

T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNELİ HASTALARDA KRONİK  
HİPOKSİNİN KAN SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Oğuz KUŞCU**

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

**Prof.Dr. Oğuz ÖĞRETMENOĞLU**

ANKARA

2010

## TEŞEKKÜR

Yetişmemdeki katkılarından dolayı Hacettepe Kulak-Burun-Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde katkılarından dolayı, danışmanım olan ve bana her türlü desteği sağlayan Prof. Dr. Oğuz Öğretmenoğlu başta olmak üzere, C-katı Klinik Patoloji Lab. Öğretim üyeleri Prof. Dr. Gülşen Hasçelik ve Prof. Dr. Burçin Şener ile Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Fulya Karakaya'ya teşekkür ederim.

Ayrıca mesleki eğitimimde bana olan büyük katkılarından dolayı Prof. Dr. Ömer Faruk Ünal'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Kuşcu O., Obstrüktif uyku apneli hastalarda kronik hipoksinin kan sitokin düzeyleri ile değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Tezi, Ankara 2010.** Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) hakkında yapılan birçok çalışmaya rağmen, halen fizyopatolojisi net olarak ortaya konamamış, tedavi yaklaşımlarında ortak bir görüşe varılamamıştır (1,2).

Literatür incelendiğinde OUAS olan hastalarda kanda hipoksemi belirleyici sitokinlerin düzeyleri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı OUAS olan hastalarda kronik hipoksemi varlığını sitokin düzeyleri ile değerlendirmektir.

Yapılan Polisomnografi (PSG) sonucu OUAS tanısı almış 42 hasta grubu ve 41 PSG sonucu OUAS olmayıp basit horlaması olan non-OUAS kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. PSG sonrası sabah saat 8’de kan örnekleri alınmıştır. Bu serum örneklerinde ELİSA yöntemi ile interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) düzeyleri ölçülmüştür.

Hasta grubunda ölçülen serum IL-6 düzeyinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin derecede artmış olduğu saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Hasta grupta serum IL-10 düzeyi IL-6 kadar belirgin olmamakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Serum TNF- $\alpha$  düzeyinde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuç bize OUAS olan hastaların normal popülasyona göre hipoksiye daha fazla maruz kaldığını ve dolayısı ile kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Polisomnografi sonucunda  $SO_2<90$  süresi ve pozisyonellik gibi parametrelerinde en az AHI kadar göz önüne alınması gerektiği saptanmıştır. Bu parametrelerin ayrıca IL-6 düzeyi ile de yakın ilişki içinde olduğu gözlenmiştir. Hipoksi ilişkili sitokinlerden özellikle IL-6’nın OUAS ile çok yakın ilişki içinde olduğu anlaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** obstrüktif uyku apnesi, hipoksi, asidoz, sitokin, horlama.

## ABSTRACT

**Kuşcu O., Evaluation of hypoxemia patients with obstructive sleep apnea due to the plasma cytokine levels, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis of Otorhinolaryngology Department, Ankara 2010.** Despite the there are many amount of studies on obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), it's pathogenesis wasn't shown clearly and it had not common treatment modalities.

Review of the literature, on the serum levels of cytokines, which are the indicators hypoxemia, revealed controversial results. The aim of this study is to eveluate the cytokine levels in OSAS patients with chronic hypoxemia.

The study groups consisted of 42 patients with OSAS and the 41 patients with snoring (non-OSAS), diagnosed with polysomnography (PSG). Blood samples were drawn on 8.00 a.m after PSG. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were mesured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Significantly higher serum levels of IL-6 was observed in OSAS patients when compared with the control group (  $p < 0.01$ ). On the contrary, serum IL-10 levels were found be significantly lower in OSAS patients when compared with control group (  $p < 0.05$ ). No difference was observed between these groups when the levels of TNF- $\alpha$  was compared. These results showed that the patients with OSAS are more exposed to hypoxia, thus, are more prone to cardiovascular and cerebrovascular events. Factors like  $SO_2 < 90\%$  time and positionality are shown to be as important as AHI during the evaluations of polysomnography. These parameters were also shown to be strongly correlated with serum IL-6 levels. In conclusion; Cytokines are associated with hypoxia, especially IL-6, found to be very close relationship with OSAS

**Keywords:** obstructive sleep apnea, hypoxia, acidosis, cytokine, snoring

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Terminoloji	3
2.2 . Obstrüktif uyku apnesinin fizyopatolojisi	3
2.3 Obstrüktif Uyku Apnesine Predispozan Faktörler	6
2.3.1 Genetik	6
2.3.2 Cinsiyet	7
2.3.3 Yaş	7
2.3.4 Vücut Ağırlığı ve BMI	8
2.3.5 Üst solunum yolunun anatomisi	8
2.4 Obstrüktif Uyku Apnesinin Kardiyovasküler,Pulmoner ve Nörolojik Sonuçları	8
2.4.1 Kardiyovasküler Sonuçlar	8
2.4.2.Serebrovasküler Olaylar	10
2.5 Teşhis	10
2.5.1 Anamnez	10
2.5.2 Muayene Bulguları	11
2.5.3 Polisomnografi	14
2.6 OUAS Tedavi Yöntemleri	15
2.6.1 Tıbbi Yöntemler	15

2.6.2 CPAP	16
2.6.3 Oral apereyler	17
2.6.4 Cerrahi Yöntemler	18
2.6.4.1 Ablasyon Yöntemleri	18
2.6.4.2 Yumuşak damak cerrahileri	19
2.6.4.3 Maksillomandibuler cerrahi teknikler	20
2.6.5 Trakeotomi	21
BİREYLER VE YÖNTEM	22
3.1 Bireyler	22
3.2 Yöntem	22
3.3 İstatistiksel Analiz	23
BULGULAR	24
TARTIŞMA	29
SONUÇ	35
REFERANSLAR	36
EKLER	
EK1: IL-6 ELİSA KİTİ DAĞILIM ÇİZELGESİ	
EK-2: IL-10 ELİSA KİTİ DAĞILIM ÇİZELGESİ	
EK-3 : TNF-@ ELİSA KİTİ DAĞILIM ÇİZELGESİ	
EK-4: HASTA TABLOSU	
EK-5: EPWORTH UYKULULUK SKALASI	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

AHI	Apne/Hipopne İndeksi
BMI	Body-mass indeks
CAPSO	Koter asiste palatal katılaştırma operasyonu
CPAP	Continious Positive Airway Pressure
DM	Diabetes Mellitis
EEG	Elektroenselafografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromyografi
EOG	Elektrookülografi
Gİ	Genioglossus İlerletme
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MMİ	Maksillomandibüler İlerletme
OUA	Obstrüktif Uyku Apnesi
OUAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PCO <sub>2</sub>	Karbondioksit basıncı
PO <sub>2</sub>	Oksijen basıncı
REM	Rapid eye movement
RDI	Respiratory disturbance index
RF	Radyofrekans
RFTA	Radyofrekans Termal Ablasyon

SO <sub>2</sub>	Oksijen Saturasyonu
SVO	Serebrovasküler Olay
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TPI	Transpalatal ilerletme
UPF	Uvulopalatal flep
UPPP	Uvulopalatofaringoplasti



## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1.Küçük havayolu etkileşimi .....	4
Şekil 2.Mallampati sınıflaması.....	13
Şekil 3.Oral Aperey örneği.....	17
Şekil4.RF örnekleri.....	18

**TABLÖLAR**

Tablo	Sayfa
3.4 Hasta ve kontrol grupta erkek ve kadın bireylerin ortalama yaş ve BMI dağılımı.....	24
3.4.1.1 Hasta ve kontrol grupta IL-6 düzeyi dağılımı.....	25
3.4.1.2 IL-6 diğer değişkenlerden bağımsız yaş ile ilişki.....	26
3.4.1.3 IL-6 düzeyinin kadın ve erkeklerde dağılımı.....	26
3.4.1.4 IL-6 düzeyinin BMI, AHI, SO <sub>2</sub> <%90 süresi ile ilişkisi.....	26
3.4.2.1 Hasta ve kontrol grupta IL-10 düzeyi dağılımı.....	27
3.4.2.2 IL-10 düzeyinin kadın ve erkeklerde dağılımı.....	28

## GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi nostrilden subglottik bölgeye kadar herhangi bir noktada oluşan obstrüksiyon sonucu oluşabilmektedir (1,2). Tanısı polisomnografik değerlendirme ile konur. Polisomnografik değerlendirme sonucu, apne-hipopne indeksinin (AHI) 5'ten fazla olması, horlama ve gündüz uykululuk hali olması OUAS tanısı koydurur (3-5). Yaklaşık olarak erkek popülasyonun %4'ünü, kadın popülasyonun %2'sini etkilemektedir (6). Bu oranın hormonal faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Testosteronun solunumu inhibe progesteronun ise stimüle ettiği düşünülmektedir (7). Farinksin mekanik veya nörojenik kontrol mekanizmalarının çeşitli etkilerle bozulması sonucu OUAS ortaya çıkmaktadır (8). Halen OUAS'nun fizyopatolojisi, tedavi yaklaşımları ve kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi hakkında yeterli bilgiler mevcut değildir (8). Obstrüktif apne veya hipopne sonrası gözlenen hipokseminin; BMI, cinsiyet, yaş, polisomnografik bulgular ile ilişkisinin serum sitokin düzeyleri ile ölçülerek OUAS olan hastalarda artmış serebrovasküler ve kardiyovasküler olay riskinin ortak yolağı saptanmaya çalışılmıştır (9).

Bu çalışmada; belli başlı polisomnografik bulgular olan, AHI ve  $SO_2 < \%90$  süresi ve pozisyonellik ile hipokseminin derecesi arasındaki korelasyonun incelenmesi, bu sırada BMI, yaş ve cinsiyet gibi bağımsız değişkenlerin hipoksemiye olan katkılarının ne derecede olduğunun tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç ile hipoksemi sonucu mikrosirkülasyondaki değişikliklerin belirteci olan aşağıdaki sitokinlerin ölçümü yapılacaktır.

### HİPOKSEMİ BELİRLEYİCİ SİTOKİNLER

**IL-6:** Lökositlerden oksidatif dengenin hipoksemi tarafına kaydığı zamanlarda, hipoksemiye cevap olarak salınan bir faz reaktanıdır. Hem kısa süreli hem de uzun süreli hipoksemilerde salınımı bifazik olarak artış gösterir. Hipoksemiye en hızlı ve en uzun süreli gösteren serum sitokinidir (9,49).

**IL-10:** Hipoksinin oluştuğu durumlarda, lökositlerden akut olarak salınımı artan ancak kronik hipoksemi ve inflamasyon durumlarında serum düzeyi düşük olan bipolar faz reaktanı olduğunu savunan yazılar mevcuttur. Ancak bazı yayınlarda akut dönem salınımının ölçülemeyecek kadar kısa süreli olduğu ve sadece kronik

hipoksemi durumlarında serum seviyesi düşük saptanan bir sitokindir (9,48).

**TNF- $\alpha$ :** Hipoksemide serum düzeyi artan başka bir sitokindir. OUAS olan hastalarda apnenin yolaçtığı kronik hipoksemiye yanıt olarak lökosit ve damar endotel hücrelerinden salınır. Ayrıca literatürde farklı konularda en fazla araştırma yapılan sitokindir (9,46).

