göstermektedir [47]. Bunların nedenleri arasında cinsiyet hormonları, kas fonksiyonları, yağ dokusunun dağılımı ve üst solunum yollarındaki anatomik farklılıklar sayılabilir [40]. OUAS'lı hastalarda obeziteye sahip olma oranının %75 olduğu görülmüştür [46]. Yapılan çalışmalar %10'luk kilo artışının OUAS riskini 6 kat arttırdığını göstermiştir [48]. Bunlara ek olarak kilo kaybının miktarına bakılmaksızın OUAS'ın gerilemesine katkı sağladığı kanıtlanmıştır [46]. Alkol tüketiminin burun ve yutaktaki direnci artırarak solunumu güçleştirdiği, apnelerin sayısını ve süresini artırdığı görülmüştür [46,49]. Yapılan diğer çalışmalarda ise sigara içen kişilerde içmeyenlere göre OUAS riskinin 3 kat fazla olduğu gözlemlenmiştir [50]. Bir kişide OUAS sendromu oluşma riskinin, ailesinde bu sendromun olması halinde daha fazla olduğu saptanmıştır [51]. OUAS'lı hastalarda yapılan bir çalışmada yan pozisyonda yatmanın sırtüstü pozisyona göre AHI'ni %40-50 azalttığı belirlenmiştir [52]. Alerjik nezle, burun kemiği eğriliği, hipotiroidi, akromegali (hipofiz bezinin aşırı çalışması sonucu uzuvların gereğinden fazla büyümesi) gibi sendromlar ise OUAS'ın oluşumu için önemli risk faktörlerindedir [46].

2.3.4 Tanı

2.3.4.1 Klinik Tanı

OUAS'da tanı konulması için belirlenmiş 3 kriter vardır [35]. Bunlardan ya A içeriklerinden biri ve B ya da sadece C içeriği sağlanmalıdır.

A: Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunması

- Kişinin uykuda solunum durması ya da kesilmesi yüzünden uyanması
- Bir gözlemcinin hastada horlama ve uykuda solunum durması olaylarından birinin veya her ikisinin de varlığını saptaması
- Yorgunluk, gündüz aşırı uyku hali, uykusuzluk veya dinlendirmeyen uyku semptomlarına sahip olunması
- Hastada koroner arter hastalığı, hipertansiyon, inme, tip 2 diyabet, duygu durum bozukluğu, kalp yetmezliği olması

B: Polisomnografi (PSG) ile saat başına 5 veya daha fazla apne, hipopne veya arousalların saptanması

C: Polisomnografi (PSG) ile saat başına 15 veya daha fazla apne, hipopne veya arousalların saptanması

Klinik tanı için değerlendirilen parametreler horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.

Horlama: Uykuda solunumun kısmi olarak engellenmesi sonucu üst hava yolundaki yumuşak dokunun hava akımıyla titreşimi sonucu ortaya çıkan sestir [46]. Tüm toplumlarda görülür ancak devamlı ve gürültülü olması OUAS'ın en tipik sendromudur [53].

Tanıklı Apne: Uykuda olan hastanın kendisi tarafından fark edilemeyen, yakınlarının saptadığı, OUAS'luların %75'inde görülen bir semptomdur. Nadiren 2 dakika sürmesiyle beraber genelde 10-60 saniyelik ataklar halinde gelen apne çeşididir. Bu solunum kesilmesi hastanın boğulma hissi olarak tarif ettiği uyanmayla sonlanır [53].

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Uykuda sık tekrarlayan apne atakları nedeniyle meydana gelen uyku bölünmeleri, hastanın sağlıklı uyumasına engel olmaktadır. Gecenin yüzeysel uykuyla geçmiş olması ertesi güne uyku ihtiyacını doğurur [54]. Bu durum hastaların iş ve sosyal hayatına tesir etmektedir. Araç kullanımı gibi durumlarda kişinin hayatını tehlikeye sokmaktadır [55].

Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde Epworth Uykuluk Skalası (ESS) kullanılmaktadır. Hastadan sorulan 8 soruya 0-3 arası puan vermesi istenir. Test sonucu çıkan 10 ve üzeri sonuç olumlu kabul edilir [56].

Çizelge 2. 2 Epworth uykuluk skalası (ESS)

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete veya kitap okurken	0	1	2	3
2	Televizyon seyredirken	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken	0	1	2	3
7	Alkol almamış öğle yemeğinden sonra sessiz bir ortamda otururken	0	1	2	3
8	Araba trafikte birkaç dakika durduğunda	0	1	2	3

2.3.4.2 Polisomnografi

Polisomnografi uyku bozukluklarının tespiti için nihai kararın verilmesini sağlayan yöntemdir. Uyku apnesi veya herhangi bir uyku bozukluğu şüphesi olan hastalar uyku laboratuvarlarında bir veya iki gece yatırılır. Bu süreçte bazı nörolojik ve fizyolojik parametreler kaydedilir. Sonuçlar deneyimli uzmanlar tarafından yorumlanır [57].

Çizelge 2. 3 Polisomnografi için değerlendirilen standart parametreler [46]

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektrokülografi (EOG)
3. Elektromiyografi – Çene (EMG)
4. Elektromiyografi – Kaval kemiği (EMG)
5. Elektrokardiyografi (EKG)
6. Ağız ve burundaki hava akımı
7. Göğüs ve karındaki solunum hareketleri
8. Kandaki oksijen doygunluğu
9. Yatış pozisyonu
10. Horlama sesi

Uykunun hangi evresinde apne ve hipopnelerin oluştuğu, bunların süresi, beyin dalgaları, göz hareketleri, çene ve bacakta kas hareketleri, kalp ritim değişiklikleri, nabız, solunum gibi parametreler incelenir [38,42,46].

Yapılan polisomnografi sonucunda elde edilen apne-hipone indeksine göre bir OUAS sınıflaması yapılmıştır [58].

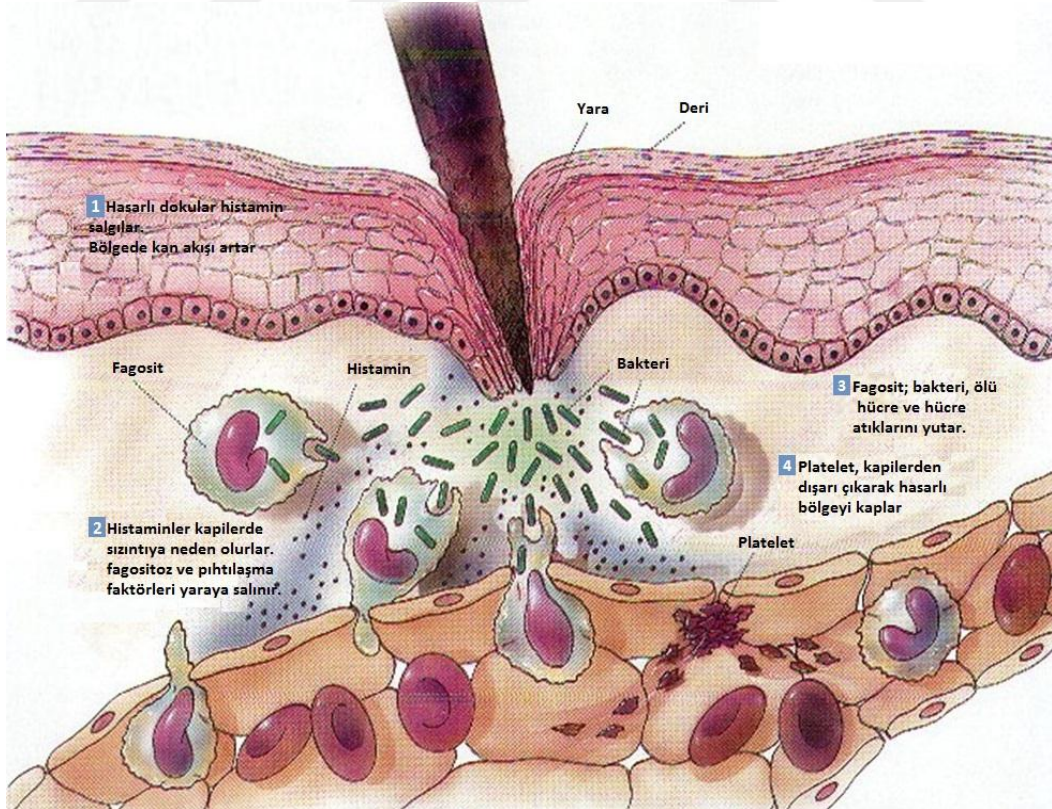
Çizelge 2. 4 AHI'ne göre OSAS sınıflaması

AHI<5	BASİT HORLAMA
5<AHI<15	HAFİF
16<AHI<30	ORTA
30<AHI	AĞIR

2.4 İnflamasyon ve OUAS'a Etkisi

2.4.1 İnflamasyon

Vücutta oluşan travmalara verilen cevaba inflamasyon denir. İnflamasyon bir çeşit savunma mekanizmasıdır. Travmaya verilen cevapların iletimi kan ve damarlarla gerçekleştirilir. Oluşan kan akımı sonucu hasarlı bölgede şişme, kızarıklık, ağrı ve ısı artışları meydana gelir [59,60].



Şekil 2. 2 Hücrede inflamasyon oluşumu [61]

İnflamasyonun amacı zararlı mikroorganizmaları ve hasarlı dokuları ortadan kaldırmak ve bunun yanı sıra onarıma da yardımcı olmaktır. Bunun için glikoprotein ve polipeptid yapıdaki sitokinler salgılanmaktadır. Sitokinler, travmanın olduğu bölgedeki hücreler tarafından ya da genel bağışıklık sistemine bağlı hücreler tarafından salgılanabilirler. Her sitokin kendi hücresele reseptörüne bağlanır ve gen transkripsiyonu ile hücre içi sinyal yollarının aktivasyonunu sağlarlar. Bu şekilde lökosit, lenfosit, monosit, makrofaj, mast hücreleri ve bazofiller gibi bağışıklık sisteminden sorumlu hücrelerin aktivitelerini, çoğalmalarını, farklılaşmalarını ve ömürlerini etkilerler. Ancak sitokin salgılanmasının kontrolden çıkması vücudun metabolik düzeninin bozulmasına, kronik inflamasyona ve organ hasarına neden olmaktadır [59,60].

2.4.2 İnflamasyon Belirteçleri

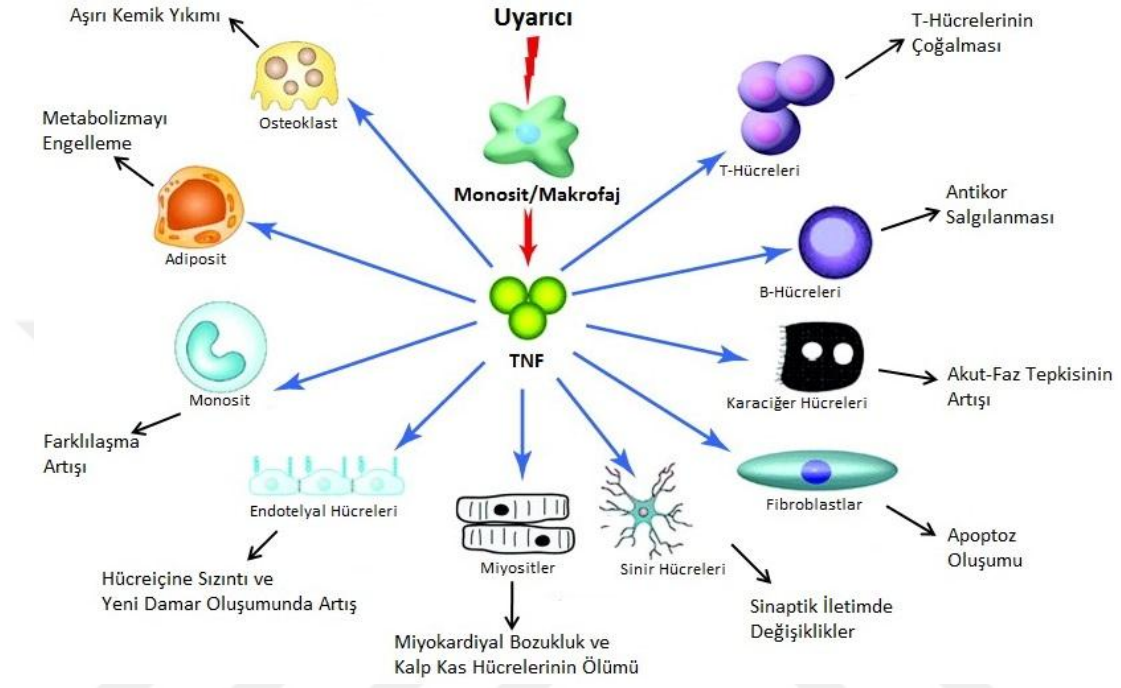
2.4.2.1 Tümör Nekroz Faktör - Alfa (TNF- α)

İnflamasyonu hem lokal hem de sistemik olarak etkileyen polipeptid bir sitokindir [60]. Özellikle monosit ve makrofajlardan sentezlenirler. Ama bunu yanı sıra T lenfosit hücreleri, düz kas hücreleri, adipositler ve fibroblastlardan da sentezlenmektedirler. TNF- α bağışıklık sistemi, hücre çoğalması (proliferasyon) ve kontrollü hücre ölümü (apoptozis) mekanizmalarında rol oynar [12].

TNF- α 'nın aktivasyonunu gösterebilmesi için hedef hücredeki spesifik reseptörlerine bağlanması gerekmektedir. Tip 1 TNF reseptörü (sTNF-R1) ve tip 2 TNF reseptörü (sTNF-R2) olmak üzere 2 adet reseptörü vardır. İki reseptör de solubl halde bulunabileceği gibi hücre membranlarında da bulunabilir. sTNF-R1 eritrosit harici neredeyse her hücreden salgılanırken sTNF-R2 genelde kan hücreleri ve onları yapan dokulardan sentezlenir. sTNF-R1'in ligandı solubl haldeki TNF- α , sTNF-R2'nin ligandı membranlarda bulunan TNF- α 'dır. TNF- α , sTNF-R1'i genellikle kontrollü hücre ölümü için, sTNF-R2'yi dokuların gençleştirilmesi, tamiri ve yeni damar oluşumu için kullanır [62].