## GENEL BİLGİLER

### 2.1 Terminoloji:

Apne: Latince *a* ve *pneu* kelimelerinin birleşmesinden oluşmuştur. Nefessizlik anlamına gelmektedir. Uyku apnesi ise uyku esnasında nefesin en az 10 sn süre ile kesilmesidir. Üç tip uyku apnesi vardır (1,2).

Santral uyku apnesi: Solunum kasları aktivitesinin kaybolmasına bağlı solunum hareketinin kesilmesidir. Apne esnasında herhangi bir solunum çabası yoktur (2,3).

Obstrüktif uyku apnesi: Üst solunum yolu obstrüksiyonu nedeni ile solunum eforu olmasına rağmen solunumun kesilmesidir. Obstrüksiyon sıklıkla farinks seviyesinde ortaya çıkar (4,5).

Mikst tip uyku apnesi: Hem santral hem de obstrüktif komponent mevcuttur. Genellikle santral apne olarak başlar olaya daha sonra obstrüksiyonda eklenir. Klinik olarak obstrüktif uyku apnesi, santral uyku apnesinden daha sık görülür (5).

Hipopne: Uyku esnasında solunum kesilmesi değil, azalması ve oksijen satürasyonunun en az %3 oranında azalmasıdır (8).

Apne indeksi: Saatteki ortalama apne sayısıdır (4,10)

Respiratory disturbance index (RDI) veya apne hipopne indexi (AHI): Saatteki ortalama apne ve hipopne sayısıdır (4,8).

### 2.2 Obstrüktif Uyku Apnesinin Fiziopatolojisi

Obstrüktif uyku apnesi nostrilden subglottik bölgeye kadar herhangi bir noktada oluşan obstrüksiyon sonucu oluşabilmektedir (4). Üst hava yolunda özellikle dilin yukarısında kalan kısmın anatomisi, boyun ve çenenin pozisyonu, obstrüksiyon ortaya çıktığındaki yapışıklıklar, diyafram ve üst solunum yolu kasları tarafından yaratılan kuvvetler, oklüzyon esnasında kaslarda ortaya çıkan yüksek frekansta

yorgunluk ve kaslardaki myozin izon izotipi gibi faktörlerin etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (8).

Fizyopatolojide en sık faringeal obstrüksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Üst solunum yolu genişliği hava yolunu kollabe etmeye meyil eden basınçlar (intraluminal basınç ve artmış doku-ekstraluminal basınç) ile havayolu açıklığını sağlamaya çalışan basınçlar (faringeal dilatatör kasların kasılması) arasındaki dengeye bağlıdır. Bu yüzden farinksin duvar içi basıncı, lümen içi basınç ile çevre basınç arasındaki farka bağlıdır. Farinksin duvar içi basıncı azaldıkça havayolu lümeni daralır, farinksin duvar içi basıncının sıfır olduğu nokta farinksin kapanma basıncıdır (10). Bazı çalışmalarda bu mekanik kullanılarak OUAS'ı olan hastalar ile OUAS olmayan kontrol grubu karşılaştırılmış ve genel olarak OUAS'lı hastalarda daha yüksek kapanma basıncı bulunmuştur (11).

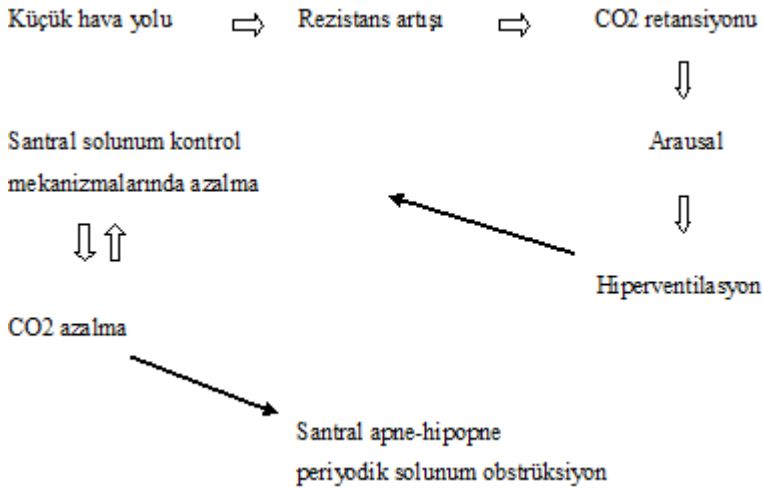
Faringeal dilatatör kas aktivitesi faringeal lümen genişliğini belirleyen en önemli etkidir. Solunumu yönlendiren santral mekanizmalar, frenik ve hipoglossus sinirleri aracılığı ile diyafram aktivitesi ve inspiratuar hava akımı öncesi faringeal kasları uyatarak üst solunum yolunu negatif inspiratuar basınca hazırlar (10,12). Santral solunum nöronları uyku evreleri (nonREM, REM), hiperkarbi, hipoksi veya üst solunum yolu mekanoreseptörleri gibi fizyolojik pek çok değişkenden etkilenmektedir. Solunum stimülasyonu yapan PCO<sub>2</sub>'deki artma, PO<sub>2</sub>'deki azalma bu kasların aktivitesini artırmaktadır (13).

Üst solunum yolu kasları hem fazik hem de tonik kas aktivitesine sahiptir. Uyku ve uyanıklık döneminde faringeal kasların aktivitesi farklılık göstermektedir. Fazik aktivite ile üst solunum yolu ekspirasyon sonunda genişlerken, tonik aktivite ile negatif inspiratuar basınca karşı faringeal stabilite sağlar (14). Fazik aktivite solunum döngüsü ile bağlantılı iken tonik aktivite uyku evreleri ile değişkenlik gösterir. NonREM uykuda tonik aktivite devam etmekle birlikte REM'de kaybolmaktadır. Sonuç olarak uykuda üst solunum yolu kaslarında tonik aktivitenin kaybı ve bunu kompanse etmeye çalışan fazik aktiviteye bağlı olarak faringeal instabilite ortaya çıkmaktadır (15).

Uyanıkken solunumsal herhangi bir problemi olmayan OUAS'lı hastalarda hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu düşünülen bazı nörotransmitterler mevcuttur. Başta seratonin, noradrenalin, asetilkolin, histamin ve oreksin olmak üzere bu nörotransmitterler hipoglossus motor çekirdeği üzerinden faringeal kas tonusunu etkilemektedirler (16,35).

Üst solunum yollarında kas tonusunun devamını sağlayan sistemlerden biri olan mekanoreseptörler inflamasyon (sigara, alkol, reflü) veya vibratuar travma (horlamaya sekonder) gibi etkenlerle bozulmaktadır. Böylece faringeal kolapsibilite daha da artmaktadır (17).

OUAS olan hastalarda faringeal lümen normal populasyona göre daha küçük olmakla birlikte şeklide bazı farklılıklar göstermektedir. Normal populasyona göre daha eliptik bir faringeal lümene sahiptir. Bu eliptik şekil rezistansı artırır ve dilatatör kasların etkinliğini azaltır (18,19). (Şekil.1)



**Şekil 1:**Küçük hava yolu etkileşimi

Solunum hareketi, tüm solunum sistemindeki kas aktivitesinin karmaşık koordinasyonuna ihtiyaç duymaktadır. Özellikle nefes alma esnasında, negatif basınç geliştiğinden dolayı üst solunum yolu patensinin sağlanması için aktif kas tonusuna ihtiyaç duyulmaktadır (20,21). Obstrüksiyona bağlı apne sırasında nefes alma çabasına rağmen kollabe olmuş farinksten hava geçememektedir. Nefes alma çabası hastanın uyanmasına kadar devam etmektedir. Hastanın uyanması ile kas tonusu

yerine gelmekte ve üst solunum yolunun normal kontrolü tekrar sağlanmakta, böylece apne sona ermektedir (22). Hastanın gece uykusunun bölünmesi sonucu gündüz uyku hali gibi şikayetleri ortaya çıkmaktadır.

Apne ve hipopne en sık olarak uykunun REM (rapid eye movement) döneminde ortaya çıkmaktadır. REM döneminde klasik olarak aktive olmuş E.E.G dalgaları, baskılanmış kas tonusu, serebral kan akımında artış ve artmış göz hareketleri gözlenir (23). Apne uzunluğu 10 sn'den 60 sn'ye kadar sürebilir (24). Uyku apnesi gündüz uyku hali ve yorgunluğa, bunlar da yine gece apneye yol açarak kısır bir döngü oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak şiddetli uyku apnesinde, ortalama apne uzunluğu 25 sn'yi geçmektedir (25).

### **2.3. Obstrüktif Uyku Apnesine Predispozan faktörler**

#### **2.3.1. Genetik**

OUAS hastalıkları ile genler arasındaki bağlantı uykunun genetik bağımlı bazı özellikler içermesi nedeni ile araştırılmaya değer bulunmuştur. Uykunun zamanlaması, süresi ve derinliği birbiri ile bağlantılı iki önemli mekanizma tarafından belirlenir: circadian (saat bağımlı) ve homeostatic (uyku derinliğine bağlı) (26). Genler uyku döngüsünde elektrofizyolojik olarak gözlenebilen uyku fazları arasındaki geçiş gibi kayıt edilebilen bilgilerden ziyade sirkadiyen ritmisite ve uyku homeostasisine katkıda bulunurlar (16). İkizler üzerinde yapılan çalışmalar habitüel horlamada monozigotlarda dizigotlara göre daha fazla ilişki saptanmıştır. OUAS hastalarının birinci derece akrabaları hastalık açısından artmış risk grubundadır. OUAS patofizyolojisinde etkili pek çok risk faktörü büyük oranda genetik olarak belirlenmiştir (16,29). Uykuda solunum bozukluğu ile nedensel ilişkisi olan obezite üzerinde yapılan ikiz çalışmalarında genel popülasyonda var olan %70 değişkenlik genetik faktörlere dayandırılmaktadır (30). Obezitenin otonomik, endokrin ve hipotalamik anormalliklere ikincil olduğu ve bunların sonuçta metabolik hız, yağ depolanması ve yeme alışkanlıklarını etkileyen genetik faktörlerle ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bazı çalışmalarda solunumun santral sinir sistemi tarafından kontrolündeki anormalliklerden bazı mutasyonların sorumlu olduğu belirtilmektedir (31).



Uyku bozukluklarının patogeneğinde genetik faktörlerin katkısı her geçen gün daha çok anlaşılmaktadır. Yapılan genetik çalışmalarda gen mutasyonlarının bulunamaması nedeni ile polimorfizm çalışmaları ağırlık kazanmıştır (16,35). Yapılan çalışmalarda nörotransmitterler veya üst solunum yolunda inflamasyonu artıran faktörlerin uykuda solunum bozuklukları ile bağlantısı araştırılmıştır. Uyku-uyanıklık durumundan sorumlu olan nörotransmitterlerden olan serotonin ile ilgili yapılan çalışmalarda OUAS'lı olgularda tespit edilen polimorfizmlerin serotonin metabolizmasını etkileyerek faringeal kollapsibilite üzerine etkili olabileceği belirtilmektedir (32).

OUAS'a genetik etkenlerin katkısı bu kompleks hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır ve bu hastalık belki de solunum, kardiyak ve metabolik bozuklukları da içine alan geniş bir sendromun parçasıdır (33,34). Bu nedenle OUAS için populasyon temelli daha fazla sayıda örneklem içeren çalışmalar yapılarak bu hastalıktaki genetik temellerin araştırılması hem koruyucu hekimliğin hemde etkin tedavilerin geliştirilmesi açısından gereklidir.