TNF- α 'nın en önemli rolü her türlü enfeksiyona karşı vücudu savunmaktır. Bu yüzden vücudun sağlıklı olduğu durumlarda üretilmemektedir. Ortaya çıkan enfeksiyonel bir durum veya inflamasyon karşısında doğal bağışıklık sistemi tarafından salgılanmaya

başlar. TNF- α 'nın üretimi, enfeksiyonel maddelerin toll-benzeri reseptörler (TLR) ve Nükleer Faktör- κ B (NF- κ B) yardımı sonucu uyarılmasıyla gerçekleşir. Bunun sonucunda TNF- α daha fazla sitokin, kemokin ve endotel adhezyon moleküllerinin salgılanmasına neden olur. Salgılanan bu maddeler bağışıklık sisteminde görevli monosit, makrofaj ve lenfositlerin uyarılmasını, enfeksiyonel bölgelere hareket etmelerini sağlar [62].

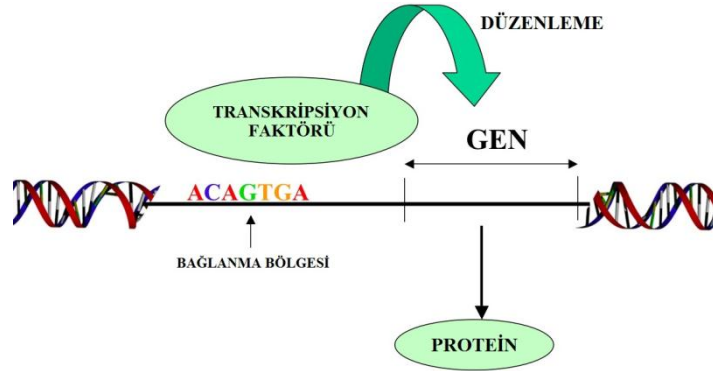


Şekil 2. 3 TNF- α 'nın hücre çeşitlerine etkisi [63]

Ancak kontrolsüz üretimi başta endotelial ve kardiyovasküler olmak üzere pek çok sistemde sorunlara yol açar. Enfeksiyonel bir durumun olmamasına rağmen TNF- α tarafından salgılanması uyarılan sitokin, kemokin ve adhezyon molekülleri bağışıklık sistemini harekete geçirir. Vücutta kızarıklık, ısı artışı ve şişlikler oluşmaya başlar. Bunun sonucunda protein yıkımı ve kilo kaybı meydana gelir. Bu olaylar zinciri tümör oluşumu ve kansere kadar gidebilmektedir [62].

2.4.2.2 Nükleer Faktör - Kappa - B (NF- κ B)

Nükleer Faktör- κ B beş üyeden oluşan bir transkripsiyon faktörü ailesidir. Bunlar NF- κ B1, NF- κ B2, RelA, RelB ve c-Rel'dir. Her hücre çeşidinde bulunan bir çeşit düzenleyici proteindir. Bu faktörlerin görevi DNA'nın belirli kısımlarına bağlanarak gen transkripsiyonunun artması veya azalmasını sağlamaktır [64,65].

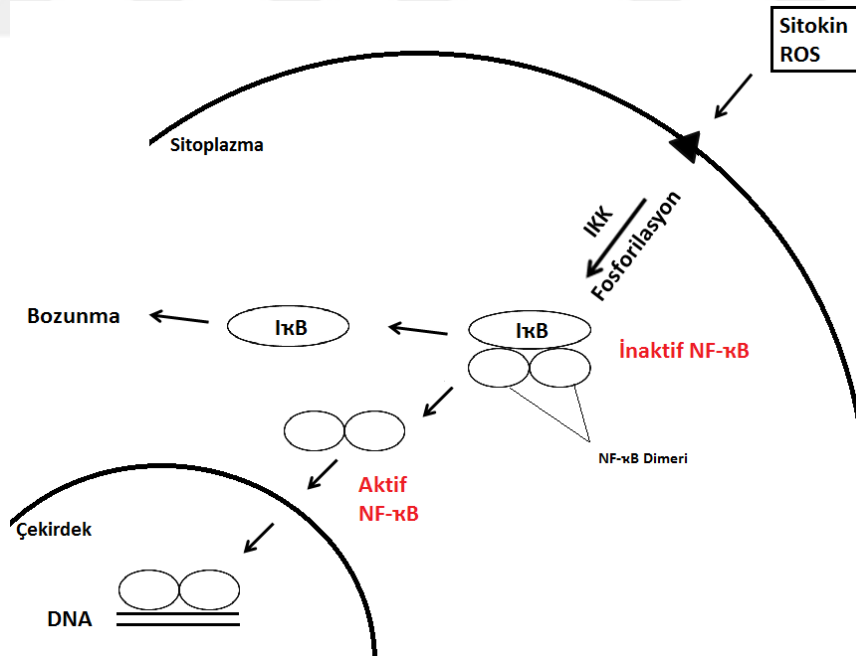


Şekil 2. 4 Transkripsiyon faktörünün DNA ile etkileşimi [66]

Bu beş üye birbirleriyle homodimerizasyon veya heterodimerizasyon oluşturur. İnhibitör Kappa B (I κ B) ile de birleşerek inaktif halde sitoplazmada bulunurlar [67]. İnflamatuar uyarı sonucu (TNF- α , ROS) I κ B kinaz (IKK) enzimi fosforilasyonla I κ B'nin NF- κ B'dan ayrılmasını sağlar. Ayrılan I κ B bozunmaya uğrar [68].



Serbest hale geçen NF- κ B aktifleşerek çekirdeğe girer. Daha sonra DNA üzerindeki spesifik genlerine bağlanarak transkripsiyonun başlamasını sağlar [17].



Şekil 2. 5 NF- κ B'nin hücre içi aktivasyonu [69]

Yapılan çalışmalarda NF- κ B'nin düzensiz aktivasyonunun birçok klinik olayda etkisi olduğu saptanmıştır. Özellikle diyabet, ateroskleroz, AIDS, astım ve kanser gibi

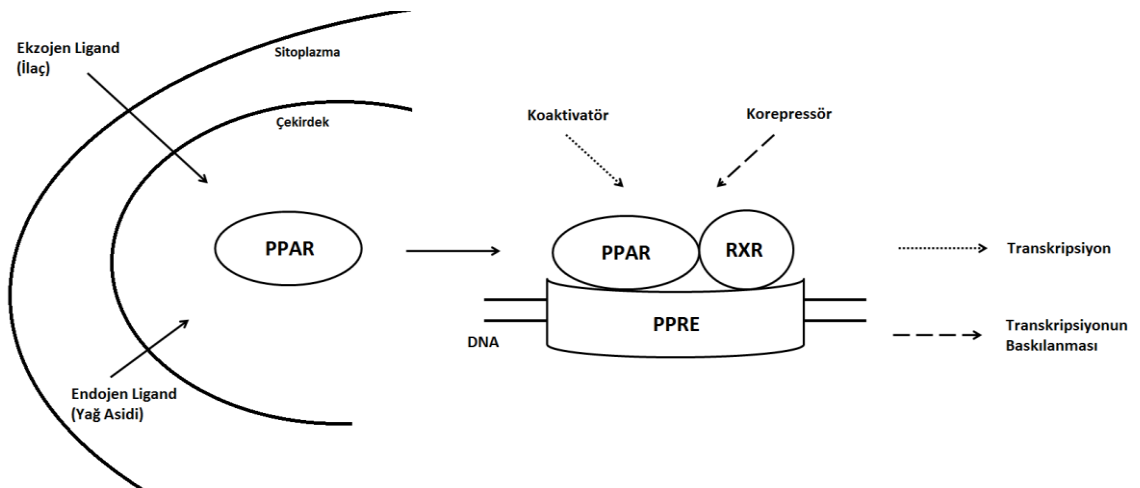
inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu öne sürülmektedir [70]. Ayrıca TNF- α gibi sitokinler tarafından uyarılmasıyla aktif hale gelen NF- κ B, çekirdeğe geçtikten sonra inflamasyona sebep olan sitokinlerin salınımı için genlerin transkripsiyonuna neden olmaktadır [71].

NF- κ B'nin özellikle diyabetle ilişkisi göze çarpmaktadır. İnsülinin proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin sentezini azalttığı, I κ B gibi antiinflamatuvar yapıların üretimini arttırdığı saptanmıştır [72]. Ayrıca Tip 2 diyabetin ilk evrelerinde insülin tedavisinin uygulanmasıyla NF- κ B seviyesinde azalmanın olduğu görülmüştür [73].

2.4.2.3 Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör - Alfa (PPAR- α)

PPAR'lar lipid ve karbohidrat metabolizmasını düzenleyen transkripsiyon faktörleridir. Uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve kolesterollerin safra asitlerine dönüşmesinde görevli peroksizomların çoğalmasını sağlayan ajanlar tarafından aktive edilirler [74].

Hücre çekirdeğinde bulunan PPAR'lar ekzojen veya endojen ligandlarla aktive olurlar. Sonrasında başka bir nükleer reseptör olan Retinoid X (RXR) ile dimer oluşturur ve hedef genin PPAR yanıt elemanlarına (PPAR Response Elements, PPREs) bağlanırlar. Eğer koaktivatörle etkileşirse transkripsiyonu başlatır, korepressörle etkileşirse transkripsiyonu baskırlar [75,76].



Şekil 2. 6 PPAR'ın hücreiçi aktivasyonu [77]

Farklı dokular tarafından sentezlenen 3 çeşit PPAR bulunmaktadır. Bunlar PPAR- α , PPAR- β/δ ve PPAR- γ 'dır.

Çizelge 2. 5 PPAR çeşitleri [19,76]

Tür	Doku	Ligand	İşlevi	İlişkili Hastalıklar
PPAR-α	Adipoz Doku, Karaciğer, Kalp, Kas, Damar Endotel Hücreleri, Damar Düz Kas Hücreleri, Makrofaj/Monosit	Yağ asitleri Fibratlar	Yağ asidi oksidasyonu Antiinflamatuvar etki	Dislipidemi Diyabet Ateroskleroz İnflamasyon
PPAR-β/δ	Kas, Adipoz Doku	Yağ asitleri Proteinler	Kas oluşumu Enerji dengesi	Dislipidemi Obezite Ateroskleroz
PPAR-γ	Adipoz Doku, Kalp, Kas, Damar Endotel Hücreleri, Damar Düz Kas Hücreleri, Makrofaj/Monosit	Yağ asitleri Tiazolidinedio nlar (TZDler)	Yağ depolanması	İnsülin direnci Obezite Metabolik sendrom Kanser İnflamasyon Hipertansiyon

PPAR- α 'ların salgılanması genellikle adipoz doku, karaciğer, damar endotelial hücreleri, damar düz kas hücreleri, monosit ve makrofajlarda gerçekleşmektedir. Lipid metabolizması ve inflamatuvar olaylarda görev almaktadır.

Bunlar;

- Yağ asidi alımı, taşınması, salınımını sağlamak
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) transkripsiyonunu artırmak
- Karaciğerde trigliseridleri, serbest yağ asidine hidrolizleyen lipoprotein lipaz (LPL) enziminin ekspresyonunu artırmak ve inhibitörünün ekspresyonunu engellemek
- Damar duvarlarında NF- κ B ve sitokinlerin üretimini sınırlamak
- Kalpte yağ asidi salınımı ve oksidasyonunu kontrol etmek [19,76]

2.4.2.4 Diğer İnflamatuar Belirteçler

C-Reaktif Protein (CRP): CRP bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon ve doku zedelenmesi sonucu kanda seviyesi hızlı bir şekilde artar. Karaciğerde üretilir. Kardiyovasküler olayların ve sistemik inflamasyonun en önemli belirteçlerindendir [78].

İnterlökinler (IL): Bağışıklık sistemi ve inflamatuvar olaylarda rol oynayan sitokinlerdir. IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 gibi monosit, makrofaj, fibroblast ve T hücrelerinden sentezlenen çeşitleri bulunmaktadır [79].

Fibrinojen: Kanın pıhtılaşmasında görev alan akut faz reaktanıdır. Üretimi karaciğerde gerçekleşir. Plazmadaki miktarı inflamasyon sonucu artış gösterir [80].

2.4.3 İnflamasyon ve OUAS İlişkisi

İnflamasyon, OUAS'ta hem sistemik olarak hem de üst solunum yolunda meydana gelerek etkisini göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalar horlama sonucu oluşan titreşimlerin üst solunum yolundaki yumuşak dokularda hasar meydana getirdiğini göstermektedir. Oluşan bu hasarı gidermek için de bölgede artan lenfosit varlığı gözlemlenmiştir [81]. Ayrıca bir diğer bölgesel belirteç de nazal (burun) inflamasyondur. Bazı araştırmalar, hastaların sinüzit veya nezle belirtileri taşımamalarına rağmen OUAS'tan kaynaklanan nazal inflamasyona sahip olduklarını göstermiştir [82].

OUAS'lılarda apne, hipopne ve arousallar sebebiyle oluşan

- Asfiksi (havasız kalma),
- Hipoksi - reoksijenasyon (dokularda oksijen azlığı - oksijen seviyesinin normale dönmesi),
- Hiperkapni - asidoz (kanda CO₂ artışı – kanda pH düşmesi),
- İskemi - reperfüzyonun (kan akımının azalması – akımın normale dönmesi)

sistemik olarak inflamasyona sebep olduğu bilinmektedir. Bu tür değişimlerin insülin direnci, obezite, hipertansiyon, ateroskleroz (damar tıkanıklığı) gibi kardiyovasküler hastalıklarda artışa yol açtığı tespit edilmiştir [83].