### **2.3.2. Cinsiyet**

Erişkin erkeklerin %25'i, erişkin kadınların %15'i geceleri horlamaktadır (18,32). OUAS erkek populasyonunda daha fazla gözlenmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda erkek/kadın oranınının 10/1 olduğu, epidemiyolojik çalışmalarda ise 2/1 ile 3/1 arasında değiştiği rapor edilmiştir (32). Ayrıca erkeklerde uyku apnesi daha şiddetli gözlenmektedir(18). Bunun testosteronun solunumu inhibe etmesine, progesteronun stimüle etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

### **2.3.3 Yaş**

OUAS her yaşta görülebilmesine karşılık insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Bunun nedeni olarak özellikle faringeal kas tonusundaki azalmalar gösterilmektedir (31). 40 yaşından sonra daha sık görülmekte , AHI artış göstermekte ancak apne şiddeti artmamaktadır (32).

### 2.3.4. Vücut Ağırlığı ve BMI

Obezite ile OUAS arasındaki sebep-sonuç ilişkisi açık bir şekilde ortaya konulamamakla birlikte obezitenin OUAS şiddeti ile paralellik gösterdiği bilinmektedir (38). Üst solunum yolu yapısında değişikliğe sebep olarak, fonksiyon bozukluğuna yol açıp, solunum çabası ile yük arasındaki dengeyi bozarak ve fonksiyonel residüel kapasiteyi azaltıp vücudun oksijen ihtiyacını artırarak sebepsel rol oynadığı düşünülmektedir (38).

### 2.3.5 Üst Solunum Yolunun Anatomisi

Uvula kalınlığı, kas ve yağ miktarı OUAS hastalarında artmaktadır. Uvula kalınlığı ile AHI arasında istatistiksel olarak pozitif yönde ilişki olduğu tespit edilmiştir ancak bunun neden mi yoksa sonuç mu olduğu henüz anlaşılamamıştır (25,26,30). Bu hastalarda uzamış ve kalınlaşmış yumuşak damak ve belirginleşmiş posterolateral faringeal bantlar mevcuttur.

Ayrıca bu grup hastalarda; mandibula retropozisyonu, aşağı yerleşimli hyoid kemik gibi iskelet sistemi anormallikleri de gözlenebilmektedir (27). Ayrıca sedatif ve narkotik analjezik özellikteki ilaçlar, üst solunum yolu kaslarının tonusunu azaltarak, uyku apnesini şiddetlendirici özelliğe sahiptir (28,29,36).

## 2.4 Obstrüktif Uyku Apnesinin Kardiyovasküler, Pulmoner ve Nörolojik Sonuçları

### 2.4.1 Kardiyovasküler Sonuçlar

**Hipertansiyon:** Hipertansiyon koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, inme ve son dönem böbrek yetmezliği için bilinen bir risk faktörüdür (37-39). OUAS ile hipertansiyonun birlikteliği 20 yıldan fazla süredir bilinmektedir fakat olaya iştirak eden obezite ve yaş gibi diğer faktörler nedeni ile net olarak gösterilememiştir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar bu faktörleri kontrol ederek uyku apnesi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösterebilmiştir (33).

Ayrıca uyku apnesi tedavi edildikten sonra kan basıncının düzeldiğini gösteren pek çok çalışma vardır (41,42).

Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda OUAS'ın tetiklediği hipertansiyonun mekanizması tam olarak anlaşılammıştır fakat sempatik aktivasyonun ana rol oynadığı düşünülmektedir (56). Apneler sırasında kardiyak output düşer, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler direnç artar. Apnenin sona ermesini kalbin sağ tarafına venöz dönüş artışı takip eder ve kardiyak output artar. Artmış vasküler dirence karşı olan bu akım artışı, kan basıncında önemli ve ani bir yükselmeye sebep olur. Gece boyunca apneik olaylarla ilişkili olarak kan basıncında döngüsel değişiklikler olur. Tekrarlayan apne, hipoksemi ve uyanmalar sempatik aktiviteyi daha da artırır. Bu artan sempatik sinir sistemi aktivitesi uyanırken de devam eder ve gün içi artmış kan basıncının muhtemel mekanizmasını oluşturur (41). Sempatik aktivite artışının yanısıra OUAS'daki hipertansiyonun endotelin-1 gibi nörohormonların seviyelerindeki artışa ikincil gerçekleşebileceği düşünülmektedir (36). OUAS hastalarındaki hipertansiyonun bir özelliği, artmış vasküler dirence ikincil olan diyastolik hipertansiyondur (44).

**Kardiyak Bozukluklar:** OUAS ile iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişki pek çok epidemiyolojik araştırmada bildirilmiştir. Yaş, sigara, alkol, hipertansiyon, diyabet ve vücut kitle indeksi gibi ilişkili faktörleri göz önüne alan çok değişkenli iki olgu-kontrol çalışmasında OUAS ile miyokard enfarktüsü arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (34,38). Bu ilişki solunum bozukluğunun şiddeti ile pozitif korreledir. OUAS'nun aterogeneze sebep olduğu düşünülmektedir (35).

Hipoksemi/reperfüzyon endotelyal disfonksiyona, vazospazma, serbest radikal oluşumuna, sitokin mediyatör artımına ve lipid depolanmasına yol açarak ateroskleroza yol açar (46,53). Ayrıca OUAS konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile ilgili mortalite ve morbiditeye de katkıda bulunur. Yeni ve kapsamlı bir çalışma olan uyku ve kalp sağlığı çalışmasında KKY olan hastalarda KKY olmayan hastalara göre 2.38 kat daha fazla OUAS saptanmıştır (38). Uyku apnesinde adrenerjik, inflamatuvar ve diğer mekanizmaların aktivasyonu kalp yetmezliğinin prognozunu kötüleştirir (34,39).

Mevcut literatüre göre, OUAS tedavisi oldukça yararlı sonuçları beraberinde getirmektedir. Yapılan bir çalışmada OUAS ve KKY olan hastalarda CPAP tedavisinin kardiyak outputu artırdığı saptanmıştır (36,40). OUAS hastalarında KKY dışında kardiyak aritmilerde sıklıkla gözlenir (39).

Yudkin JS ve ark (55) OUAS'lı 239 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada bradikardinin özellikle uykunun REM safhasında olduğu ve oksijen saturasyonundaki düşüşten bağımsız olduğu gözlenmiştir. Kalp aritmilerinin hipoksemi ve uyanma ile artan sempatik aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir.

**2.4.2.Serebrovasküler Olaylar:** Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında OUAS olan hastalarda inme riski daha fazladır. OUAS hastalarında hem serebral damarlarda aterosklerotik olayların daha fazla olması hemde serebral kan akımında azalma olması nedeni ile inme riski yüksektir. Aynı zamanda inme sonrası ortaya santral apnelerde ortaya çıkması sonucu OUAS'nun şiddeti artmaktadır. OUAS'nun tanı ve tedavisindeki ilerlemeler sonuçta inme riskini azaltmaktadır (41).

## 2.5 Teşhis

**2.5.1 Anamnez:** OUA ve horlama şikayeti olan bir çok hastada başka bir sağlık problemi olmamasına rağmen uykuda solunum bozukluklarının bazı sistemik hastalıklarla beraberlik gösterebileceği yada bunun sonucu bazı rahatsızlıkların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Toplum genelinde hipertansiyon %20 iken OUAS olan hastalarda %60 civarındadır. Yine aynı şekilde KKY ve/veya SVO gelişme riski OUAS hastalarında her zaman daha yüksektir (51).

Hastayı hekime getiren şikayetler, kendisi tarafından olduğu kadar yakınları tarafından da belirlenmektedir. En sık şikayet horlama olup, genellikle hastanın eşi tarafından belirtilmektedir. Bazen hastanın eşi çok net şekilde gürültülü horlamayı takiben solunumun ve horlamanın kesildiğini, bir süre sonra hastanın uyandığını anlatabilmektedir. Gündüz uykululuk, konsantrasyon bozukluğu, hafıza kaybı, sabah başağrıları ve impotans hastanın sık şikayetçi olduğu durumlardır. Anamnez sırasında hastanın aldığı ilaçlar, alışkanlıkları, gastro-ösefageal reflü, yüz ve boyun

travması öyküsü sorulmalı, mümkünse solunumun durduğu periyotların sıklığı ve süresi öğrenilmelidir.

Gündüz uykululuk halinin değerlendirilmesi için uygulanan Epworth uyku skalasında, hastaya 8 adet günlük aktivite sırasında uykuya yatkınlığının sıklığı sorgulanmaktadır. Hastanın gündüz uykululuk halinin belirlenmesinde kullanılan subjektif bir testtir (Ek.5).

### 2.5.2 Muayene Bulguları

**Genel Muayene:** Uyku apnesi hastalarının fizik muayenesinde ilk dikkat çeken bulgu kilo fazlalığı ile kısa ve kalın boyundur. Obezite ve boyun çevresi, horlama ve OUAS için temel bir risk faktörüdür. OUA ve horlama oluşumunda büyük öneme sahip olan obezitenin değerlendirilmesi için vücut kitle indeksi (BMI) kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi hastanın boyu ve ağırlığı tespit edildikten sonra hesaplanır ( $BMI=Boy/ağırlık^2$ ). Boyun çevresi ise krikoid kartilaj seviyesinden ölçülerek hesaplanır. Apnesi olan hastalarda apnesi olmayanlara göre BMI ve boyun çevresi daha fazla saptanmıştır (52,61).

**Üst hava yolu Muayenesi:** OUAS etyolojisinde birçok faktör sorumlu tutulmasına rağmen, obstrüksiyonun meydana geldiği kollabe olabilme özelliğine sahip olan üst hava yolunun anatomik özelliklerinin belirlenmesinin önemi büyüktür. Üst hava yolunun boyutu ve intraluminal negatif basınca karşı direnç kabiliyeti uykuda solunum bozukluğu gelişiminde önemli faktörlerdir.

Horlama şikayeti ve/veya OUAS olan hastalarda üst hava yolunun değerlendirilmesi, hangi hastaların uyku apnesi için risk faktörü olduğunun tespitini, üst hava yolundaki patolojilerin belirlenmesini, uygulanacak cerrahi tedavilerin sonuçlarının tahmin edilmesini ve cerrahi olarak tedavi edilebilecek bölümlerin belirlenmesini sağlar. Semptomların uyku esnasında ortaya çıkması, uyku esnasında kas tonuslarında değişiklikler oluşması, alkol ve ilaç kullanımının, nörolojik hastalıkların kas tonusu üzerine etkileri, sadece üst hava yolunun anatomik özelliklerin belirlenmesine yönelik fizik muayenenin zaman zaman yetersizlik göstermesine yol açmaktadır. Benzer patolojik muayene bulgularına sahip kişilerde

çok farklı şiddette klinik tablo ile karşılaşılabilmekte, tamamen normal muayene bulgularına sahip kişilerde de ciddi obstrüktif uyku apnesi sendromu saptanabilmektedir. Bu sebeple horlama ve/veya OUA şikayeti ile gelen hastalarda fizik muayenenin temel amacı üst hava yolunda muhtemel obstrüksiyon bölgelerinin tespiti ve obstrüksiyonun şiddetinin artmasına yol açabilecek bulguların tespiti ile sınırlı kalmaktadır.

**Nasal Muayene:** Nazal kavite horlama ve diğer tüm solunum patolojileri açısından solunum yolunun önemli bir parçasıdır. Nazal patolojiler birkaç yoldan horlamaya ve OUA'ne katkıda bulunabilir. Nazal obstrüksiyon ve ağız solunumu, kas tonusunun korunmasını sağlayan nazal refleksleri kısıtlar. Çenenin açık kalmasına, geriye rotasyonuna ve hyoid kemiğin inferiora kaymasına neden olur bu da farengeal kollapsı artırır.

Ayrıca nasal obstrüksiyon üst hava yolundaki hava akım direncini artırır ve alt hava yolunda kollapsı şiddetlendirir (63). Nasal obstrüksiyonu olan hastaların polisomnografilerinde anormallikler tespit edilmiştir. Ayrıca nasal obstrüksiyonun horlamada etkin rol oynadığı bilinmektedir (63,70). Bu nedenle nasal muayene sırasında, septum, konkalar ve nazal valve bölgesi çok iyi değerlendirilmelidir.

**Orofaringeal Muayene:** Orofaringeal muayene, obstrüksiyon oluşturabilecek belirgin anatomik bulguların veya kitlelerin tespiti ve uzun süredir devam eden horlama şikayetine bağlı orofaringeal yapılarda meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amacı ile yapılır. OUA veya horlama şikayeti olan hastalarda orofaringeal doku artışı sık olarak gözlenmektedir. Bu doku artışları uyku sırasında tıkayıcı etki gösterebilecek büyük ve ödemli uvula, posterior tonsiller plikanın geniş tabanlı olması ve farinksin lateral ve posterior duvarında nazofarinksten hipofarinkse kadar uzanabilen mukozal katlantılardır (11,75).

Çoğu kez orofaringeal doku artışının varlığı hastalığın sebebi olarak değerlendirilmesine rağmen, aslında bu durum yıllardır süren horlamanın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bulguların yanı sıra tonsillerin büyüklüğünde horlamada önemli rol oynamaktadır. Sıklıkla tonsil boyutlarının evrelemesinde 4 puan üzerinden yapılan aşağıdaki evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Tonsil yok.....	0
Tonsil fossada küçük.....	1
Tonsiller plikanın arkasına uzanıyor.....	2
Hipertrofik ancak orta hatta değmiyor.....	3
Hipertrofik ve orta hatta birbirine değiyor.....	4

OUAS olan hastalarda yumuşak damak uzun ve gevşek, palatal ark düşük yerleşimli olabilir. Yumuşak damağın serbest kısmı ağız açıldığında ve hatta yumuşak damağın yukarı kalkmasını sağlayan fonasyon esnasında dahi görülemeyecek kadar uzun olabilir. Bu anatomik farklılık havayolu kollapsının kolaylaşmasına ve faringeal darlığın artmasına katkıda bulunmaktadır (75).

OUAS'da yumuşak damak ve uvulanın durumu ilk defa İkematsu (30) tarafından 1979 yılında sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama daha sonra Fujita (30) tarafından modifiye edilmiştir. Daha sonra Mallampati (31) tarafından modifiye edilerek bugün kullanılan sınıflama ortaya çıkmıştır (30,31).

Modifiye Mallampati sınıflaması:

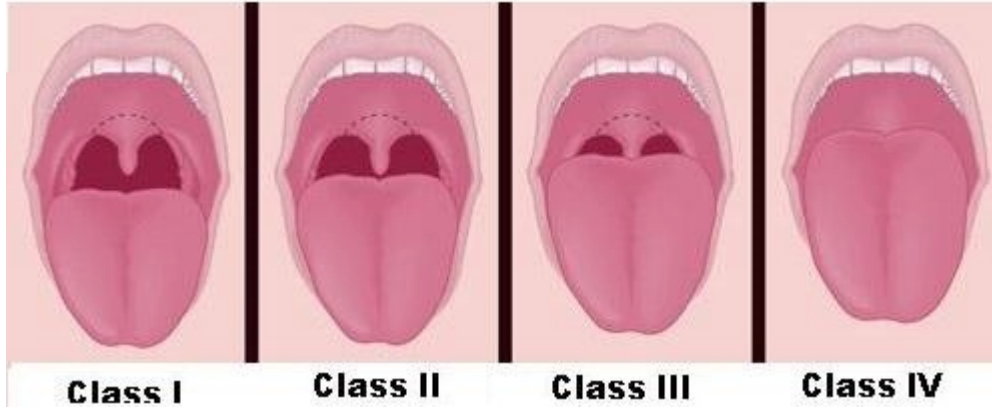
Mallampati 1: Yumuşak damağın ve tonsiller plikaların serbest kenarlarının görünmesi

Mallampati 2: Yumuşak damak plikaların serbest kenarının sadece fonasyonda görünmesi

Mallampati 3: Sadece yumuşak damak serbest kenarının fonasyonda görünmesi

Mallampati 4: Yumuşak damak serbest kenarının fonasyonda dahi görünmemesi

## MALLAMPATI SINIFLAMASI



Şekil2:Mallampati sınıflaması

Klinik kullanımda Mallampati sınıflamasının modifiye hali olan Friedman sınıflaması kullanılmaktadır. Friedman sınıflamasındaki tek fark dilin oral kavite dışına çıkarılmamasıdır (27).

### 2.5.3 Polisomnografi

OUAS tanısında altın standart yöntem polisomnografidir (42). Temel olarak, uyku sırasında, uykunun yapısı ve fizyolojik değişmelerin araştırılmasıdır. Bu tetkik, uykunun yapısını, uykuda psikolojik, fizyolojik ve patolojik değişmeleri, uyku dönemleri ile ilişkisi içinde inceleyerek ortaya koymaktadır. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin planlanmasında oldukça faydalıdır. Polisomnografi ile uyku sırasında hastanın birçok fonksiyonunun sürekli ve eş zamanlı fizyolojik ölçümlerinin kaydı alınmaktadır.

Polisomnografi; Elektroensefalografi (E.E.G), elektrookülografi (E.O.G), submental elektromyografi (E.M.G), ön tibialis elektromyografi, elektrokardiyografi (E.K.G), göğüs karın pletismografisi (solunum eforu), burun ve ağız hava akımının termistör ve arteriyel oksijen saturasyonunun pulse oksimetre ile ölçümlerini yapmaktadır (43). Polisomnografi sorunun ortaya konması kadar bunun sayısal ifadelerle dönüştürülmesini sağlamaktadır. Böylece karşılaştırılabilir veri toplanmakta ve tedavi sonuçları izlenebilmektedir. Standart polisomnografi şu temel değişkenleri mutlak içermelidir; E.E.G, E.O.G, E.M.G (44).



Polisomnografide uyku dönemleri; Uykuda birbirinden farklı iki örüntünün oluştuğu görülür. Bunlar nonREM ve REM uykusudur. Uyku süresince nonREM ve REM uyku dönemleri birbirleri arasında döngüsel geçişler gösterir. Bu nonREM ve REM döngüsünün ultradien bir süreç tarafından kontrol edildiği varsayılır ve 90-120 dakikalık sürelerle gece boyunca 3 ila 6 siklus oluşturduğu görülür (43,44).

Evre 1: Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Alfa dalgaları azalmış, düşük amplitüdümlü karışık frekanslı dalgalar ön plana çıkmıştır.

Evre 2: Bu evrede EEG biraz daha yavaşlamıştır. EMG tonusu da düşmüştür.

Evre 3: Bu evrede yüksek amplitüdümlü yavaş senkronize EEG aktivitesi ile karakterizedir. Delta ya da yavaş dalga aktivitesi ile karakterize bir evredir.

Evre 4: Bu evrede delta dalgaları bir epöğün %50'sinden fazlasını kapsar.

Uyanıklıkta solunum düzenlemesinde metabolik ve istemli kontrol olduğu söylenebilir. Solunum aktiviteleri, uykunun karmaşık etkilerinin bir sonucu olarak, uyanıklığa göre genel olarak azalmıştır. nonREM uykuda istemli kontrol ortadan kalkmış olup solunum metabolik kontrol sistemi tarafından yönetilmektedir. REM uykusunda ise solunum düzenlemesinin iç dinamikleri yeterince bilinmemektedir (70).

## **2.6 OUAS Tedavi Yöntemleri**

### **2.6.1 Tıbbi Yöntemler**

- Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi
- Hazırlayıcı faktörlere yönelik tedavi
- İlaç tedavisi
- Noninvazif mekanik ventilatörler
- Üst solunum yollarını açık tutan ve dışı takılan cihazlar

- Kardiyovasküler problemler, nörolojik hastalıklar, solunum sistemine ilişkin hastalıklar, şişmanlık, hipotiroidizm, kontrol edilemeyen D.M, aşırı büyüme hormonu salınımı, aşırı androjen alımı ya da salınımı, üst solunum yolu konjesyonuna yol açan durumların çözümü (62-64).
- Zayıflama, sigara bırakılması, uyku hijyeni ve uykusuzluk, alkol, uykuda vücudun pozisyonu, sedatif ilaçlar (65-67)
- Metoksiprogesteron asetat hem obstrüktif hem de santral apne tedavisinde kullanılabilen, etkinliğini tartışmalı, alopesi ve libido kaybı gibi yan etkileri olabilen ve beyin sapında uyku merkezini uyatarak etki gösterdiği düşünülen bir ajandır. Tedavi esnasında AHI'de azalma tespit eden çalışmalar olmasına rağmen ilaç bırakıldığında rebound etkisinin gözlemlendiği bildirilmiştir (68,69). Diğer bir ilaç çeşidi non-sedatif trisiklik antidepresan olan protriptyline çok fazla kardiyak yan etkisi sebebi ile kullanıma girmemiştir (70). Ayrıca oksijen tedavisinde bu grupta yer almaktadır (71).
- Continue positive airway pressure (CPAP): Tüm OUAS hastalarında özellikle apnenin şiddetli olduğu olgularda CPAP en etkili tedavi seçeneğidir. CPAP hava pompasına tüple bağlı, burna oturan silikon maskeden oluşmaktadır. Pompanın hava basıncı 5-20 cm H<sub>2</sub>O arasında değişebilmektedir. Apne ve hipopneleri elimine etmek için basınç her hastada değişmektedir. CPAP tedavisinin avantajı, etkili, geri-dönüşümlü ve non-invazif olmasıdır. Ancak hastalada tolerans problemi olabilir bu nedenle tedaviyi yarıda bırakma oranı oldukça yüksektir. Bu tedavinin etkinliği, hem AHI bazında hemde moleküler seviyede hipoksemiye düzelterek, birçok çalışmada ortaya konmuştur (72-74).
- Ortodonti bölümünce hazırlanan oral apereyler (75).

**2.6.2 CPAP:** İlk kez 1981 yılında Sullivan (77) tarafından kullanılmıştır. İlk kullanılmaya başladığı günden bu yana alternatif tedaviler yerini almamıştır. Ancak başlangıçta sanıldığı kadar hastalar tarafından cihazın çok düzenli kullanılmadığı, kabulünde zorluk ve tedavinin uzun süreli olması nedeni ile tedavide sıkıntılar olduğu gözlenmiştir (76). Başlangıçta maskelerin yüze uyumunda problem varken, günümüzde kullanımı çok kolay, hava kaçağı olmayan ve yüze tam uyum gösteren maskeler yapılmıştır. CPAP tedavisinin amacı; OUAS'da görülen, horlama, arousal, apne, hipopne, oksijen desaturasyonunu ortadan kaldırmaktır (77).