Çizelge 2. 6 İnflamasyon belirteçlerinin OUAS'la ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmalar

Inflamatuar Belirteçler	Olgu Sayısı	Bulgu	Referans
TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10	18 Hasta 20 Kontrol	TNF- α 'da belirgin, IL-6'da az seviyede artış, IL-10'da azalma saptanmış, IL-1 β 'da görülen artış istatistiksel olarak kabul edilecek düzeyde olmadığı görülmüş	Alberti ve ark. [84]
IL-23, CRP	23 Hasta 27 Kontrol	IL-23 ve CRP kontrollere göre hastalarda daha yüksek seviyede olduğu görülmüş	Can ve ark. [85]
IL-8	20 Hasta 10 Kontrol	IL-8 değeri hastalarda daha yüksek, AHİ ve desatürasyon ile ilişkili olduğu saptanmış	Ohga ve ark. [86]
IL-6, TNF- α	33 Hasta 24 Kontrol	IL-6 ve TNF- α değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında fark görülmemiş	Doğan ve ark. [87]
hsCRP, IL-6, sTNF-R1	38 Hasta 39 Kontrol	IL-6 erkeklerde OUAS ile korele, kadınlarda bağımsız, hsCRP tüm hastalarda yüksek, sTNF-R1'in ise OUAS ile ilişkisi görülmemiş	Kritikou ve ark. [88]
IL-1, IL-6, TNF- α	102 Hasta 77 Kontrol	IL-1, IL-6 ve TNF- α hastalıkla ilişkili olduğu saptanmış	Popko ve ark. [89]
CRP, TNF- α , IL-6, Fibrinojen	38 Hasta 23 Kontrol	TNF- α hastalarda yüksek, CRP, IL-6 ve fibrinojende fark görülmemiş	Steiroopoulos ve ark. [90]
TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12	67 Hasta 30 Kontrol	TNF- α , IL-8 değerleri yüksek, IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12'yle ilişki saptanmamış	Ryan ve ark. [91]
CRP, IL-6	30 Hasta 14 Kontrol	CRP ve IL-6 hastalarda obez kontrollere göre daha yüksek seviyede bulunmuş	Yokoe ve ark. [92]
CRP	30 Hasta 10 Kontrol	CRP değerinin, ağır OUAS'lılarda hafif derecelilere göre daha yüksek olduğu görülmüş	Tie ve ark. [93]
CRP, IL-6, TNF- α , sTNF-R2, Fibrinojen	355 Hasta 545 Kontrol	AHİ'nin CRP, IL-6 ve fibrinojenle ilişkili, TNF- α ve sTNF-R2 ile ilişkili olmadığı saptanmış	Chami ve ark. [94]
TNF- α , IL-8	16 Hasta 11 Kontrol	TNF- α ve IL-8 değerlerinde kontrol ve hasta grupları arasında fark görülmemiş	Guasti ve ark. [95]
IL-8	25 Hasta 17 Kontrol	IL-8 hastalarda daha yüksek olduğu görülmüş	Alzoghaibi ve ark. [96]

Çizelge 2. 7 İnflamasyon belirteçlerinin OUAS'la ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmalar (devamı)

CRP, Fibrinojen	36 Hasta 34 Kontrol	CRP ve fibrinojen değerleri obez hastalarda obez kontrollere göre daha yüksek saptanmış	Başoğlu ve ark. [97]
Fibrinojen	36 Hasta 18 Kontrol	Fibrinojenin ağır OUAS'lılarda hafif hastalara ve kontrollere göre daha yüksek olduğu görülmüş	Shamsuzzaman ve ark. [98]

MATERYAL VE METOD

3.1 Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınan onay ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınacak hastalar İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Merkezi'ne OUAS şüphesiyle gelen hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalardan imzalı onayları alınmıştır.

Çalışma grupları

Kontrol Grubu: 16 erkek ve 14 kadın hastadan oluşan 30 kişi dahil edilmiştir. Bu grubun yaş ortalaması: $49,80 \pm 6,52$

OSAS Grubu: 41 erkek ve 19 kadın hastadan oluşan 60 kişi dahil edilmiştir. Bu grubun yaş ortalaması: $52,00 \pm 10,66$

Akromegalisi, malignitesi, koroner arter hastalığı, karaciğer veya böbrek rahatsızlığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Tanı

Hastalığın tanısının konulması için ESS ve PSG uygulandı. Hastalar OUAS seviyesine göre değerlendirildi. Çalışmaya hasta grubu olarak orta ve ağır dereceli OUAS'lılar, kontrol grubu olarak AHİ 5'ten küçük olan OUAS'lılar dahil edildi.

3.3 Kanların Toplanması ve Saklanma Koşulları

Her hastadan PSG sonrası sabah açlık kan örnekleri alındı. Kanlar bekletilmeden +4°C, 2800 rpm’de 10 dakika santrifüjlendi. Serum ve plazmalar ependorflara ayrıldı. Analiz yapılana kadar -80°C’de saklandı.

Total protein, albumin, total kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, glukoz, insülin ve CRP düzeyleri gibi biyokimyasal değerler hasta dosyalarından temin edildi.

3.4 Analiz

3.4.1 Kullanılan Gereçler

- TNF- α ELISA kiti
- sTNF-R1 ELISA kiti
- NF- κ B ELISA kiti
- PPAR- α ELISA kiti
- Mikroplate okuyucu (Bio-tek ELx800)
- Mikro ELISA yıkayıcısı (Bio-tek ELx50)
- Santrifüj (Sigma 3-18 K)
- Mikropipetler
- 80°C Derin Dondurucu (Haier UH Freezer)
- Etüv (Heraeus)
- Distile su cihazı (Ultramax Silver)

3.4.2 Yöntem

TNF- α , sTNF-R1, NF- κ B ve PPAR- α düzeyleri, Sandviç prensibine dayanan Enzim Bağlı İmmün Assay (ELISA=Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntem ile saptandı.

VKİ; kişinin kilosunun, boyunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{açlık plazma insülin düzeyi } (\mu\text{U/mL}) \times \text{açlık plazma glukoza (mg/dL)}] / 405$$

(3.1)

HOMA-IR ise (3.1) formülüne göre hesaplandı.

3.4.2.1 Ayıraçlar

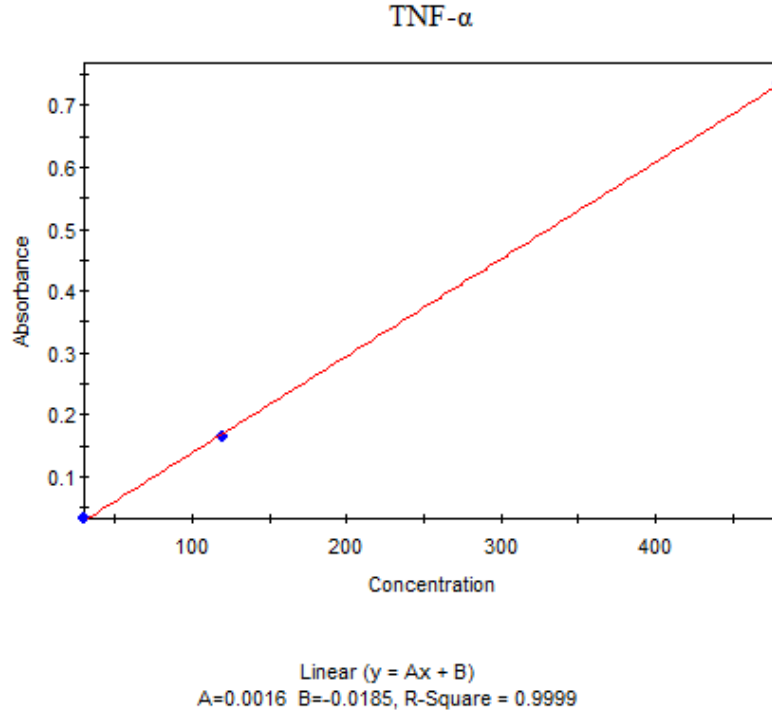
- Her kit için spesifik antikor kaplı 96 kuyucuklu mikroplate
- Standart solüsyonu
- Standart seyreltme solüsyonu
- Spesifik anti-antikor çözeltisi
- Horseradish Peroksidaz (HRP)
- Yıkama solüsyonu
- Kromojenik reaktif A
- Kromojenik reaktif B
- Stop solüsyonu

3.4.2.2 Uygulama

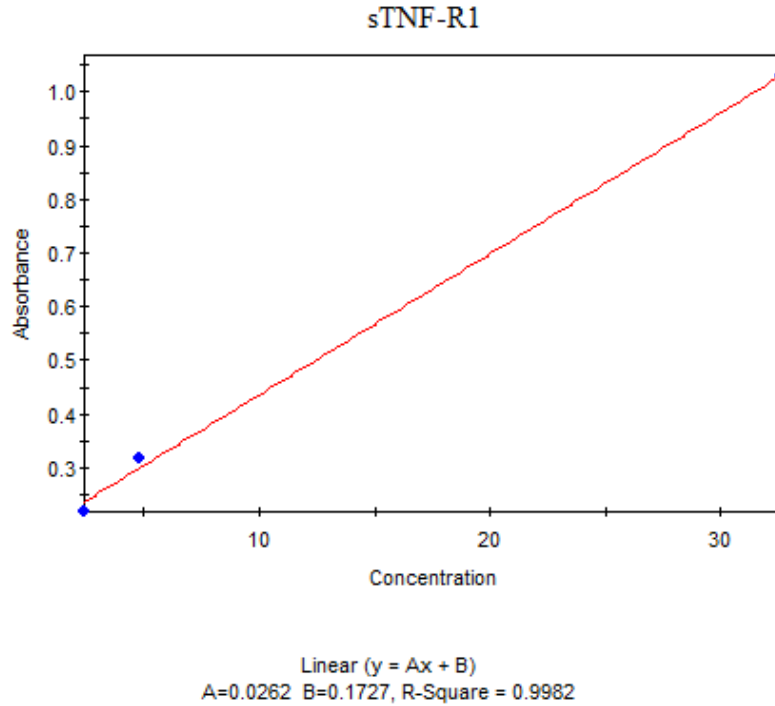
Uygulamaya başlamadan önce tüm malzemeler oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Standartlar, standart seyreltme solüsyonu ve yıkama solüsyonu kit prospektüsüne göre hazırlandı. Spesifik antikor ile kaplanmış mikroplatede blank için bir kuyucuk atlandı. 5 kuyucuğa standart çözeltiden 50 µL konuldu. Kalan kuyucuklar ise 40µL örnek ve 10µL anti-antikor pipetlendi. Blank hariç tüm kuyucuklara 50µL HRP eklendi. Kuyucukların üstü örtüldü, hafifçe çalkalandı ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. Her kuyucuktaki sıvı aspire edildi ve 5 kere yıkama çözeltisiyle yıkandı. Her kuyucuğa önce 50 µL kromojenik reaktif A, sonra 50µL kromojenik reaktif B eklendi. Mavi renk elde edildi. Hafifçe çalkalandı, 37 °C'de ve ışıktan uzakta 10 dakika inkübe edildi. 50 µL stop solüsyonu eklenip rengin maviden sarıya dönmesi için 10 dakika beklenildi. Kuyucukların absorbansı mikroplate okuyucuda (Bio-tek ELx800) 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.4.2.3 Hesaplama

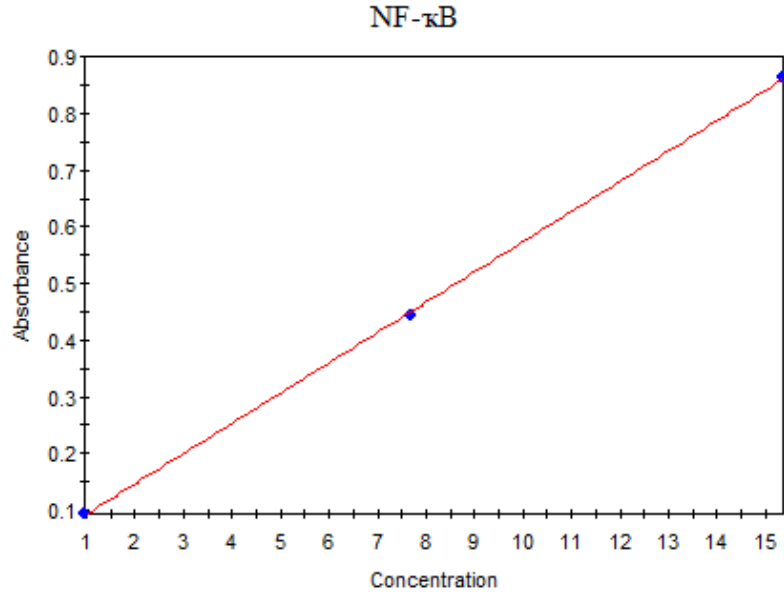
Elde edilen standart absorbansları ile standart eğrisi oluşturuldu. Bu eğri yardımı ile örneklerle ait serum konsantrasyonları ng/L olarak hesaplandı.



Şekil 3. 1 TNF- α standart eğrisi

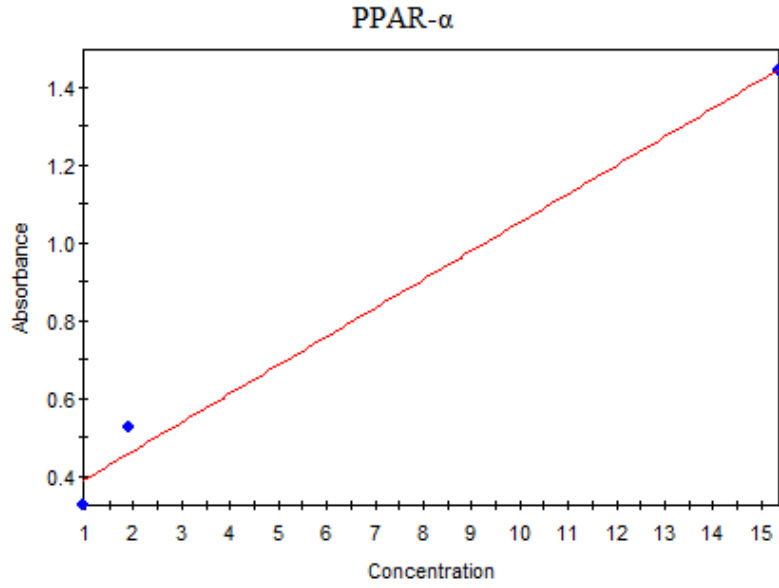


Şekil 3. 2 sTNF-R1 standart eğrisi



Linear ($y = Ax + B$)
A=0.0535 B=0.0387, R-Square = 0.9998

Şekil 3. 3 NF-κB standart eğrisi



Linear ($y = Ax + B$)
A=0.0734 B=0.3176, R-Square = 0.9879

Şekil 3. 4 PPAR-α standart eğrisi

3.5 Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda devamlılık gösteren değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İkili grupların karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi, sayısal veriler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Gruplarda incelenen bağımsız risk faktörlerinin OUAS üzerine etkisinin kestirim değerleri ROC eğrisi analiziyle belirlendi.

Tüm veriler Windows için düzenlenen SPSS software (SPSS Inc, Chicago, IL) 17.0 versiyon kullanılarak analiz edildi. p değeri $< 0,05$ ise istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA**4.1 Sonuçlar****4.1.1 Çalışma Gruplarına Ait Demografik Özellikler, Rutin Biyokimyasal Parametreler ve Analiz Sonuçları**

Çalışma gruplarına ait demografik ve biyokimyasal parametreler Çizelge 4.1’de verilmiştir. Yaş (yıl) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. VKİ, OUAS grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu. Glukoz, albumin, total kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, insülin ve HOMA-IR düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, total protein ve HDL-Kolesterol düzeyleri anlamlı düşük bulundu.

Çizelge 4. 1 Uyku apne sendromlu hastalar ile kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	OUAS (n=60)	Kontrol (n=30)	P değerleri
	Ortalama ± Standart Hata	Ortalama ± Standart Hata	
Yaş (yıl)	52,00 ± 10,66	49,80 ± 6,52	0,154
Cinsiyet (E/K)	41/19	16/14	-
VKİ (kg/m ²)	32,82 ± 6,23	24,49 ± 1,74	0,000

Çizelge 4. 2 Uyku apne sendromlu hastalar ile kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması (devamı)

Glukoz (mg/dL)	117,93± 33,11	88,12± 6,58	0,000
Total Protein (g/dL)	7,13 ± 0,34	7,35 ± 0,31	0,003
Albumin (g/dL)	4,66 ± 0,26	4,51 ± 0,27	0,005
Total Kolesterol (mg/dL)	186,17 ± 35,06	171,05 ± 14,73	0,014
HDL-Kolesterol (mg/dL)	46,02 ± 12,48	55,86 ± 14,61	0,001
LDL-Kolesterol (mg/dL)	125,55 ± 25,38	102,81 ± 10,93	0,000
Trigliserid (mg/dL)	144,17 ± 90,28	85,34± 27,93	0,000
İnsülin (µU/mL)	10,71 ± 4,53	8,59 ± 1,69	0,008
HOMA-IR	3,38 ± 2,33	1,86 ± 0,37	0,000

4.1.2 Uyku Apne Sendromlu Hastaların Demografik Özellikleri, Uyku ve Biyokimyasal Parametreleri ve Analiz Sonuçları

OUAS'lu hastalara ait demografik özellikleri, uyku ve biyokimyasal parametreleri Çizelge 4.2'de verilmiştir. Yaş ve VKİ, ağır OUAS grubunda orta düzey OUAS grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu. Epworth uykululuk skalası (EES) ve apne hipopne indeksi (AHI) ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken minimum oksijen satürasyonu (MOS) ise ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu. Ortalama oksijen satürasyonu (OOS), glukoz, total protein, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Total kolesterol, insülin, HOMA-IR ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken albumin düzeyleri ise ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu.

Çizelge 4. 3 Uyku apne sendromlu hastaların demografik özellikleri, uyku ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Ağır (n=29)	Orta (n=31)	P değerleri
	Ortalama ± Standart Hata	Ortalama ± Standart Hata	
Yaş (yıl)	56,55 ± 10,81	47,74 ± 8,55	0,001
Cinsiyet (E/K)	21/8	20/11	-
VKİ (kg/m ²)	32,82 ± 6,23	30,63 ± 4,11	0,002
Epworth uykululuk skalası (ESS)	12,45±4,03	10,45±3,37	0,022
Minimum oksijen satürasyonu (MOS) (%)	73,69±11,39	80,52±7,28	0,004
Apne hipopne indeksi (AHI)	61,22± 27,44	18,90±5,36	0,000
Ortalama oksijen satürasyonu (OOS) (%)	91,16 ± 3,61	91,68 ± 2,94	0,275
Glukoz (mg/dL)	123,38±33,26	112,84 ± 32,15	0,112
Total Protein (g/dL)	7,05±0,34	7,20±0,33	0,052
Albumin (g/dL)	4,56±0,16	4,76 ± 0,29	0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	194,14 ± 30,32	178,71 ± 37,46	0,046
HDL-Kolesterol (mg/dL)	45,52± 13,41	46,48 ± 11,51	0,384
LDL-Kolesterol (mg/dL)	129,28 ± 25,59	122,06 ± 24,68	0,140
Trigliserid (mg/dL)	138,14 ± 78,10	149,81 ± 100,01	0,312
İnsülin (µU/mL)	12,02 ± 4,80	9,49 ± 3,90	0,015
HOMA-IR	3,90 ± 2,53	2,89 ± 2,01	0,048

4.1.3 OUAS'lu Hastalar İle Kontrol Grubunun Sistemik İnflamasyon Parametreleri ve Analiz Sonuçları

OUAS'lu hastalar ile kontrol grubunun sistemik inflamasyon parametreleri Çizelge 4.3'te verilmiştir. CRP, TNF- α , sTNF-R1, NF- κ B düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken PPAR- α düzeyleri ise ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu.

Çizelge 4. 4 Uyku apne sendromlu hastalar ile kontrol grubunun sistemik inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	OUAS (n=60)	Kontrol (n=30)	P değerleri
	Ortalama \pm Standart Hata	Ortalama \pm Standart Hata	
CRP (mg/L)	2,86 \pm 2,68	1,01 \pm 0,31	0,000
TNF- α (ng/L)	169,07 \pm 79,35	117,06 \pm 15,79	0,000
sTNF-R1 (ng/mL)	5,31 \pm 5,69	2,34 \pm 1,41	0,003
NF- κ B (ng/mL)	0,66 \pm 0,33	0,30 \pm 0,17	0,000
PPAR- α (ng/mL)	2,94 \pm 1,23	4,56 \pm 1,79	0,000

4.1.4 OUAS'lu Hastaların Sistemik İnflamasyon Parametreleri ve Analiz Sonuçları

OUAS'lu hastaların sistemik inflamasyon parametreleri Çizelge 4.4'te verilmiştir. CRP, TNF- α , sTNF-R1, NF- κ B düzeyleri ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunurken PPAR- α düzeyleri ise ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu.

Çizelge 4. 5 Uyku apne sendromlu hastaların sistemik inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Ağır (n=29)	Orta (n=31)	P değerleri
	Ortalama ± Standart Hata	Ortalama ± Standart Hata	
CRP (mg/L)	4,03 ± 3,28	1,78 ± 1,20	0,000
TNF-α (ng/L)	197,42± 92,45	142,55± 52,29	0,003
sTNF-R1 (ng/mL)	7,45 ±7,29	3,31 ± 2,16	0,002
NF-κB (ng/mL)	0,88 ±0,25	0,45± 0,26	0,000
PPAR-α (ng/mL)	2,16 ± 0,97	3,67 ± 0,99	0,000

4.1.5 Korelasyon Bulguları

4.1.5.1 Çalışma Tüm OUAS Grubu (n=60)

Yaş ile ilişkili durumlar

Yaş (yıl) ile AHİ arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,387^{**}$, $p<0,002$).

Yaş (yıl) ile MOS arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,440^{**}$, $p<0,000$).

Yaş (yıl) ile NF-κB (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,486^{**}$, $p<0,000$).

Yaş (yıl) ile PPAR-α (ng/mL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,450^{**}$, $p<0,000$).

AHİ ile ilişkili durumlar

AHİ ile VKİ (kg/m^2) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,401^{**}$, $p<0,002$).

AHİ ile ESS arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,425^{**}$, $p<0,001$).

AHİ ile MOS arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,283^*$, $p<0,028$).

AHİ ile Albümin (g/dL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,338^{**}$, $p<0,008$).

AHİ ile CRP (mg/L) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,260^*$, $p<0,045$).

AHİ ile NF- κ B (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,550^{**}$, $p<0,000$).

AHİ ile PPAR- α (ng/mL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,501^{**}$, $p<0,000$).

ESS ile ilişkili durumlar

ESS ile MOS arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,335^{**}$, $p<0,009$).

ESS ile NF- κ B (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,348^{**}$, $p<0,006$).

MOS ile ilişkili durumlar

MOS ile VKİ (kg/m^2) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,410^{**}$, $p<0,001$).

MOS ile NF- κ B (ng/mL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,706^{**}$, $p<0,000$).

MOS ile PPAR- α (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,599^{**}$, $p<0,000$).

TNF- α ile ilişkili durumlar

TNF- α (ng/mL) ile Albumin (g/dL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,293^*$, $p<0,023$).

TNF- α (ng/mL) ile sTNF-R1 (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,488^{**}$, $p<0,000$).

sTNF-R1 ile ilişkili durumlar

sTNF-R1 (ng/mL) ile Albümin (g/dL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=0,334^{**}$, $p<0,009$).

NF-κB ile ilişkili durumlar

NF-κB (ng/mL) ile VKİ (kg/m²) arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,437***, p<0,000),

NF-κB (ng/mL) ile PPAR-α (ng/mL) arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,508**, p<0,000).

PPAR-α ile ilişkili durumlar

PPAR-α (ng/mL) ile VKİ (kg/m²) arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,359**, p<0,005).

PPAR-α (ng/mL) ile CRP (mg/L) arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,354**, p<0,006).

PPAR-α (ng/mL) ile İnsülin (μU/mL) arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,288*, p<0,026).

PPAR-α (ng/mL) ile HOMA-IR arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,256*, p<0,048).

4.1.5.2 Ağır OUAS'lı Grup (n=29)

Yaş ile ilişkili durumlar

Yaş (yıl) ile MOS arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,494**, p<0,006).

Yaş (yıl) ile NF-κB (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,492**, p<0,007).

Yaş (yıl) ile PPAR-α (ng/mL) arasında negatif korelasyon saptandı (r=-0,447*, p<0,15).

AHI ile ilişkili durumlar

AHI ile ESS arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,502^{**}$, $p<0,006$).

MOS ile ilişkili durumlar

MOS ile VKİ (kg/m^2) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,425^*$, $p<0,021$).

MOS ile NF- κ B (ng/mL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,649^{**}$, $p<0,000$).

MOS ile PPAR- α (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,537^{**}$, $p<0,003$).

TNF- α ile ilişkili durumlar

TNF- α (ng/mL) ile sTNF-R1 (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,410^*$, $p<0,027$).

sTNF-R1 ile ilişkili durumlar

sTNF-R1 (ng/mL) ile Albumin (g/dL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,374^*$, $p<0,045$).

sTNF-R1 (ng/mL) ile Glukoz (mg/dL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,443^*$, $p<0,016$).

NF- κ B ile ilişkili durumlar

NF- κ B (ng/ml) ile VKİ (kg/m^2) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,426^*$, $p<0,021$).

PPAR- α ile ilişkili durumlar

PPAR- α (ng/mL) ile Yaş (yıl) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,447^*$, $p<0,15$).

4.1.5.3 Orta OUAS'lı Grup (n=31)

AHI ile ilişkili durumlar

AHI ile MOS arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,437^*$, $p<0,014$).

AHI ile Glukoz (mg/dL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,405^*$, $p<0,024$).

AHI ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,385^*$, $p<0,032$).

AHI ile NF- κ B (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,390^*$, $p<0,30$).

ESS ile ilişkili durumlar

ESS ile NF- κ B (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,397^*$, $p<0,027$).

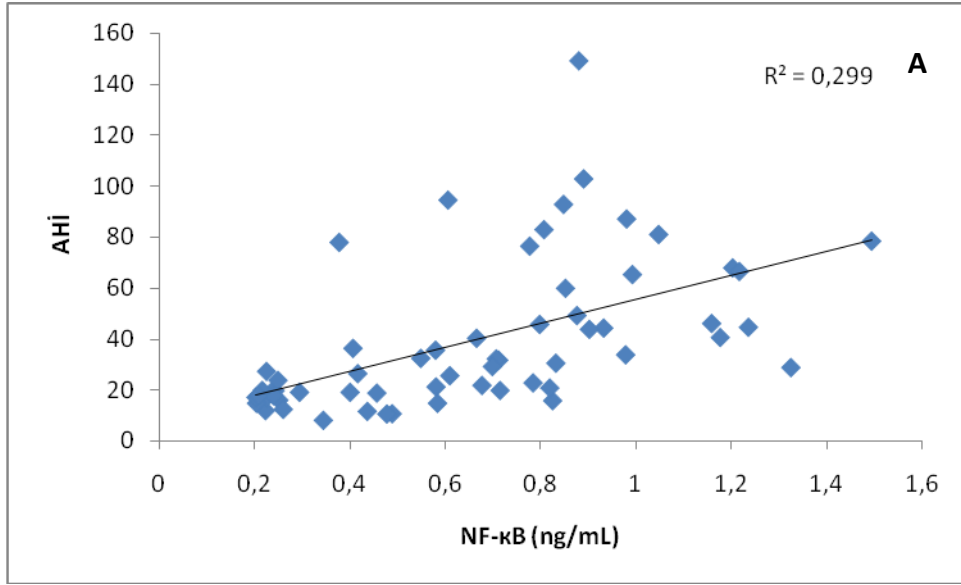
MOS ile ilişkili durumlar

MOS ile NF- κ B (ng/mL) arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,767^{**}$, $p<0,000$).