OUAS'da CPAP endikasyonları:

- 1. AHI>30 olan tüm hastalarda
- 2. AHI 5-30 arasında OUAS'lu hastalarda beraberinde eşlik eden semptom yada klinik durum varsa (gündüz semptomları, insomnia, kognitif fonksiyon bozukluğu, KOAH, kardiyopulmoner ve serebrovasküler hastalıklar vb.) (78).

CPAP halen OUAS'da altın standart tedavi yöntemidir. CPAP' la yapılan çalışmalarda CPAP'ın sadece OUAS'a değil eşlik ettiği hastalıklara da tedavi edici etkisinin olduğu anlaşılmıştır (79).

OUAS'da CPAP tedavisi ile Uvuopalatofaringoplasti (UPPP) karşılaştırılmış. UPPP yapılan hastalarda subjektif iyileşme polisomnografik bugularla uyumlu olarak çıkmamış, sonuçta CPAP'ın daha etkin olduğu ortaya konmuştur (80).

Literatürdeki bir başka çalışmada CPAP ile maksillofasiyal cerrahi uygulanan hastalar karşılaştırılmış. Subjektif ve polisomnografik olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (81).

**2.6.3 Oral apereyler:**Bu cihazlar dil ve çenenin pozisyonunu değiştirerek üst solunum yolunun açık kalmasını sağlar. Bu tedavi yöntemi, cihazın dişe takılması nedeni ile ağızda sık huzursuzluğa neden olmasına karşın kolay tolere edilebilen bir tedavi yöntemidir. Bu cihazlarla tedavi sonrası horlama tüm olgularda düzelir. AHI düşer, %40 olguda AHI yüksek kalmasına rağmen klinik düzelmeye gözlenir. Bu cihazların uygulaması sırasında dişe ve çeneye ait komplikasyon oranı oldukça düşüktür (75).



**Şekil 3. ORAL APEREY ÖRNEĞİ**

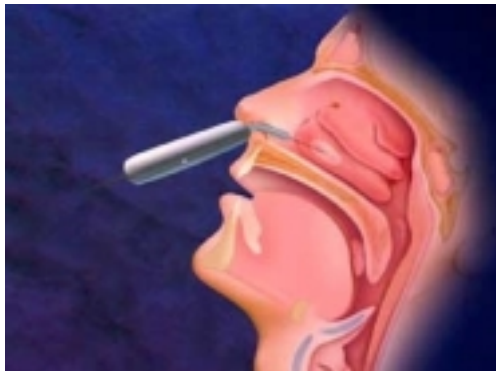
## 2.6.4 Cerrahi Yöntemler

### 2.6.4.1 Ablasyon Yöntemleri

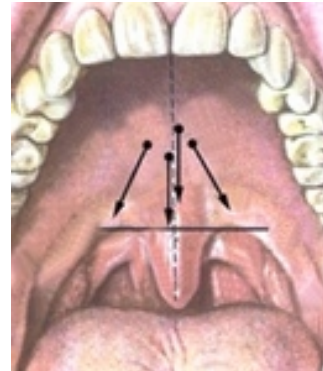
Radyofrekans (RF) enerjisinin çok yüksek güç seviyelerinde (100w ve üstü) ve yüksek voltajlarda (800 volt) uygulanması ile dokularda kesici bir metot olarak kullanımına başlanmıştır. Bu metotta elektrot hedef dokuya çok yakın hatta bazen temas halinde tutulmakta, verilen akım elektrotun ucunda bir elektrik arkı oluşturarak dokuda buharlaşma yaratmaktadır. RF'in düşük enerji (2-10 w) ile oluşturduğu düşük ısı RF'e farklı bir kullanım alanı açmıştır. Bu kullanım şekli 'Radyofrekans Termal Ablasyon (RFTA) tekniği olarak isimlendirilmiştir (82). RFTA tekniği yüksek frekanslı akımın (350Khz-4Mhz) dokudan geçirilerek hızla ve istenen bölgelerde ısınma sağlanması ve buna bağlı hacim küçülmesi prensibine dayanır (83). RFTA'da elektrot doku ile direk temas halindedir, elektrodun dokuya taşıdığı enerji ile Na, Cl ve Ca gibi intra ve ekstrasellüler iyonlar doku içinde oluşan elektriksel alandan etkilenerek hareketlenirler. İyonlar yolları boyunca diğer moleküller ile çarpışarak ısı enerjisi açığa çıkmasına sebep olurlar. İyonların oluşturduğu akıma karşı olan rezistans arttıkça ortaya çıkan ısı enerjisinde artış olur. Bu ısı artışı hücre ölümlerine neden olur ve vücut tamir mekanizması tarafından hasarlı olan fibrosizle iyileşir ve böylece hacim kaybı elde edilmiş olur (84, 85).

RFTA kullanım teknikleri

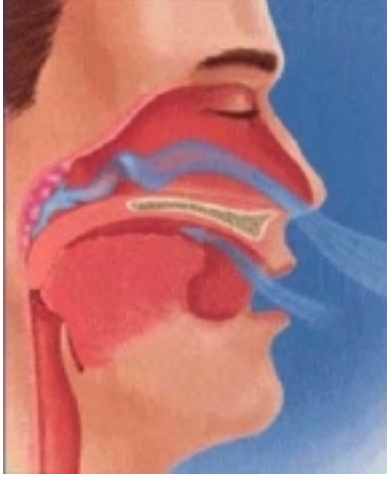
- Yumuşak damak RF
- Dil kökü RF
- Alt konka RF



Alt konka RF



Yumuşak damak RF



Dil kökü RF

Şekil 4. RF örnekleri

#### 2.6.4.2 Yumuşak damak cerrahileri

Horlama ve OUAS hastalarında yumuşak damak cerrahileri 1964'te İkematsu (87) tarafından başlatılmıştır. Günümüzde OUAS'nin en sık uygulanan cerrahi yöntemidir (87). Yumuşak damak cerrahilerinde amaç velofarengeal düzlemdeki açıklığı antero-posterior (A-P) ve transvers planlarda genişletmektir. Klasik UPPP ile A-P genişletme sağlanır ancak transvers çapa önemli bir etki olmaz. Bu amaçla lateral faringoplasti ve z-palatoplasti gibi bazı teknikler geliştirilmiştir (88).

- a. Yumuşak damakta mukozayı koruyarak katılaştırma; Yumuşak damak implantları (Pillar) ve sklerozan madde enjeksiyonu
- b. Yumuşak damaktan mukozal rezeksiyon ve skarlaşma; Koter asiste palatal katılaştırma operasyonu (CAPSO) (86).
- c. Yumuşak damaktan mukoza ve kitle azaltma; Lateral faringoplasti, uvulopalatofaringoplasti (UPPP), uvulopalatal flep (UPF) (2,88).
- d. İskelet yapı modifikasyonu; Transpalatal ilerletme (TPI) (88).

Uvulopalatofaringoplasti (UPPP): Yumuşak damak ve uvulanın kısaltılması teknikleri daha önce belirtildiği gibi ilk olarak İkematsu (87) tarafından yapılmıştır. Ancak bunun modifiye edilerek UPPP şekline dönüştürülmesi Shiro Fujita (89) tarafından gerçekleştirilmiştir. Amacı retropalatal bölgedeki darlığı kaldırmak olan UPPP'nin tip 1 kollaпта başarılı olması beklenirken, tip 2 kollaпта ancak bir miktar iyileştirme sağlayabileceği ve tip 3 kollaпта ise işe yaramayacağı düşünülmektedir

(90). UPPP; yumuşak damağın serbest ucunun kısaltılması (palatoplasti), posterior tonsil plikasının öne çekilerek ön tonsil plikasına suture edilmesi (faringoplasti) olmak üzere iki farklı girişimi içermektedir. Günümüzde UPPP'nin arka tonsil plikasının maksimum lateralizasyonunu ve yumuşak damağın lateral bölümlerindeki hava yolunun artmasını sağlayacak şekilde yapılması önerilmektedir (91).

#### **2.6.4.3 Maksillomandibuler cerrahi teknikler**

OUAS 'nun cerrahi tedavi planı, hava yolunun darlık olan bölümünü tespit etmekle başlar. Anatomik olarak farinks; retropalatal (tonsiller,yumuşak damak) ve hipofaringeal (dil kökü,hipofarinks) bölge olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Fujita ve Simons (89) obstrüksiyon seviyesini tip 1; yalnızca retropalatal, tip 2; retropalatal ve hipofaringeal, tip 3; yalnızca hipofaringeal olarak sınıflamışlardır (92).

Son yıllarda literatürde hipofaringeal obstrüksiyonlu hastalarda cerrahi olarak yumuşak dokulara yönelik ve dil kökünün volumetrik olarak azaltılmasını öngören yöntemlerin yanı sıra, kas iskelet sistemine yönelik uygulamalarda mevcuttur (93). Riley-Powell-Stanford Protokolüne (94) göre; faz 1 cerrahi yöntemlerin içinde bulunan genioglossus ilerletme (Gİ), radyofrekans, orta hat glossektomi, hiyoepiglottoplasti, hyoidopeksi ve dil kökü stabilizasyonu hipofaringeal obstrüksiyonlarda kullanılan cerrahi girişimler arasında sayılabilir. Maksillo-mandibüler ilerletme (MMİ) faz 2 cerrahisi içine giren ve genellikle diğer yöntemlerin başarısızlığında kullanılan bir cerrahi yöntemdir. Bu teknikler tek başlarına uygulanabildiği gibi kombine edilerek de kullanılabilirler (92,94).

#### **Genioglossus ilerletme**

Mandibulayı hareket ettirmeden genioglossus kası ile birlikte genituberkülün ileri doğru hareket ettirilmesidir. Böylece hipofaringeal alan genişletilmiş olur (94).

#### **Hyoid myotomi ve ilerletme**

Hyoid kemik hava yolunu genişletmek için cerrahi olarak tiroid kartilaja önden tutturularak repoze edilir genellikle genioglossus ilerletme ile birlikte uygulanır (94).

**Maksillo-mandibüler ilerletme:**

Bu teknik ilk olarak OUAS'lu hastalarda maksillofasiyel anormalliklerin (retrojeni, mikrojeni v.s) saptanması ile ortaya çıkmıştır. Çünkü maksillo-mandibüler eksiklikler havayolu çapında azalmaya neden olarak uykuda obstrüksiyona neden olur. MMİ tüm üst hava yolunun genişlemesini sağlar. Preoperatif ve postoperatif görüntülerde, hava yolunun genişlemesinin yanı sıra suprahyoid ve velofaringeal kas yapılarının kollapsı ve gerginliğinin azalmasına ve böylece lateral faringeal duvar kollapsında azalmaya neden olur (95). MMİ prosedürü maksillomandibüler kompleksin intraoral osteotomilerinin ardından anteriora doğru ilerletilmesinden ve öne alınan maksilla ve mandibulanın titanyum plaklarla sabitlenmesinden ibarettir.

**2.6.5 Trakeotomi**

OUAS'nun bilinen en eski ve en kesin cerrahi eradikasyon yöntemidir. Üst hava yolu tamamen devre dışı bırakılır. İlk defa Hipokrat tarafından uykuda nefesi duran bir hastaya uygulanmıştır. Hasta konforu ve toleransı iyi olmadığı için günümüzde OUAS tedavisinde yeri yoktur (96).