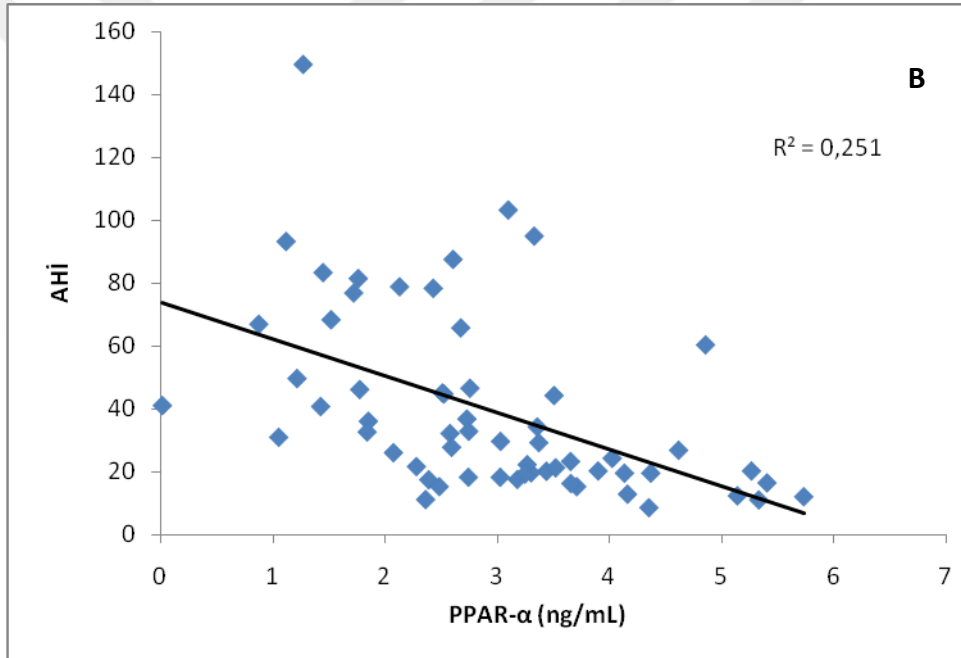
MOS ile PPAR- α (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,545^{**}$, $p<0,002$).

TNF- α ile ilişkili durumlar

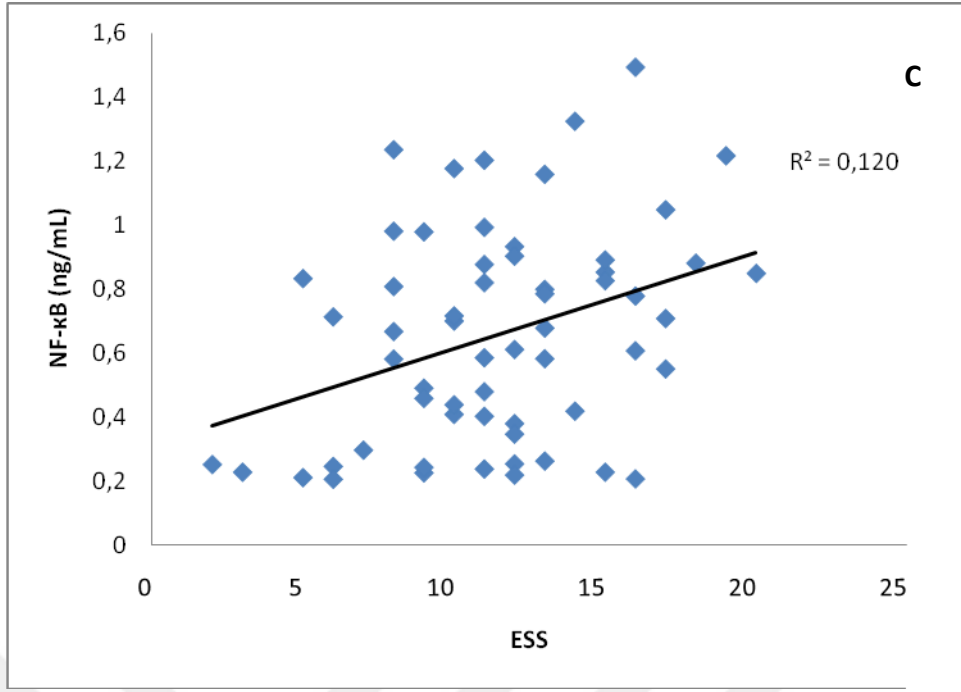
TNF- α (ng/mL) ile sTNF-R1 (ng/mL) arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,515^{**}$, $p<0,003$).



Şekil 4. 1 OUAS hasta grubunda AHI ve NF-κB arasındaki pozitif korelasyonu



Şekil 4. 2 OUAS hasta grubunda AHI ve PPAR-α arasındaki negatif korelasyonu



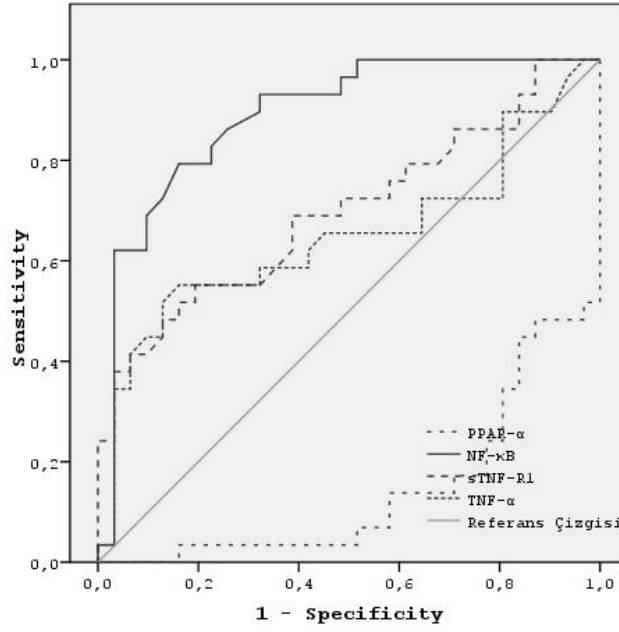
Şekil 4. 3 OUAS hasta grubunda ESS ve NF-κB arasındaki pozitif korelasyonu

4.1.6 ROC Analizi

OUAS ve kontrol grubu arasında, birer laboratuvar testi olarak serum NF-κB, PPAR-α, TNF-α, sTNF-R düzeyleri OUAS'lu hastaları, sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansı ve kesim değerleri ROC analizi ile belirlendi. Kesim değerleri Çizelge 4.5'te, ROC eğrisi Şekil 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4. 6 Serum NF-κB, PPAR-α, TNF-α, sTNF-R1 düzeylerinin OUAS'lu hastaları, sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansı

	Kesim Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Eğri Altında Kalan Alan	Anlamlılık (p)
PPAR-α (ng/mL)	>3,3650	33,3	30,0	0,237	<0,001
NF-κB (ng/mL)	>0,37	75,0	76,7	0,823	<0,001
sTNF-R1 (ng/mL)	>2,8150	66,7	66,7	0,709	<0,001
TNF-α (ng/L)	>122,50	76,7	73,3	0,806	<0,001

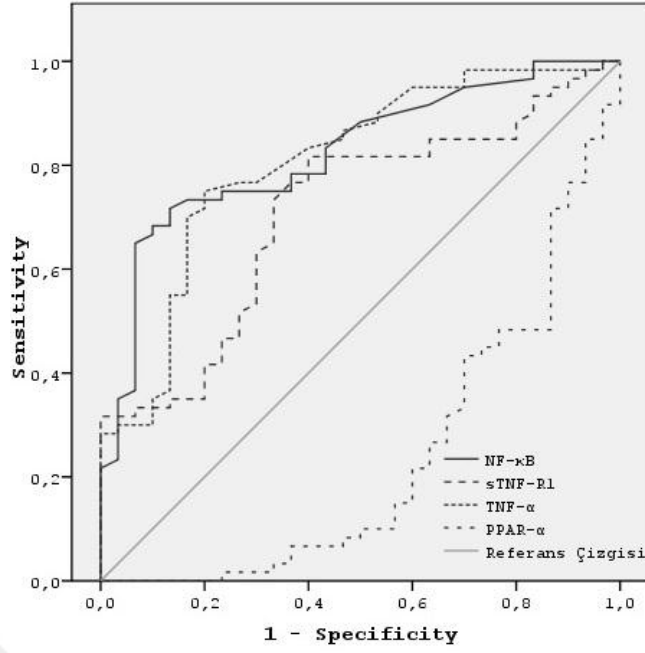


Şekil 4. 4 OUAS hasta ve kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ROC eğrisi

Ağır OUAS ve orta OUAS arasında, birer laboratuvar testi olarak serum NF-κB, PPAR-α, TNF-α, sTNF-R düzeyleri ağır OUAS'lu hastaları, orta OUAS'dan ayırt etme performansı ve kesim değerleri ROC analizi ile belirlendi. Kesim değerleri Çizelge 4.6'da, ROC eğrisi Şekil 4.3'de verilmiştir.

Çizelge 4. 7 Serum NF-κB, PPAR-α, TNF-α, sTNF-R1 düzeylerinin ağır OUAS'lu hastaları, orta OUAS'lu hastalardan ayırt etme performansı

	Kesim Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Eğri Altında Kalan Alan	Anlamlılık (p)
PPAR-α (ng/mL)	>2,745	24,1	22,6	0,142	0,000
NF-κB (ng/mL)	>0,675	79,3	77,4	0,889	0,000
sTNF-R1 (ng/mL)	>3,37	62,1	61,3	0,697	0,009
TNF-α (ng/L)	>136,5	58,6	58,1	0,648	0,048



Şekil 4. 5 Ağır OUAS ve orta OUAS hasta gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ROC eğrisi

4.2 Tartışma

OUAS, üst solunum yolunda tekrarlanan tıkanma nedeniyle oluşur ve bu da üst hava yolunda dirençte artışa neden olarak vücutta horlamaya ve tekrarlayan hipoksiye ve hiperkARBine neden olur; dolayısıyla uykuda döngüsel sık arousal (uyku uyanıklık arası) uyku bölünmesine neden olur. Birçok çalışmanın kanıtları, OUAS'nun hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler hastalıklarla (CVD) patofizyolojik olarak bağlantılı olduğu kavramını kuvvetle desteklemektedir [99,100].

OUAS görülme sıklığının yaşla artmasına rağmen özellikle 40-65 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaştığı görülmüştür [101]. Çalışmamızda; OUAS ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak ağır OUAS grubunun yaşları orta düzey OUAS grubuna göre ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu. Yaşlanma, obezite ve cinsiyet (erkek) ile birlikte OUAS'nun iyi bilinen bir risk faktörüdür [102,103]. Son yapılan çalışmalar, yaşlı erişkinlerde üst solunum yolu kaslarının bozulmasının OUAS'nun kötüleşmesinden kısmen sorumlu olabileceğini ileri sürdü [104,105]. İskelet kas fonksiyonu, yaşlı erişkinlerde günlük yaşantıların önemli bir

belirleyicisidir. Önceki çalışmalara göre, OUAS prevalansında yaşa bağlı artışın öngörülen mekanizmaları üst solunum yollarında yaşlanmaya bağlı yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içermektedir [101,106].

Yapılan çalışmalar erkeklerde (%1-5) OUAS'ın görülme riskinin kadınlardan (%1.2-2.5) 2-3 kat daha fazla olduğunu göstermektedir [107]. Bunların nedenleri arasında cinsiyet hormonları, kas fonksiyonları, yağ dokusunun dağılımı ve üst solunum yollarındaki anatomik farklılıklar sayılabilir [105]. Çalışmamızda; 60 OUAS hastasının %68'i erkek, 29 ağır OUAS hastasının %72'si erkek, orta düzey OUAS hastasının %64,5'u erkek cinsiyetinden oluşmaktaydı. Üst hava yolu kas fizyolojisindeki cinsiyet farklılıkları, OUAS'ı ile ilgisi olabilir. Havayolu kontrolü açısından kadınların avantajı, belki üst solunum yolu kaslarının fizyolojisini de içeren, üst solunum yolunun intirinsik özellikleri ile ilgilidir [108].

Obezite, uyku bozuklukları için ana risk faktörü olarak düşünülür, ancak bu ilişki muhtemelen çift yönlüdür. Yani, obezite uyku-solunum bozukluğunun semptomlarını ve ciddiyetini kötüleştirir [109,110] ve OUAS kilo alma ve obeziteyi arttırır [111]. Benzer bulgular obezite ile uyku kalitesi ve süresi arasındaki ilişki için de bildirilmiştir [112]. Çalışmamızda; VKİ, OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Uyku bozukluklarının ve obezitenin yüksek prevalans oranlarının arkasındaki kilit faktörleri belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Inonu ve ark. [113] monosit HDL/Total Kolesterol oranı (MHR)'nin, KVH ve OSAS'ın şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili ve OUAS'lı hastalarda CVD'yi belirlemek için bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini önermişlerdir. Nena ve ark. [107] gündüz sürekli uyku hali şiddetine göre gruplandırılan hastalarda lipid profilinin sonuçlarında anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. OUAS'da uyku bölünmesi OUAS'lu hastaların kardiyovasküler hastalık riski yüksek olmasına yol açabilen hiper-LDL kolesterolemi ile bağımsız olarak ilişkilidir [114]. Çalışmamızda; total kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, HDL-Kolesterol düzeyleri anlamlı düşük bulundu. Ancak sadece total

kolesterol düzeyleri ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Önceki çalışmalarda kronik noktürnel aralıklı hipoksiye bağlı OUAS'daki lipid metabolizma bozukluklarının patofizyolojisine dayandırılmıştır [115-117]. Uyku yoksunluğunun dislipidemi için önemli bir risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır [118]. Üstelik, bir çalışmada yaklaşık 700 OUAS'ludan oluşan bir popülasyonda uyku bölünmesi ile dislipidemi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [119].

OUAS, genç obez kişilerde muhtemelen uykuda oksijen desatürasyonu ile ilişkili uyku apnesine atfedilen glikoz metabolizmasını ve kompensatuar pankreas β -hücre fonksiyonunu kötüleştirir [120]. Çalışmamızda; glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. İnsülin ve HOMA-IR düzeyleri ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken glukoz düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. OUAS, hipotalamik-pitüiter-adrenal ekseninde bozukluklar ve tip 2 diyabet riski artışı ile glukoz metabolizmasındaki değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Orta ve ağır OUAS hastalarında glukoz metabolizması bozukluğunun kanıtı, şiddetli OUAS hastalarında daha belirgin olarak ortaya konulmuştur [121]. Bizim bulgularımız bu sonuçları desteklemektedir.

OUAS'ın etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte sistemik inflamasyonu gösteren biyobelirteçlerin hastalığın ağırlığıyla korelasyon göstererek hafif ve orta düzeylerde değiştiği gösterilmiştir [122-125]. Çok sayıda çalışma, akut faz reaktanı olan serum CRP düzeyleri ile OUAS arasında bağımsız bir ilişki olduğunu bildirmektedir [126]. Bazı araştırmacılar, CRP ve OUAS arasındaki çelişkili sonuçlar sunan ilişkiyi araştırdı [127]. Bazı çalışmalar OUAS hastalarında artmış CRP serum düzeyleri bildirdi ancak diğer çalışmalar bu ilişkiyi doğrulamadı ve obezite gibi dış faktörlerin sonuçları etkileyebileceğini önermişti. Yokoe ve ark. 30 OUAS hastayı 14 obez nonapnik hastayla karşılaştırdıklarında serum CRP düzeylerinin OUAS'da arttığını tespit ettiler [92]. Sharma ve ark.'nın çalışmasında 97 OUAS hastasında hs-CRP ile BMI arasında ilişki bulunurken, AHI ile ilişki bulunamadı [128]. Archontogeorgis ve ark.'nın çalışmasında ise serum CRP seviyeleri ile OSAS arasında ilişki bulunamadı [129]. Onların çalışmasında komorbiditesi olmayan OSAS hastaları dahil olmasına rağmen, CRP düzeyleri ve hastalık

şiddeti arasında bir ilişki gözlenmedi. Çalışmamızda; CRP düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre de anlamlı yüksek bulundu. Aynı zamanda AHİ ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. Dolaşımdaki CRP'nin yüksek ekspresyon düzeyleri OUAS'nun komplikasyonlarına katkıda bulunabilir.

TNF- α , inflamasyonu hem lokal hem de sistemik olarak etkileyen polipeptid bir sitokindir [100]. Bir meta-analizde, inflamatuvar biyobelirteç olan TNF- α düzeylerinin OUAS hastalarında kontrol gruplarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir [130]. hsCRP ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin plazma düzeyleri OUAS'lu çocuklarda yüksek olduğu bildirilmiştir [131]. Çalışmamızda; TNF- α düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. TNF- α , düzeyleri ağır OUAS grubunda da orta OUAS grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. OUAS'lu hastalarda artmış TNF- α düzeyleri kronik inflamatuvar aktivite düzeyini arttırdığını göstermektedir.

TNF- α 'nın aktivasyonunu gösterebilmesi için hedef hücredeki spesifik reseptörlerine bağlanması gerekmektedir. Tip 1 TNF reseptörü (TNF-R1) ve tip 2 TNF reseptörü (TNF-R2) olmak üzere 2 adet reseptörü vardır. İki reseptör de solubl halde bulunabileceği gibi hücre membranlarında da bulunabilir. TNF-R1'in ligandı solubl haldeki TNF- α , TNF-R2'nin ligandı membranlarda bulunan TNF- α 'dır [101]. Çalışmamızda; sTNF-R1 düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. sTNF-R1 düzeyleri ağır OUAS grubunda da orta OUAS grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, TNF- α ile sTNF-R1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu sonuçlara göre OUAS'lu hastalarda artmış TNF- α ve sTNF-R1 düzeyleri kronik inflamatuvar aktivite düzeyini sinerjik etki ile artırıyor olabilir. Vgontzas ve ark. periferik TNF-R1 düzeyleri ve insülin direnci indekslerini uyku apneli hastalarda en yüksek, obez kontrollerde ise uyku apnesi ve obez olmayan kontrollerin arasında olduğunu bildirdiler [132]. Visseral yağ, uyku apneli obez kişilerde insülin direnci ve inflamasyon arasında kuvvetli ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdiler [132].

Yapılan çalışmalarda NF- κ B'nin düzensiz aktivasyonunun birçok klinik olayda etkisi olduğu saptanmıştır. Özellikle diyabet, ateroskleroz, AIDS, astım ve kanser gibi

inflamatuar durumlarla ilişkisi olduğu öne sürülmektedir [112]. Ayrıca TNF- α gibi sitokinler tarafından uyarılmasıyla aktif hale gelen NF- κ B, çekirdeğe geçtikten sonra inflamasyona sebep olan sitokinlerin salınımı için genlerin transkripsiyonuna neden olmaktadır [112]. Lee ve ark. intermitent hipoksinin (İH) adiposit dokuda inflamasyonu indükleyebileceğini ve IL-6 gibi adiposit türevi ara bulucular yoluyla endotel hücreleri ile çapraz ilişki kurabileceğini ve NF- κ B'ye bağımlı endotel disfonksiyonunu teşvik ettiğini ortaya koydular [133]. Hem İH hem de sürekli hipoksi, OSAS'da kardiyovasküler sisteme patofizyolojik hasar verebilmenin yanı sıra NF- κ B ve ilgili inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu aktive edebilir [134]. Çalışmamızda; NF- κ B düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre ve ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Tüm OUAS grubunda NF- κ B ile yaş, VKİ, AHİ, ESS, MOS arasında pozitif korelasyon saptanırken, NF- κ B ile PPAR- α arasında negatif korelasyon saptandı. Çalışmamızda OUAS hasta ve kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ROC analizi değerleri incelendiğinde tüm gruplarda incelenen TNF- α , sTNF-R1, NF- κ B ve PPAR- α parametreleri arasında en yüksek spesifite (% 75) ve sensitiviteyi (% 76,7) NF- κ B gösterdi. OUAS ve yüksek NF- κ B düzeyleri arasında ilişki bu şekildeki pulmoner hastalıklarda kronik sistemik inflamasyonun varlığını açıklamaya yardımcı olur. Pro-inflamatuvar yolların İH ile indüklenen aktivasyonu, OUAS ile ilişkili kardiyovasküler patofizyolojiye önemli katkıda bulunan bir faktördür. Bizim çalışmamız ve diğer çalışmaların sonuçları OUAS'da inflamasyon sürücüsü olarak NF- κ B'nin kilit rolünü desteklediğini göstermektedir. OUAS'lu çocuklarda da NF- κ B lokal ve sistemik olarak aktive edilir [135]. Bu gözlemler, OUAS'da NF- κ B aktivasyonunu kontrol etmek için yeni anti-inflamatuvar stratejilerin araştırılmasını motive edebilir.

PPAR'lar lipid ve karbohidrat metabolizmasını düzenleyen transkripsiyon faktörleridir. Farklı dokular tarafından sentezlenen 3 çeşit PPAR bulunmaktadır. Bunlar PPAR- α , PPAR- β/δ ve PPAR- γ 'dır. Bu izoformlar arasında en ilgi çekici olan PPAR- α özellikle dislipidemi, diyabet, ateroskleroz, inflamasyonda önemli rol oynar. PPAR sinyal yolunda mevcut çoğu üye genler OUAS hastalarında kontrollere göre down-regüle edildiği gösterilmiştir [136]. OUAS'lu obez hastalarda PPAR- γ fonksiyonel aktivitesinin % 48, OUAS'u olmayan obez hastalarda ise % 26 oranında azaldığı bildirilmiştir [137]. PPAR- α 'nın hastalığın ağırlığı ile OUAS'daki intrapulmoner durumu bilinmediğinden, bu

çalışmanın temel amacı, ağır ve orta derecedeki hastalarda sirkülasyondaki PPAR- α 'ye odaklanılmıştır. Çalışmamızda; PPAR- α düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. PPAR- α düzeyleri aynı zamanda ağır OUAS grubunda orta OUAS grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Tüm hasta gruplarında PPAR- α ile yaş, AHİ, MOS ve NF- κ B arasında negatif korelasyon saptandı. PPAR- α 'daki azalma muhtemelen glukoz ve diğer farklı uyarınları içine alan pek çok ekstraselüler uyarınlardan inhibe edilerek olmaktadır. Çalışmamızda PPAR- α 'nın down-regülasyonun OUAS'unetyolojisinde yer aldığını söylemek çok da yanlış olmaz.

AASM'a göre tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir. AHİ düzeylerinin 5/saat ve üzeri değerler OUAS olarak kabul edilmektedir [138]. Bununla birlikte, PSG izlemesinin birkaç sınırlaması göz önüne alınmalıdır; Örneğin, PSG, pahalı, kompleks, zahmetli ve yorucu bir işittir. Bu nedenle, OUAS teşhis için güvenilir, basit ve kullanışlı yöntemlerin geliştirilmesi gereklidir. Sonuçlarımız göstermiştir ki OUAS tanısı ve hastalığın ağırlığı için semptomların yanı sıra laboratuvar bulgularına ve özellikle inflamatuvar belirteçlere bakmak önem taşımaktadır. Yakın gelecekte PSG ile birlikte yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip serum NF- κ B düzeylerinin rutin laboratuvar parametreleri arasına girebileceği görüşündeyiz. Ancak bu bulguların rutin klinik uygulamalara yansiyabilmesi için kapsamlı deneysel ve klinik araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- [1] American Academy of Sleep Medicine, (2005). ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Westchester, Illinois.
- [2] Köktürk, O., (1998). "Uykuda Solunum Bozuklukları", *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 46 (2): 187-92.
- [3] Pizza, F., Contardi, S., Mondini, S., Trentin, L. ve Cirignotta, F., (2009). "Daytime Sleepiness and Driving Performance in Patients with Obstructive Sleep Apnea: Comparison of the MSLT, the MWT, and a Simulated Driving Task", *Sleep*, 32 (3): 382-91.
- [4] Bradley, T.D. ve Floras, J.S., (2009). "Obstructive Sleep Apnea and Its Cardiovascular Consequences", *Lancet*, 373 (9657): 82-93.
- [5] McNicholas, W.T. ve Javaheri, S., (2007). "Pathophysiologic Mechanisms of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea", *Sleep Med Clin*, 2: 539-547.
- [6] Lin, C.C., Liaw, S.F., Chiu, C.H., Chen, W.J., Lin, M.W. ve Chang, F.T., (2016). "Effects of Nasal CPAP on Exhaled SIRT1 and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Obstructive Sleep Apnea", *Respir Physiol Neurobiol*, 228: 39-46.
- [7] De Santis, S., Cambi, J., Tatti, P., Bellussi, L. ve Passali, D., (2015). "Changes in Ghrelin, Leptin and Pro-Inflammatory Cytokines After Therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Patients", *Otolaryngol Pol*, 69 (2): 1-8.
- [8] de Lima, F.F., Mazzotti, D.R., Tufik, S. ve Bittencourt, L., (2016). "The Role Inflammatory Response Genes in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Review", *Sleep Breath.*, 20 (1): 331-8.
- [9] Sarinc Ulasli, S., Sariaydin, M., Gunay, E., Halici, B., Celik, S., Koyuncu, T., Ulu, S. ve Unlu, M., (2015). "Effects of Nondipping Pattern on Systemic Inflammation in Obstructive Sleep Apnea", *Sleep Breath*, 19 (4): 1185-90.
- [10] Karamanlı, H., Ozol, D., Ugur, K.S., Yıldırım, Z., Armutcu, F., Bozkurt, B. ve Yigitoglu, R., (2014). "Influence of CPAP Treatment on Airway and Systemic Inflammation in OSAS Patients", *Sleep Breath*, 18 (2): 251-6.

- [11] Kim, J., Lee, C.H., Park, C.S., Kim, B.G., Kim, S.W. ve Cho, J.H., (2010). "Plasma Levels of MCP-1 and Adiponectin in Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 136 (9): 896-9.
- [12] Bradley, J.R., (2008). "TNF-Mediated Inflammatory Disease", *J Pathol*, 214: 149-160.
- [13] Moon, Y.S., Kim, D.H. ve Song, D.K., (2004). "Serum Tumor Necrosis Factor- α Levels and Components of the Metabolic Syndrome in Obese Adolescents", *Metabolism Journal*, 53 (7): 863-867.
- [14] Sethi, J.K., Xu, H., Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Scheja, L. ve Hotamisligil, G.S., (2000). "Characterisation of Receptor-Specific TNF α Functions in Adipocyte Cell Lines Lacking Type 1 and 2 TNF Receptors", *FEBS Lett*, 469 (1): 77-82.
- [15] Fernández-Real, J.M., Botas-Cervero, P., Lainez, B., Ricart, W. ve Delgado, E., (2006). "an Alternatively Spliced Soluble TNF-alpha Receptor is Associated with Metabolic Disorders: a Replication Study", *Clin Immunol*, 121 (2): 236-41.
- [16] Gaines, J., Vgontzas, A.N., Fernandez-Mendoza, J., Kritikou, I., Basta, M. ve Bixler, E.O., (2015). "Gender Differences in the Association of Sleep Apnea and Inflammation", *Brain Behav Immun*, 47: 211-7.
- [17] Usta, A., (2014). Deneysel Diyabetli Ratlarda Timokinon Uygulanmasının Nükleer Faktör Kappa b (NF-KB) ve DNA Hasarı Üzerine Etkisi, Doktora Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- [18] Burkea, S.J., Karlstad, M.D., Regal, K.M., Sparer, T.E., Lu, D., Elks, C.M., Grant, R.W., Stephens, J.M., Burk, D.H. and Jason, C.J., (2015). "CCL20 is Elevated During Obesity and Differentially Regulated by NF- κ B Subunits in Pancreatic β -cells", *Biochim Biophys Acta*, 1849 (6): 637-652.
- [19] Şenol, Ş.P. ve Tunçtan, B., (2015). "Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptörlerin İnsülin Direnci ve Septik Şok Patojenezindeki Rolü", *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5 (4): 247-258.
- [20] Fruchart, J.C., (2009). "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha (PPARalpha): at the Crossroads of Obesity, Diabets and Cardiovascular Disease", *Atherosclerosis*, 205 (1): 1-8.
- [21] Guerre-Millo, M., Rouault, C., Poulain, P., André, J., Poitout, V., et al., (2001). "PPAR-alpha-Null Mice are Protected From High Fat Diet-Induced Insulin Resistance", *Diabetes*, 50 (12): 2809-14.
- [22] Tsuchida, A., Yamauchi, T., Takekawa, S., et al., (2005). "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)alpha Activation Increases Adiponectin Receptors and Reduces Obesity-Related Inflammation in Adipose Tissue: Comparison of Activation PPARalpha, PPARgamma and Their Combination", *Diabetes*, 54: 3358-70.
- [23] Sharma, R.N. ve Sharma, R., (2006). *Experimental Psychology*, Nice Printing Press, New Delhi.