## BİREYLER VE YÖNTEM

### 3.1 Bireyler

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 16 Nisan 2009 tarihli toplantısında LUT09/31-4 karar numarası ile onay alınarak Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kulak-Burun-Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda her hastadan onam formu alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim dalına horlama ve/veya apne şikayetleri ile başvuran ve yapılan polisomnografi sonrası 18 yaş üstü 83 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 42 tanesi OUAS saptanmış hasta grubu ile 41 tanesi OUAS olmayan kontrol grubunu oluşturmaktadır. Ayrıca 3 tane OUAS nedeni ile ameliyat olan hastanın ameliyat öncesi ve sonrası sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

### 3.2 Yöntem

Hastalara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda bir gecelik polisomnografi testi (17 kanallı EMLA cihazında Somnologica 3.0.2<sup>TM</sup>) yapılmıştır. OUAS tanısı; oronasal akım, torakoabdominal hareketler, EKG, submental ve pretibial EMG, EOG, EEG ve transkütanöz arteriyel oksijen saturasyonunu içeren polisomnografi ile konulmaktadır. 10 sn'den fazla sürede solunumun durması durumu apne, hava akımı sırasında %3 veya daha fazla desaturasyon olması durumu ise hipopne olarak kabul edilmiştir. Apne ve hipopnelerin saatlik toplam sayısı ise bize AHI vermektedir. Minimum 6.5 saatlik uyku süresinde %75 uyku etkinliği güvenilir bir test oluşturmaktadır. Apne ve hipopne sırasında göğüs ve karın hareketi mevcutsa obstrüktif, mevcut değilse santral apne ve hipopne olarak değerlendirilmiştir. AHI'yi 5 ve altında olanlar basit horlama hastası, 5'in üzerinde olanlar ise OUAS'u olarak değerlendirilmiştir.

Polisomnografi raporunda AHI dışında değerlendirilmeye alınan diğer parametreler  $SO_2 < \%90$  süresi ve testin pozisyonelliğidir.  $SO_2 < \%90$  süresi; hastanın 1 gecelik uyku testi sırasında saturasyon probu ile ölçülen oksijen saturasyonun  $\%90$ 'nın altında geçirdiği sürenin dakika olarak ifadesi baz alınarak ölçülmüştür. Polisomnografinin pozisyonel olması demek, test sırasında oluşan apne ve /veya



hipopnelerin belirli bir pozisyonda (bu genellikle supin pozisyonudur) ortaya çıkması şeklinde değerlendirilmiştir.

Yukardaki kriterleri taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Prospektif olarak seçilen ve herhangi bir ek kronik hastalığı (KOA, KAH, pulmoner HT vb) bulunmayan; AHI 20 ve üstünde olan hastalar hasta grubunu, 5 ve altında olanlar kontrol grubunu oluşturmaktadır. Polisomnografinin bitiminde sabah saat 8.00'de kan örnekleri alınmış, C-Katı Klinik Patoloji Laboratuvarı'nda santrifüj edilerek elde edilen serum örneği -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

Serum sitokin düzeyleri BMS 213/2 Human IL-6 ELISA Bendermed/96, BMS 215/2 Human IL-10 ELISA Bendermed/96, BMS 223/4 Human TNF-@ ELISA Bendermed/96 kitleri kullanılarak picogram düzeyinde ölçülmüştür.

### **3.3 İstatistiksel Analiz**

Tüm elde edilen veriler "Statistical Package for Social Science(SPSS) 15.0" programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, varyansların homojen (Levene) testi, t testi, Mann-Whitney U testi, Fisher ki-kare testi, basit korelasyon testi ve regresyon analizi yöntemleri kullanılmıştır. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Toplam 83 kişide (42 adet OSA tanısı konulmuş hasta, ve 41 adet basit horlaması olan kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir) polisomnografi sabahında hipoksemi ölçmek amacı ile kan sitokin düzeylerine bakılmıştır. 13 tanesi hasta, 13 tanesi kontrol grubu olmak üzere toplam 26 kadın ve 30 tanesi hasta, 27 tanesi kontrol grubu olmak üzere toplam 57 erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca OSAS nedeni ile opere olan 3 hastanında preoperatif ve postoperatif dönemde alınan sitokin düzeyleri ayrı olarak incelenmiştir (Tablo3.3.1). Ortalama yaş yaklaşık olarak hasta grupta 48 kontrol grubunda 46 idi. Ortalama BMI hasta grupta 30.2 kontrol grubunda ise 29.7 idi.

**Tablo 3.4:Hasta ve kontrol grupta erkek ve kadın bireylerin ortalama yaş ve BMI dağılım tablosu**

	Kadın	Erkek	Toplam	Ort. Yaş	Ort. BMI
Hasta	13	30	42	48	30.2
Kontrol	13	27	40	46	29.7
Toplam	26	57	83		

### 3.4.1 IL-6

Serumda hipoksi sonucu artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler risk belirteci olan IL-6 düzeyi toplam 86 serum örneğinin %37.2'sinde pozitif ve %62.8'inde negatif saptanmıştır. IL-6'nın pozitif olduğu deneklerin %71.9'u hasta grubunda iken kontrol grubunda %28.1 oranında pozitiflik saptanmıştır. Yine hasta grubunda %42.6 negatiflik oranı tespit edilmiş, kontrol grubunda ise %57.4'lük negatif sonuç elde edilmiştir (Tablo 3.4.1.1). Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.01). Ki-kare testinde hasta grupta IL-6'nın anlamlı derecede pozitif çıktığı saptanmıştır. Ayrıca IL-6'nın BMI, AHI ve en fazlada SO<sub>2</sub><%90 süresi ile anlamlı derecede pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. IL-6'nın pozitif olduğu ortalama yaş 52.91 iken negatif olduğu ortalama yaş 49.11 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3.4.1.2).

Serum IL-6 düzeyi hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetlerine göre ayırım yapıldığında erkeklerin %37.3'ünde kadınların %37'sine pozitif çıkmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak sadece hasta grubu ele alındığında erkeklerde IL-6'nın pozitif çıkma oranı %68.8 iken kadınlarda pozitif çıkma oranı %31.3 olarak saptanmıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) (Tablo 3.4.1.3).

IL-6 düzeyine AHI ve  $SO_2<90$  düzeyinden bağımsız olarak polisomnografinin pozisyonel olup olmamasına göre bakıldığında ise pozisyonel olmayan hastalarda pozitiflik oranı %90.6 iken pozisyonel olanlarda %9.4 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.01$ ).

IL-6'nın pozitif olduğu hastalarda ortalama BMI 30.25 iken negatif olduğu hastalarda 28.16 olarak bulunmuştur. Yine IL-6'nın pozitif olduğu grupta ortalama AHI 35.4 iken negatif olduğu grupta AHI ortalama 15.1 olarak saptanmıştır. Ayrıca IL-6'nın pozitif olduğu grupta  $SO_2<90$  geçirdiği ortalama süre 20.8 iken negatif grupta bu süre 4.3 dk olarak saptanmıştır (Tablo 3.4.1.4). Tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

OUAS nedeni ile ameliyat olmuş her üç hastada da AHI değerinde belirgin düzeyde azalma olmamasına rağmen kronik hipoksemi belirteci olan IL-6 düzeyinde ve  $SO_2<90$  geçirdiği ortalama sürede belirgin derecede azalma olmuştur. Bu azalmanın AHI ile korrele olmadığı görülmüştür.

**Tablo 3.4.1.1: Hasta ve kontrol grupta IL-6 düzeyi dağılım tablosu**

IL-6	Hasta	Kontrol	Toplam
Negatif	23	31	54
Tüm deneklerdeki oran	%42.6	%57.4	%100
Negatif olanlardaki oran	%50	%77.5	%62.8
Pozitif	23	9	32
Tüm deneklerde	%71.9	%28.1	%100
Pozitif olanlarda	%50	%22.5	%32.7
Toplam	46	40	86
	%53.5	%46.5	%100
	%100	%100	%100

**Tablo 3.4.1.2: IL-6 diğer değişkenlerden bağımsız yaş ile ilişki tablosu**

IL6 Düzeyi	Sayı	Ort Yaş	Std. Dev.	Std Err
Negatif	54	49.11	9.714	1.322
Pozitif	32	52.91	7.315	1.293

**Tablo 3.4.1.3: IL-6 düzeyinin kadın ve erkeklerde dağılımı tablosu**

IL-6	Negatif	Pozitif	Toplam
Erkek	37	22	59
Erkekler içinde	%62.7	%37.3	%100
IL-6 içinde	%68.5	%68.8	%68.6
Kadın	17	10	27
Kadınlar içinde	%63.0	%37.0	%100
IL-6 içinde	%31.5	%31.3	%31.4
Toplam	54	32	86
	%62.8	%37.2	%100
	%100	%100	%100

**Tablo 3.4.1.4: IL-6 düzeyinin BMI, AHI, SO<sub>2</sub><%90 süresi ile ilişkisi tablosu**

IL-6	Hasta Sayısı	Ortalama değer
BMI Negatif	54	28.165
Pozitif	32	30.250
AHI Negatif	54	15.113
Pozitif	32	<b>35.416</b>
SO <sub>2</sub> <%90 Negatif	54	4.383
Pozitif	32	<b>20.866</b>
(Süre dk)		

### 3.4.2 IL-10

IL-10 düzeyi toplam 86 adet serum örneğinin %7.0'ında pozitif ve %93.0'ında negatif saptanmıştır. IL-10'un pozitif olduğu deneklerin %83.3'ü kontrol grubunda iken hasta grupta %16.7 oranında pozitiflik saptanmıştır. Yine hasta grubunda %97.8 negatiflik oranı tespit edilmiş, kontrol grubunda ise %87.5'lik negatif sonuç elde edilmiştir (Tablo 3.4.2.1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

IL-10'un pozitif olduğu ortalama yaş 54.7 iken negatif olduğu ortalama yaş 50.2 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

IL-10'un düzeylerine hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetlerine göre ayırım yapıldığında erkeklerin %91.5'inde kadınların %96.3'ünde negatif çıkmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3.4.2.2).

IL-10 düzeyine AHI ve  $SO_2<90$  düzeyinden bağımsız olarak polisomnografinin pozisyonel olup olmamasına göre bakıldığında; pozisyonellik arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

IL-10 düzeyi ile BMI arasındaki ilişkiye bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Yine polisomnografide saptanan  $SO_2<90$  süresi ile IL-10 düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

**Tablo 3.4.2.1: Hasta ve kontrol grupta IL-10 düzeyi dağılım tablosu**

IL-10	Hasta	Kontrol	Toplam
Negatif	45	35	80
Tüm deneklerde	%56.3	%43.7	%100
Negatif olanlarda	%97.8	%87.5	%93.0
Pozitif	1	5	6
Tüm deneklerde	%16.7	%83.3	%100
Pozitif olanlarda	%2.2	%12.5	%7.0
Toplam	46	40	86
	%53.5	%46.5	%100
	%100	%100	%100

**Tablo 3.4.2.2: IL-10 düzeyinin kadınve erkeklerde dağılımı tablosu**

IL-10	Negatif	Pozitif	Toplam
Erkek	54	5	59
Erkekler içinde	%91.5	%8.5	%100
IL-10 içinde	%67.5	%83.3	%68.6
Kadın	26	1	27
Kadınlar içinde	%96.3	%3.7	%100
IL-10 içinde	%32.5	%16.7	%31.4
Toplam	80	6	86
	%93.0	%7.0	%100
	%100	%100	%100

### 3.4.3 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  toplam 86 serum örneğinde sadece kontrol grubunda 2 erkek hastada pozitif saptanmıştır. Diğer tüm hasta ve kontrol gruplarında negatif olarak saptanmıştır. Bunun dışında polisomnografik veya diğer tüm parametrelerle ilişkisi saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Horlama şikayeti ile gelen hastalarda uykuya yönelik tam bir hikaye alınması OUAS teşhisi için gereklidir. OUAS da klinik olarak şiddetli horlama, tanıklı apne, sabah uykusuzluğu, gün boyu uykulu hal, sabah başağrısı, dikkat azlığı ve hafıza zayıflığı yakınmaları olabilmektedir.