- [24] Ulukavak Çiftçi, T., et al., (2012). "Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu", Türk Toraks Dergisi, 13 (1): 21-26.
- [25] Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968). A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- [26] Kazbunda, R., (2006). Sleep Stages & Apnea Estimation Using Electrocardiogram Signal, Final Tezi, Czech Technical University, Prague.
- [27] Roehrs, T., (2000). "Sleep Physiology and Pathophysiology", Clin Cornerstone 2: 1-15.
- [28] Matwiyoff, G. and Lee-Chiong, T., (2010). "Parasomnias: an Overview", Indian J Med Res, 131: 333-7.
- [29] Bayrak, T., (2012). Uyku Apnesi Parametrelerinin Cerrahi Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [30] Aydın, H., Özgen, F., Yetkin, S. ve Sütçigil, L., (2005). Uyku ve Uykuda Solunum Bozuklukları, GATA Basımevi, Ankara.
- [31] Öztürk, L., (2008). "Uyku ve Uyanıklığın Güncel Fizyolojisi", Türkiye Klinikleri J Pulm Med- Special Topics, 1(1): 5-10.
- [32] Hudgel, D. ve Harasick, T., (1990). "Fluctuation in Timing of Upper Airway and Chest Inspiratory Muscle Activity in Obstructive Sleep Apnea", J. Appl. Physiol., 69: 443-50.
- [33] Skinner, J., Molnar, M. ve Harper, R., (1994). "Higher Cerebral Regulation of Cardiovascular and Respiratory Functions", Principles and Practice of Sleep Medicine, 18: 231-49.
- [34] Zucconi, M., Ferri, R. Et al., (2014). Classification of Sleep Disorders, Sleep Medicine Textbook.
- [35] Ursavaş, A., (2014). "Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti?", Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 2 (2): 139-151.
- [36] Lugaresi, E. ve Plazzi, G., (1997). "Heavy Snorer Disease: from Snoring to the Sleep Apnea Syndrome-An Overview", Respiration, 64: 11-4.
- [37] Sarı, H., (2008). Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Vücut Kitle İndeksi ve Boyun Çevresi Ölçümlerinin Apne Hipopne İndeksiyle Korelasyonu, Uzmanlık Tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul.
- [38] Arık, B., (2011). Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromlu Hastalarda Subklinik Koroner Ateroskleroz Gelişiminin Koroner Kalsiyum Skorlaması Yöntemiyle Tespit Edilmesi, Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Sivas.
- [39] Cömert, M.A., (2009). REM İlişkili Uykuda Solunum Bozukluğunun Klinik ve Polisomnografik Özelliklerinin Belirlenmesi ve İzlemde Saptanacak

Değişikliklerin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

- [40] Karamanlı, H., (2011). Obstrüktif Uyku Apnesi Olan Hastalarda Pozitif Hava Yolu Basınç Tedavisinin Oksidatif Stres ve Hava Yolu İnflamasyonu Üzerine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Fatih Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- [41] Aksu, O., (2014). Metabolik Sendromlu OSAS'lı Hastalarda Nesfatin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta.
- [42] Ulukavak Çiftçi, T., et al., (2012). "Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu", Türk Toraks Dergisi, 13 (1): 5-8.
- [43] Sufioğlu, M., (2010). Tıkayıcı Uyku Apnesi Sendromunda Burun Cerrahisinin Etkinliği, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Bursa.
- [44] Fogel, R.B., Malhotra, A. ve White, D.P., (2004). "Sleep. 2: Pathophysiology of Obstructive Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome", Thorax, 59: 159-63.
- [45] Gharibeh, T. ve Mehra, R., (2010). "Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Natural History, Diagnosis and Emerging Treatment Options", Nature and Science of Sleep, 2: 233-55.
- [46] Ekici, M.S., (2013). Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Olgularında Platelet İndeksleri ile Nitrik Oksit Düzeyi ve Karotid Arter İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişkiler, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale.
- [47] Young, T., Skatrud, J. ve Peppard, P.E., (2004). "Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults", JAMA, 291 (16): 2013-6.
- [48] Ünüvar Doğan, F., (2009). Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda TNF- α , IL-6, NT pro-BNP Düzeyleri ve Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi ile Değişimleri, Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Konya.
- [49] Tsutsumi, W., et al., (2000). "Influence of Alcohol on Respiratory Disturbance During Sleep", Psychiatry Clin Neurosci, 54: 332-3.
- [50] Wetter, D.W., Young, T.B., Bidwell, T.R., Badr, M.S. and Palta, M., (1994). "Smoking as a Risk Factor for Sleep-Disordered Breathing", Arch Intern Med, 154 (19): 2219-24.
- [51] Köktürk, O., (1998). "Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyolojisi", Tüberküloz ve Toraks, 46: 193-201.
- [52] Oksenberg, A., Khamaysi, I. ve Silverberg, D.S., (2000). "Association of Body Position with Severity of Apneic Events in Patients with Severe Non Positional Obstructive Sleep Apnea", Chest, 118: 1018-1024.

- [53] Köktürk, O., (1999). "Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Klinik Özellikler", *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 47: 117-26.
- [54] Santamaria, J., Iranzo, A., Ma Montserrat, J. and de Pablo, J., (2007). "Persistent Sleepiness in CPAP Treated Obstructive Sleep Apnea Patients: Evaluation and Treatment", *Sleep Med Rev*, 11 (3): 195-207.
- [55] Lindberg, E., Carter, N., Gislason, T. ve Janson, C., (2001). "Role of Snoring and Daytime Sleepiness in Occupational Accidents", *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (11): 2031-5.
- [56] Johns, M.W., (1993). "Daytime Sleepness, Snoring and Obstructive Sleep Apnea", *Chest*, 103: 0-6.
- [57] Young, T., Patla, M., Dempsey, J., Weber, S. ve Badr, S., (1993). "Occurance of Sleep Disordered Breathing Among Middle Aged Adults", *N Eng J Med*, 328: 1230-35.
- [58] Köktürk, O., (1999). "Uykunun İzlenmesi. Polisomnografi", *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 47: 499-511.
- [59] Karakaş Turan, A.S., (2013). Obez Hastalarda Ekshale Solunum Havasında Oksidatif Stres Belirteçleri ve İnflamasyon Markerlerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [60] Gökalp, F., (2008). Ağır Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Oksidatif Stres-İnflamasyon İlişkisinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [61] van der Merwe, A., (2015), Inflammation: Both Friend and Foe, <http://www.drarien.co.za/inflammation-friend-foe>, 05 Kasım 2016.
- [62] Budak, D., (2013). Renal Transplant Alıcılarında Greft Fonksiyon Belirteci Olarak Serumda TNF- α , sTNFR I, sTNFR II, IL-18, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1, CRP, Sistatin C ve Kreatinin Düzeylerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
- [63] Esposito, E. ve Cuzzocrea, S., (2011). "Anti-TNF Therapy in the Injured Spinal Cord", *Trends in Pharmacological Sciences*, 32 (2): 107-115.
- [64] Vikipedi, Transkripsiyon Faktörü, https://tr.wikipedia.org/wiki/Transkripsiyon_fakt%C3%B6r%C3%BC, 05 Kasım 2016.
- [65] Wikipedia, NF- κ B, <https://en.wikipedia.org/wiki/NF-%CE%BAB>, 05 Kasım 2016.
- [66] Stower, H., (2013). "Genome Evolution: Adaptive Human Regulatory Variation", *Nature Reviews Genetics*, 14: 520-521.
- [67] Şahin, A.Ö., (2015). Metabolik Sendromda Nükleer Faktör Kappa B, Peroksisom Proliferatör-Aktive Edici Reseptör Gamma ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Sendrom Bileşenleri ile İlişkisi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- [68] Wikipedia, IκB kinase, https://en.wikipedia.org/wiki/I%CE%BAB_kinase, 05 Kasım 2016.
- [69] Ward, C., Walker, A., Dransfield, I., Haslett, C. ve Rossi, A.G., (2004). "Regulation of Granulocyte Apoptosis by NF-κB", *Biochemical Society Transactions*, 32(3): 465-467.
- [70] Gupta, S.C., Sundaram, C., Reuter, S. ve Aggarwal B.B., (2010). "Inhibiting NF-κB Activation by Small Molecules As a Therapeutic Strategy", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1799 (10-12): 775-787.
- [71] Ghosh, S., May, M.J. ve Kopp, E.B., (1998). "NF-kappa B and Rel Proteins: Evolutionarily Conserved Mediators of Immune Responses", *Annu Rev Immunol*, 16: 225-60.
- [72] Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P. ve Garg, R., (2005). "Metabolic Syndrome: a Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation", *Circulation*, 111: 1448-1454.
- [73] Agrawal, N.K. ve Kant, S., (2014). "Targeting Inflammation in Diabetes: Newer Therapeutic Options", *World J Diabetes*, 5 (5): 697-710.
- [74] Akbıyık, F., (2004). Steatohepatit Mekanizmasında Peroksizomal β-Oksidasyonun ve Peroksizom Proliferatörleri ile Aktive Olan Reseptörlerin (PPAR) Rolü, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [75] Vikipedi, Reseptör (biyokimya), [https://tr.wikipedia.org/wiki/Resept%C3%B6r_\(biyokimya\)](https://tr.wikipedia.org/wiki/Resept%C3%B6r_(biyokimya)), 06 Kasım 2016.
- [76] Yılmaz Aydoğan, H., Kurt, Ö., Kurnaz, Ö., Akadam Teker, B. ve Küçükhüseyin, Ö., (2013). "Koroner Kalp Hastalığında Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör (PPAR) İzofomları", *Türk Biyokimya Dergisi*, 38 (4): 372-384.
- [77] Kota, B.P., Huang, T.H. and Roufogalis, B.D., (2005). "An Overview on Biological Mechanisms of PPARs", *Pharmacological Research*, 51: 85-94.
- [78] Dursunoğlu, D. ve Dursunoğlu, N., (2011). "Uyku Apnesinin Klinik Uygulamasında Kardiyovasküler Biyobelirteçler", *Tüberküloz ve Toraks*, 59 (4): 402-408.
- [79] Baykal, Y., Karaayvaz, M. ve Kutlu, M., (1998). "İnterlökinler", *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 18 (2): 77-84.
- [80] Koçak, A., (2013). Obez Olan ve Olmayan Bireylerde İnsülin Direnci ile Leptin, İnterlökin-6, hs-CRP ve Fibrinojen İlişkisi: Vaka Kontrol Çalışması, Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- [81] Paulsen, F.P., Steven, P., Tsokos, M., et al, (2002). "Upper Airway Epithelial Structural Changes in Obstructive Sleep Disordered Breathing", *Am J Respir Crit Care Med*, 166: 501-9.
- [82] Alwani, A. and Rubinstein, I., (1998). "The Nose and OSA", *Curr Opin Pulm Med*, 4: 361-2.

- [83] Kayhan, S. ve Bülbül, Y., (2014). "Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon ve Metabolik Komplikasyonlar", Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 2 (2): 170-177.
- [84] Alberti, A., Sarchielli, P., Gallinella, E., Floridi, A., Floridi, A., Mazzotta, G. ve Gallai, V., (2003). "Plasma Cytokine Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a Preliminary Study", J. Sleep Res., 12: 305–311.
- [85] Can, M., Uygur, F., Tanrıverdi, H., Açıköz, B., Alper, B. ve Güven, B., (2016). "Effect of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy on IL-23 in Patients with Obstructive Sleep Apnea", Immunol Res.
- [86] Ohga, E., Tomita, T., Wada, H., Yamamoto, H., Nagase, T. ve Ouchi, Y., (2003). "Effects of Obstructive Sleep Apnea on Circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1", J Appl Physiol, 94: 179–184.
- [87] Ünüvar Doğan, F., Yosunkaya, Ş., Kuzu Okur, H. ve Can, Ü., (2014). "Relationships Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Continuous Positive Airway Pressure Treatment, and Inflammatory Cytokines", Hindawi Sleep Disorders, 2014.
- [88] Kritikou, I., Basta, M., et al., (2014). "Sleep Apnoea, Sleepiness, Inflammation and Insulin Resistance in Middle-aged Males and Females", Eur Respir J, 43: 145–155.
- [89] Popko, K., Gorska, E., et al., (2008). " Frequency of Distribution of Inflammatory Cytokines IL-1, IL-6 and TNF- α Gene Polymorphism in Patients with Obstructive Sleep Apnea" Journal of Physiology and Pharmacology, 59 (6): 607-614.
- [90] Steiropoulos, P., Papanas, N., et al., (2010). "Inflammatory Markers in Middle-Aged Obese Subjects: Does Obstructive Sleep Apnea Syndrome Play a Role?", Hindawi Mediators of Inflammation, 2010.
- [91] Ryan, S., Taylor, C.T. ve McNicholas, W.T., (2006). "Predictors of Elevated Nuclear Factor- κ B-Dependent Genes in Obstructive Sleep Apnea Syndrome", Am J Respir Crit Care Med, 174: 824–830.
- [92] Yokoe, T., Minoguchi, K., et al., (2003). "Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure", Circulation, 107: 1129-1134.
- [93] Tie, Y.X., Fu, Y.Y., Xu, Z. ve Peng, Y., (2016). "Relationship Between C-reactive Protein Levels and Obstructive Sleep Apnea Syndrome", Genetics and Molecular Research, 15 (2).
- [94] Chami, H.A., Fontes, J.D., et al., (2013). "Vascular Inflammation and Sleep Disordered Breathing in a Community-Based Cohort", Sleep, 36 (5): 763-768.
- [95] Guasti, L., Marino, F., et al., (2011). "Cytokine Production from Peripheral Blood Mononuclear Cells and Polymorphonuclear Leukocytes in Patients Studied for Suspected Obstructive Sleep Apnea", Sleep Breath, 15 (1): 3-11.