OSAS tanısı için altın standart yöntem polisomnografidir. Toplumda prevalansının yaklaşık %2-4 olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde daha fazla gözlenmektedir (6,15). Bu çalışmadaki hasta grupları horlama ve/veya tanıklı apne şikayetleri ile kliniğimize başvuran ve bu nedenle polisomnografi yapılan hastalardır.

Bu çalışmada, basit horlama ve OUAS olan hastaların kronik hipoksemi durumunu ve dolayısıyla kardiyovasküler ve serebrovasküler risk farkları ortaya konmaya çalışılmıştır.

Literatürde kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörlerini belirleyen en önemli olgunun mikrosirkülasyondaki hipoksemi ve inflamasyon olduğu belirtilmektedir. Yudkin JS ve ark. (55) yaptıkları bir çalışmada obezite ve stres gibi faktörlerin IL-6 üzerinden ateroskleroz etyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Literatürde yapılmış olan birçok çalışmada 20'nin üzerinde sitokinle hipoksemi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bunlar arasında Krueger JM ve ark. (51)'nin IL-1 $\beta$  ile tavşanlarda yapılan bir çalışmada, bu sitokinin uykunun non-REM dönemini baskıladığı böylece hipoksemiye yol açtığı öne sürülmüştür (47,51). Yine Krueger JM ve ark. (52)'nin yaptığı bir çalışmada tavşanlara dışarıdan verilen TNF- $\alpha$ 'nın non-REM uykuyu baskıladığı bildirilmiştir (47,52). Bu çalışmalarda ışığında bu sitokinlerin vücut savunma mekanizması olarak salgınarak uykuda hipoksemimin en fazla gözlendiği non-REM uykusunu kısalttığı yönünde yorumlar yapılmıştır (52).

Kronik hipoksi ve endotel hasarını gösteren bir diğer sitokin de süperoksit dismutaz enzimidir. Schulz ve ark. (53)'nin yaptığı bir çalışmada OUAS olan hastaların alınan periferik kan örneklerinde nötrofillerden süperoksit dismutaz enzimi salınımına bakılmış ve normal popülasyon ile kıyaslandığında OUAS olan hastalarda bu enzim seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Kronik hipoksemi sonucu mikrosirkülasyonda ortaya çıkan oksijen ve nitrojen radikalleri doku hasarına yol açmaktadır. Bunun sonucunda vücutta refleks

mekanizması olarak lokal veya sistemik inflamasyon cevabı baş göstermektedir. Mikrosirkülasyondaki inflamatuvar hücrelerden (monosit, lenfosit, lökosit) ve damar endotel hücrelerinden salgılanan sitokinler reperfüzyon ve doku tamiri yönünde işlev görmektedirler (54).

Bu çalışmada da sirkadiyen ritm ile en fazla alakalı olan 3 sitokinle (IL-6, IL-10 ve TNF- $\alpha$ ) kronik hipoksemiye göstermek amaçlanmıştır. OUAS hastalarında kardiyak ve serebral sorunların görülmesinde ortak yolak olarak bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır (9).

### 3.5.1 IL-6

Lökositlerden oksidatif dengenin hipoksemi tarafına kaydığı zamanlarda, hipoksemiye cevap olarak salınan bir faz reaktanıdır (49,55). Hem kısa süreli hem de uzun süreli hipoksemilerde salınımı bifazik olarak artış gösterir (10). Bu çalışmada polisomnografi yapılan gecenin sabahında serum örneği alındığı için, apnenin ortaya çıktığı anda alınan serum örneğinde ancak saptanabilen, akut dönemdeki artışı saptanamamıştır. Ancak kronik dönemdeki salınımına bağlı IL-6 düzeyini hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda; bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmamasına rağmen sadece hasta grupta değil kontrol grubunda da IL-6'nın pozitif çıktığı hastalar olmuştur. Bu sonuç "lokal ve sistemik inflamasyonda artış gösteren bir pozitif faz reaktanı olarak işlev görür" şeklindeki literatür bilgisi ile uyum içindedir (10). Bu çalışmada IL-6'nın pozitif olduğu deneklerin %71.9'u hasta grubunda iken kontrol grubunda %28.1 oranında pozitiflik saptanmış olması OUAS olan kimselerde hipoksemimin mikrosirkülasyonda yol açtığı harabiyetin daha yüksek olduğunu göstermektedir (53).

IL-6'nın pozitif olduğu ortalama yaş 52.91 iken negatif olduğu ortalama yaş 49.11 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç IL-6 düzeyinin yaş ile herhangi bir ilişkisi olmadığını göstermektedir.



Yongxia ve ark. (9)'nın yapmış olduğu bir çalışmada; 22 hafif, 22 orta şiddette ve 24 ağır OUAS olan hasta grubunu serum IL-6 düzeyleri ile kendi arasında değerlendirilmiştir. Sonuçta OUAS şiddeti arttıkça serum IL-6 düzeyinin arttığı saptanmıştır. Ancak yaş ve BMI gibi parametrelerle IL-6 düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada IL-6 düzeyi, hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetlerine göre ayırım yapıldığında, erkeklerin %37.3'ünde kadınların %37'sine pozitif çıkmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak sadece hasta grubu ele alındığında erkeklerde IL-6'nın pozitif çıkma oranı %68.8 iken kadınlarda pozitif çıkma oranı %31.3 olarak saptanmıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Takuya Yokoe, MD ve ark. (49)'nın yaptığı bir çalışmada, 30 OUAS olan hasta grubu ile 14 kişilik kontrol grubu serum IL-6 düzeyleri bakımından karşılaştırılmıştır. OUAS olan grupta erkeklerde daha yüksek serum IL-6 düzeyi saptanmıştır. Sonuçta OUAS olan erkek hastaların daha fazla kardiyovasküler ve serebrovasküler risk taşıdığı yorumunda bulunulmuştur. Bu çalışmadaki bizim çalışmamızla paralellik göstermekte ve literatürü destekler niteliktedir.

Polisomnografinin pozisyonel olup olmamasına göre bakıldığında; pozisyonel olmayan hastalarda pozitiflik oranı %90.6 iken pozisyonel olanlarda %9.4 olarak saptanmıştır. Ayrıca IL-6'nın pozitif olduğu grupta  $SO_2 < \%90$  geçirdiği ortalama süre 20.8 dk iken negatif grupta bu süre 4.3 dk olarak saptanmıştır. Bu son iki sonuç bize aslında OUAS tanısında altın standart olan polisomnografi parametrelerinden sadece AHI'nin kullanılmasının yetersiz olduğunu beraberinde testin pozisyonel olup olmadığının kontrolü ve asıl önemlisi test boyunca hastanın oksijen saturasyonunun ne kadar süreyle %90'ın altında kaldığının asıl risk belirleyici etmenler olduğunu göstermektedir. AHI'nin tek başına değerlendirilmesi hastalığın gerçek boyutlarını yanlış yansıtmasına neden olabilir. Bu nedenle pozisyonel testi olan hastada tek başına AHI'ne bakarak karar vermek doğru değildir. Pozisyonel olmayan testlerde her yöne yatışta apne ve/veya hipopneler ortaya çıkabilir. Ancak pozisyonel olan bir testte AHI yüksek bile olsa, apne ve /veya hipopnelerin olduğu pozisyonda (genellikle supin pozisyon) yatış engellenerek hastalığın risk azaltımı yapılabilmektedir. Bu çalışma IL-6 düzeyinin  $SO_2 < \%90$  geçirdiği süre ve polisomnografideki pozisyonellikle ilişkisini ortaya koyan ilk ve tek çalışmadır.

Ayrıca OUAS nedeni ile ameliyat edilen 3 hastada ameliyat öncesi ve sonrasında AHI,  $SO_2 < 90$  geçirdiği süre, polisomnografinin pozisyonelliği ve serum IL-6 düzeyi değerlendirilmiştir. Septoplasti yapılan bir hastada AHI ameliyat öncesi ve sonrasında belirgin değişiklik göstermemiştir. Ancak  $SO_2 < 90$  geçirdiği süre azalmış, serum IL-6 düzeyi düşmüştür. Yumuşak damak cerrahisi yapılan bir diğer hastada AHI'de önemli derecede bir azalma sağlanmamış olmasına rağmen IL-6 düzeyinde azalma saptanmıştır ve  $SO_2 < 90$  geçirdiği süre belirgin derecede azalmıştır. Genioglossus ilerletme yapılan bir hastada hem AHI, hem IL-6 ve hem de  $SO_2 < 90$  geçirdiği süre belirgin derecede azalmıştır. Ayrıca bu 3 hastanın ameliyat öncesi dönemdeki polisomnografileri pozisyonel değilken, ameliyat sonrası polisomnografilerinin pozisyonel olduğu görülmüştür. AHI'deki azalmanın tahmin edilen seviyede olmamasının nedeninin, ameliyat sonrası dönemde supin pozisyonda geçen uyku süresinin daha fazla olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

IL-6 OUAS olmayan obez hastalarda da saptanabilmektedir ancak OUAS hastalarına oranla çok daha düşük düzeylerde serumda bulunabilirler. Bu çalışmada diğer tüm parametrelerden bağımsız olarak sadece BMI ile IL-6 arasındaki ilişki incelendiğinde IL-6'nın pozitif olduğu hastalarda ortalama BMI 30.25 iken negatif olduğu hastalarda 28.16 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada IL-6'nın en fazla oranda  $SO_2 < 90$  geçirdiği süre ile anlamlı derecede pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Literatürde bu ilişkiyi gösteren çalışma mevcut değildir.

### 3.5.2 IL-10:

Hipoksinin olduğu durumlarda lökositlerden akut olarak salınımı artan ancak kronik hipoksemi ve inflamasyon durumlarında serum düzeyi düşük olan bipolar faz reaktanı olduğunu ileri süren yayınlar vardır (57). Bu çalışmada IL-10 düzeyi toplam 86 adet serum örneğinin %7.0'ında pozitif ve %93.0'ında negatif saptanmıştır.

IL-10'un mikrosirkülasyon da normal fizyolojik durumda endotel destekleyici ve koruyucu bir fonksiyonu olduğundan bahseden çalışmalar mevcuttur (55). Vasküler sistemde dolaşımın etkileyen herhangi bir patolojide (ateroskleroz v.s)

salınımının azaldığı bunun yerine tamir mekanizmasında sorumlu IL-6, TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$  sitokinlerin IL-10'un yerini aldığını belirten çalışmalar mevcuttur (55,59).