- [96] Alzoghaibi, M.A. ve Bahammam, A.S., (2005). "Lipid Peroxides, Superoxide Dismutase and Circulating IL-8 and GCP-2 in Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea: a Pilot Study", *Sleep Breath*, 9 (3): 119-26.
- [97] Basoglu, O.K., Sarac, F., Sarac, S., Uluer, H. ve Yilmaz, C., (2011). "Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, Fibrinogen, Homocysteine, Leptin, and C-reactive Protein in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *Ann Thorac Med*, 6 (3): 120–125.
- [98] Shamsuzzaman, A., Amin, R.S., Calvin, A.D., Davison, D. ve Somers, V.K., (2014). "Severity of Obstructive Sleep Apnea is Associated with Elevated Plasma Fibrinogen in Otherwise Healthy Patients", *Sleep Breath*, 18 (4): 761–766.
- [99] Drager, L.F., Togeiro, S.M., Polotsky, V.Y. ve Lorenzi-Filho, G., (2013). "Obstructive Sleep Apnea: a Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome", *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (7): 569–76.
- [100] Franklin, K.A. ve Lindberg, E., (2015). "Obstructive Sleep Apnea is a Common Disorder in the Population-a Review on the Epidemiology of Sleep Apnea", *Journal of Thoracic Disease*, 7 (8): 1311–22.
- [101] Malhotra A, Huang Y, Fogel R et al. Aging Influences on Pharyngeal Anatomy and Physiology: The Predisposition to Pharyngeal Collapse. *Am J Med* 2006; 119 (1):72.e9–14.
- [102] Yu, Q., Yin, G., Zhang, P. et al., (2014). "Distinct Associations Between Hypertension and Obstructive Sleep Apnea in Male and Female Patients", *PLoS One*, 9 (11): e113076.
- [103] Young, T., Shahar, E., Nieto, F.J. et al., (2002). "Predictors of Sleep Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults: the Sleep Heart Health Study", *Arch Intern Med*, 162 (8): 893–900.
- [104] Eckert, D.J., Lo, Y.L., Saboisky, J.P., Jordan, A.S., White, D.P. ve Malhotra, A., (2011). "Sensorimotor Function of the Upper-Airway Muscles and Respiratory Sensory Processing in Untreated Obstructive Sleep Apnea", *J Applied Physiol*, 111 (6): 1644–1653.
- [105] Saboisky, J.P., Stashuk, D.W., Hamilton-Wright, A., Trinder, J., Nandedkar, S. ve Malhotra, A., (2014). "Effects of Aging on Genioglossus motor Units in Humans", *PLoS One*, 9 (8): e104572.
- [106] Hongyo, K., Ito, N., Yamamoto, K., Yasunobe, Y., Takeda, M., Oguro, R., Takami, Y., Takeya, Y., Sugimoto, K. ve Rakugi, H., (2016) "Factors Associated with the Severity of Obstructive Sleep Apnea in Older Adults", *Geriatr Gerontol Int.*, 2016.
- [107] Nena, E., Steiropoulos, P., Papanas, N., Tsara, V., Fiteli, C., Froudarakis, M.E., Maltezos, E. ve Bouros. D., (2012). "Sleepiness as a Marker of Glucose Deregulation in Obstructive Sleep Apnea", *Sleep Breath.*, 16 (1): 181-6.

- [108] O'Halloran, K.D., Lewis, P. ve McDonald, F., (2016). "Sex, Stress and Sleep Apnoea: Decreased Susceptibility to Upper Airway Muscle Dysfunction Following Intermittent Hypoxia in Females", *Respir Physiol Neurobiol.*, 1569-9048 (16): 30215-4.
- [109] Davidson, T.M. ve Patel, M.R., (2008). "Waist Circumference and Sleep Disordered Breathing", *Laryngoscope*, 118 (2): 339–347.
- [110] Romero-Corral, A., Caples, S.M., Lopez-Jimenez, F. ve Somers, V.K., (2010). "Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea: Implications for Treatment", *Chest*, 137 (3): 711.
- [111] Carter, R. ve Watenpaugh, D.E., (2008). "Obesity and Obstructive Sleep Apnea: or is It OSA and Obesity?", *Pathophysiology*, 15 (2): 71–77.
- [112] Gildner, T.E., Liebert, M.A., Kowal, P., Chatterji, S. ve Snodgrass, J.J., (2014). "Sleepduration, Sleep Quality, and Obesity Risk Among Older Adults from Six Middle-Income Countries: Findings from the Study on Global Ageing and Adulthealth (SAGE)", *Am. J. Hum. Biol.*, 26 (6): 803.
- [113] İnonu Koseoglu, H., Pazarli, A.C., Kanbay, A. ve Demir, O., (2016). "Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study.", *Clin Appl Thromb Hemost.*
- [114] Qian, Y., Yi, H., Zou, J., Meng, L., Tang, X., Zhu, H., Yu, D., Zhou, H., Su, K., Guan, J. ve Yin, S., (2016). "Independent Association Between Sleep Fragmentation and Dyslipidemia in Patients with Obstructive Sleep Apnea", *Sci Rep.*, 6: 26089.
- [115] Dewan, N.A., Nieto, F.J. ve Somers, V.K., (2015). "Intermittent Hypoxemia and OSA: Implications for Comorbidities", *Chest*, 147: 266–274.
- [116] Adedayo, A.M. et al., (2014). "Obstructive Sleep Apnea and Dyslipidemia: Evidence and Underlying Mechanism", *Sleep Breath*, 18: 13–18.
- [117] Li, J. et al., (2007). "Hyperlipidemia and Lipid Peroxidation are Dependent on the Severity of Chronic Intermittent Hypoxia", *J Appl Physiol*, 102: 557–563.
- [118] Gangwisch, J.E., Heymsfield, S.B., Boden-Albala, B., Buijs, R.M., Kreier, F., Pickering, T.G., Rundle, A.G., Zammit, G.K. ve Malaspina, D., (2006). "Short Sleep Duration as a Risk Factor for Hypertension: Analyses of the First National Health and Nutrition Examination Survey", *Hypertension*, 47 (5): 833-9.
- [119] Trzepizur, W., Le Vaillant, M., Meslier, N., Pigeanne, T., Masson, P., Humeau, M.P., Bizieux-Thaminy, A., Goupil, F., Chollet, S., Ducluzeau, P.H. ve Gagnadoux, F., (2013). "Independent Association Between Nocturnal Intermittent Hypoxemia and Metabolic Dyslipidemia", *Chest*, 143 (6): 1584-9.
- [120] Gu, C.J., Li, Q.Y., Li, M., Zhou, J., Du, J., Yi, H.H., Feng, J., Zhou, L.N. ve Wang, Q., (2016). "Factors Influencing Glucose Metabolism in Young Obese Subjects with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome", *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 96 (18): 1405-9.

- [121] Bozic, J., Galic, T., Supe-Domic, D., Ivkovic, N., Ticinovic Kurir, T., Valic, Z., Lesko, J. ve Dogas, Z., (2016). "Morning Cortisol Levels and Glucose Metabolism Parameters in Moderate and Severe Obstructive Sleep Apnea Patients", *Endocrine*, 53 (3): 730-9.
- [122] Pai, J.K., Pischon, T., Ma, J., et al., (2004). "Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women", *N Engl J Med*, 351: 2599–610.
- [123] Kasasbeh, E., Chi, D.S., Krishnaswamy, G., (2006). "Inflammatory Aspects of Sleep Apnea and Their Cardiovascular Consequences", *South Med J*, 99: 58–67.
- [124] Punjabi, N.M. ve Beamer, B.A., (2007). "C-reactive Protein is Associated with Sleep Disordered Breathing Independent of Adiposity", *Sleep*, 30: 29–34.
- [125] Gozal, D., Crabtree, V.M., Sans capdevila, O., et al., (2007). "C-reactive Protein, Obstructive Sleep Apnea, and Cognitive Dysfunction in School-aged Children", *Am J Respir Crit Care Med*, 176: 188–93.
- [126] Nadeem, R., Molnar, J., Madbouly, E.M., Nida, M., Aggarwal, S., Sajid, H., Naseem, J. ve Loomba, R., (2013). "Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea: a Meta-Analysis", *J Clin Sleep Med.*, 9 (10): 1003-12.
- [127] Archontogeorgis, K., Nena, E., Papanas, N. ve Steiropoulos, P., (2014). "Biomarkers to Improve Diagnosis and Monitoring of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Current Status and Future Perspectives", *Pulmonary Medicine.*, 2014: 15.
- [128] Sharma, S.K., Mishra, H.K., Sharma, H., Goel, A., Sreenivas, V., Gulati, V. ve Tahir, M., (2008). "Obesity, and not Obstructive Sleep Apnea, is Responsible for Increased Serum hs-CRP Levels in Patients with Sleep-Disordered Breathing in Delhi", *Sleep Med.*, 9 (2): 149-56.
- [129] Archontogeorgis, K., Nena, E., Tsigalou, C., Voulgaris, A., Xanthoudaki, M., Froudarakis, M., Steiropoulos, P. ve Cystatin, C., (2016). "Levels in Middle-Aged Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *Pulm Med.*, 2016: 8081723.
- [130] Nadeem, R., Molnar, J., Madbouly, E.M. et al., (2013). "Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea: a Meta-Analysis", *J Clin Sleep Med*, 9: 1003–1012.
- [131] Huang, Y.S., Guilleminault, C., Hwang, F.M., Cheng, C., Lin, C.H., Li, H.Y. ve Lee, L.A., (2016). "Inflammatory Cytokines in Pediatric Obstructive Sleep Apnea", *Medicine (Baltimore)*, 95 (41): 4944.
- [132] Vgontzas, A.N., Zoumakis, E., Bixler, E.O., Lin, H.M., Collins, B., Basta, M., Pejovic, S. ve Chrousos, G.P., (2008). "Selective Effects of CPAP on Sleep Apnoea-Associated Manifestations", *Eur J Clin Invest.*, 38 (8): 585-95.
- [133] Lee, M.Y., Wang, Y., Mak, J.C. ve Ip, M.S., (2016). "Intermittent Hypoxia Induces NF- κ B-Dependent Endothelial Activation via Adipocyte-Derived Mediators", *Am J Physiol Cell Physiol.*, 310 (6): 446-55.

- [134] Xu, X.M., Yao, D., Cai, X.D., Ding, C., Lin, Q.D., Wang, L.X. ve Huang, X.Y., (2015). "Effect of Chronic Continual and Intermittent Hypoxia-Induced Systemic Inflammation on the Cardiovascular System in Rats", *Sleep Breath*, 19 (2): 677-84.
- [135] Israel, L.P., Benharoch, D., Gopas, J. ve Goldbart, A.D., (2013). "A Pro-Inflammatory Role for Nuclear Factor Kappa B in Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *Sleep*, 36 (12): 1947-55.
- [136] Gharib, S.A., Hayes, A.L., Rosen, M.J. ve Patel, S.R., (2013). "A Pathway-Based Analysis on the Effects of Obstructive Sleep Apnea in Modulating Visceral Fat Transcriptome", *Sleep*, 36 (1): 23-30.
- [137] Sharma, S., Malur, A., Marshall, I., Huizar, I., Barna, B.P., Pories, W., Dohm, L., Kavuru, M.S. ve Thomassen, M.J., (2012). "Alveolar Macrophage Activation in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea", *Surgery*, 151 (1): 107-12.
- [138] Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A.L. ve Quan, S.F., (2007). "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications 1st Edition", American Academy of Sleep Medicine, 2007, Westchester, IL.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Ecem IŞIKSEL
Doğum Tarihi ve Yeri :29.07.1990 - İSTANBUL
Yabancı Dili :İngilizce
E-posta :ecem_isiksel@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2016
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2013
Lise	Fen Bilimleri	Pertevniyal Anadolu Lisesi	2008

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2012	İstanbul Üniversitesi	Stajyer
2014-2015	Yıldız Teknik Üniversitesi	Asistan öğrenci
2014-2016	TÜBİTAK 114Z666 Projesi	Bursiyer

YAYINLARI

Bildiri

•Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1. Isiksel, E., Ozturk, E., Kahraman, G., Eren, T. (2015). "Synthesis of Phosphorus Containing Non-Flammable ROMP Based Polymers", 2nd European Conference on Smart Inorganic Polymers, 24-26 Eylül 2015, Uppsala.
2. Isiksel, E., Ozturk, E., Kahraman, G., Eren, T. (2016). "Synthesis of Phosphorus Containing Non-Flammable ROMP Based Polymers", 13th European Workshop on Phosphorus Chemistry, 7-9 Mart 2016, Berlin.

Proje

1. 114Z666, "Fosfor Grupları İçeren Polimerlerin Sentezi ve Alev Geciktirici Özelliklerinin Araştırılması" (TÜBİTAK), Yüksek Lisans Öğrencisi Bursiyer.
2. Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2015-01-02-YL15 numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi, Yüksek Lisans Öğrencisi