Serum IL-10 düzeyi hasta grubunda %97.8 oranında negatif tespit edilmiş, kontrol grubunda ise %87.5'lik negatif sonuç elde edilmiştir. Alberti A. ve ark (48)'nin yapmış olduğu bir çalışmada toplam 18 OUAS olan hasta grup ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda serum IL-10 düzeyini karşılaştırmıştır. Hasta grupta kontrole grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde serum IL-10 düzeyini düşük bulmuştur. Bu sonuç IL-10'un OUAS olan hastalarda normal popülasyona göre daha az oranda olduğu şeklindeki literatür bilgisini destekler niteliktedir. Literatürde IL-10'un mikrosirkülasyonda normal fizyolojik durumda endotel destekleyici ve koruyucu bir fonksiyonu olduğunu belirten çalışmalar vardır (58). Vasküler sistemde dolaşımı etkileyen herhangi bir patolojide (ateroskleroz, hipoksemi vb) salınımının azaldığı, tamir mekanizmasından sorumlu IL-6, TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin IL-10'un yerini aldığını öne süren çalışmalar vardır (58,59).

Serum IL-10 düzeyine AHI ve SO<sub>2</sub><%90 süresinden bağımsız olarak polisomnografinin pozisyonel olup olmamasına göre bakıldığında; pozisyonellik ile arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. IL-10 düzeyi ile BMI arasındaki ilişkiye bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Yine polisomnografide saptanan SO<sub>2</sub><%90 süresi ile IL-10 düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

### 3.5.3 TNF- $\alpha$

Hipoksemide serum düzeyi artan başka bir sitokindir (59). OSAS olan hastalarda apnenin yolaçtığı kronik hipoksemiye yanıt olarak lökosit ve damar endotel hücrelerinden akut olarak salınır (60). Lokal ve sistemik inflamasyonda artış gösteren bir pozitif faz reaktanı olarak işlev görür (61).

Bravo M. Ve ark. (46)'nin yapmış olduğu çalışmada, 50 OUAS tanısı almış hasta grubu ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu serum TNF- $\alpha$  düzeyleri bakımından karşılaştırmıştır. Sonuçta hasta grupta serum TNF- $\alpha$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda TNF- $\alpha$  toplam 86 serum örneğinde sadece kontrol grubunda 2 erkek hastada pozitif saptanmıştır. Hasta ve

kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Diğer tüm hasta ve kontrol gruplarında negatif olarak saptanmıştır. Bunun dışında polisomnografik veya diğer tüm parametrelerle ilişkisi saptanmamıştır. Ancak bir akut faz reaktanı olduğundan dolayı hipoksemilerin akut safhalarında salınımının dakikalar içinde artıp sonradan normale döndüğünü belirten çalışmalar vardır (59). Kronik hipoksemi durumlarında yüksek düzeyde saptandığı hastalarda ise o andaki akut alevlenmelere bağlı olduğunu savunan çalışmalarda vardır (9,59). Bu çalışmada serum örnekleri sabah polisomnografi bitiminde alındığı için varsa bile bu akut alevlenmeler yakalanamamıştır.

Bu çalışmada OUAS ile en yakın ilişkide olan sitokinin IL-6 olduğu anlaşılmıştır. Serum IL-6 düzeyinin hem hasta ve kontrol grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği hemde OUAS şiddetini belirleyen polisomnografik parametrelerle (AHI, SO<sub>2</sub><%90 süresi ve pozisyonellik gibi) anlamlı derecede korelasyon sağladığı saptanmıştır. Bu sonucun genel literatür bilgisini desteklediği görülmüştür. Serum IL-10 düzeyi literatürle uyumlu biçimde hasta grupta daha düşük saptanmıştır. Ancak OUAS şiddetini belirleyen polisomnografik parametrelerle (AHI, SO<sub>2</sub><%90 süresi ve pozisyonellik gibi) anlamlı derecede korelasyon göstermediği saptanmıştır. Serum TNF- $\alpha$  düzeyi ise genel literatür bilgisinin tersine hasta ve kontrol grupta farklılık göstermemiş olup hiç bir polisomnografik parametre ile de korelasyon göstermemiştir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Serum IL-6 düzeyinin hem OUAS olan hastalardaki kronik hipoksemi gösterdiği hemde OUAS şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
2. Serum IL-10 düzeyinin serum IL-6 düzeyi kadar olmasa da OUAS'daki kronik hipoksemi gösterdiği ancak OUAS şiddeti ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.
3. Serum TNF- $\alpha$  düzeyinin ise OUAS'daki kronik hipoksemi ve hastalığın şiddeti hakkında bilgi vermediği saptanmıştır
4. Serum IL-6 düzeyinin yaş, BMI ve cinsiyet ile doğrudan bir ilişkisi saptanmamıştır.
5. Özellikle serum IL-6 düzeyinin AHI,  $SO_2 < \%90$  süresi ve polisomnografinin pozisyonelliği ile yakın ilişki içinde olduğu saptanmıştır.
6. Polisomnografide OUAS şiddetini belirlemede AHI tek başına yeterli olmadığı sonucuna ulaşılması, beraberinde  $SO_2 < \%90$  süresi ve testin pozisyonel olup olmamasının da göz önünde bulundurulması önerilmektedir.
7. Serum IL-6'nın, kardiyovasküler ve serebrovasküler sistem hastalıkları ile OUAS ilişkisinin ortaya konmasında anlamlı bir parametre olduğu düşünülmekte ve hangi hastada bu komplikasyonların ortaya çıkacağı tahmininde ve tedavi için öncelik sırası belirlenmesinde, rutin kullanıma girmesi önerilebilir
8. Elde ettiğimiz bu sonuçların kesin kriterlere dayanması için bu konuda daha geniş çapta epidemiyolojik çalışmalar yapılmasına gerek duyulmaktadır.

## **REFERANSLAR**

1. American Sleep Disorders Association Sleep Apnea, "The International classification system of sleep disorders: Diagnostic and Coding Manual" (American Sleep Disorders Association) Rochester, Minnesota, 1991, S: 29-33
2. Aaron E Sher. Upper airway surgery for Obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews*, Volume 6, Issue 3, 2002; 195-212
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised; Diagnostic and Coding Manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Disorders, 2001
4. Gleason K, Zwillich CW, Braier K, White DP. Breathing route during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 115-120
5. American Academy of Sleep Medicine. Sleep related breathing disorders in adults recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research, *sleep* 22; 667-689, 1999
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Medicine* 1993; 328: 1230-5
7. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J. Appl. Physiol* 1986; 61: 618-623
8. Hudgel DW. Mechanism of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101(2): 541-549
9. Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A. Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine* (2008); 1-9
10. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005; 99: 2440-2450
11. Gleadhill I, Schwartz A, Wise R, et al. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 1300-1303
12. Fogel RB, Malhotra A and White DP. Pathophysiology of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 159-163

13. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Nov;126(5):758-762
14. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanism of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984 Jan;56(1):133-137
15. Dement WC. *History of sleep physiology and medicine*, Kryger MH, Royh T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine 2nd edition*, Philadelphia, Saunders 1994
16. Taheri S, Mignot E. The genetics of sleep disorders. *Lancet Neurol* 2002;1:242-250
17. Payne RJ, Kost KM, Frenkiel S, Zeitouni AG, Sejean G, Sweet RC, Naor N, Hernandez L, Kimoff RJ. Laryngeal inflammation assessed using the reflux finding score in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2006;134:836-842
18. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388-1395
19. Verin E, Tardif C, Buffet X et al. Comparison between anatomy and resistance of upper airway in normal subjects, snorers and OAS patients. *Respir Physiol* 2002;129:335-343
20. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis MON* 1994;40:197-252
21. Orem J. Control of the upper airway during sleep and the hypersomnia sleep apnea syndrome "Physiology of sleep" (Orem J, Barnes CD) de, Academic Press, New York, 1981:273-313
22. Rodenstein DO, Stanescu DC. The soft palate and breathing. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:311-325
23. Clodagh M, Ryan and T. Douglas Bradley. Pathogenesis of obstructive sleep apnea *J Appl Physiol*. 2005;99:2440-2450
24. Guilleminault C. Sleep apnea syndromes: Impact of sleep and sleep stages sleep. 1980;3:227-234
25. Yang C, Woodson T. Upper airway physiology and obstructive sleep disordered breathing. *Otolaryngol Clin N Am* 2003 36;406-421

26. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB. Morphology of uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:724-728
27. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF et al. Pharyngeal size in snorers, non-snorers and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986;315:1327-1331
28. Roth T, Rohers T, Zorick F, Conway W. Pharmacological effects of sedative-hypnotics, narcotic analgesics and alcohol during sleep. *Med Clin North Am* 1985;69:1281-1288
29. Robinson RW, Zwillich CW, Bixler EO, Cadieux RJ, Kales A, White DP. Effects of oral narcotics on sleep disordered breathing in healthy adults. *Chest* 1987;91:197-203
30. Fujita S. Pharyngeal surgery for obstructive sleep apnea and snoring. In Fairbanks NF and Fujita S. (Eds) *Snoring and obstructive sleep apnea*(Ed2) Raven Press, Ltd, New York 1994:77-96
31. Strollo PJ Jr, Roger RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334:99-104
32. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Healthy Study. JAMA* 2000;283(14):1829-1836
33. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl Med.*2000;342(19):1378-1384
34. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.*2001;164 (12):2147-2165
35. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897-1904
36. Philips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17(1):61-66
37. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hlmann DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336(8710):261-264
38. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.*1999;160(4):1101-1106



39. Koehler U,Becker HF,Grimm W,Heitmann J,Peter JH,Schafer H. Relations among hypoxemia,sleep stage and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J* 2000;139(1Pt1):142-148
40. Sanner BM,Doberaurer C,Konermann M,Strum A,Zidek W. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5Pt1)1518-1526
41. Diomedi M,Placidi F,Cupini LM,Bernardi G,Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continious positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51(4):1051-1056
42. Chokroverty S. *Sleep Disorders Medicine, second edition, Butherworth-Heinemann* 1999
43. Rechtschaffen A,Kale A. *A manuel of standardized terminology techniques and scanning system for sleep stages of human subjects,National Institutes of Health publication No:204. Washington D.C U.S Government Printing Office,1968*
44. Kryger MH,Roth T,Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine, third edition, WB Saunders Company,2000*
45. Douglas NJ,Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome(review) *Lancet* 1994;344(8923):653-655
46. Bravo M de L,Serpero LD,Barcelo F,Barbe F,Agustine A,Gozal D. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepines. *Sleep Breath* 2007 Sept;11(3):177-185
47. Hatipoğlu U,Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: A working hypothesis. *Respiration* 2003;70:665-671
48. Alberti A,Sarchielli P,Gallinella E,Floridi A,Mazotta G,Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome; Preliminary study. *J Sleep Res* 2003 Dec;12(4):305-311
49. Yokoe T,Minoguchi K,Matsuo H,Oda N,Minoguchi H,Yoshino G,Hirano T,Adochi M. Elevated levels of C-reactive protein and Interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure . *Circulation* 2003;107(8):1129-34
50. Kataoka T,Enomoto F,Kim R,Yokoi H,Fujimari M,Sakai Y,Ando I,Ichikawa G,Ikeda K. The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea

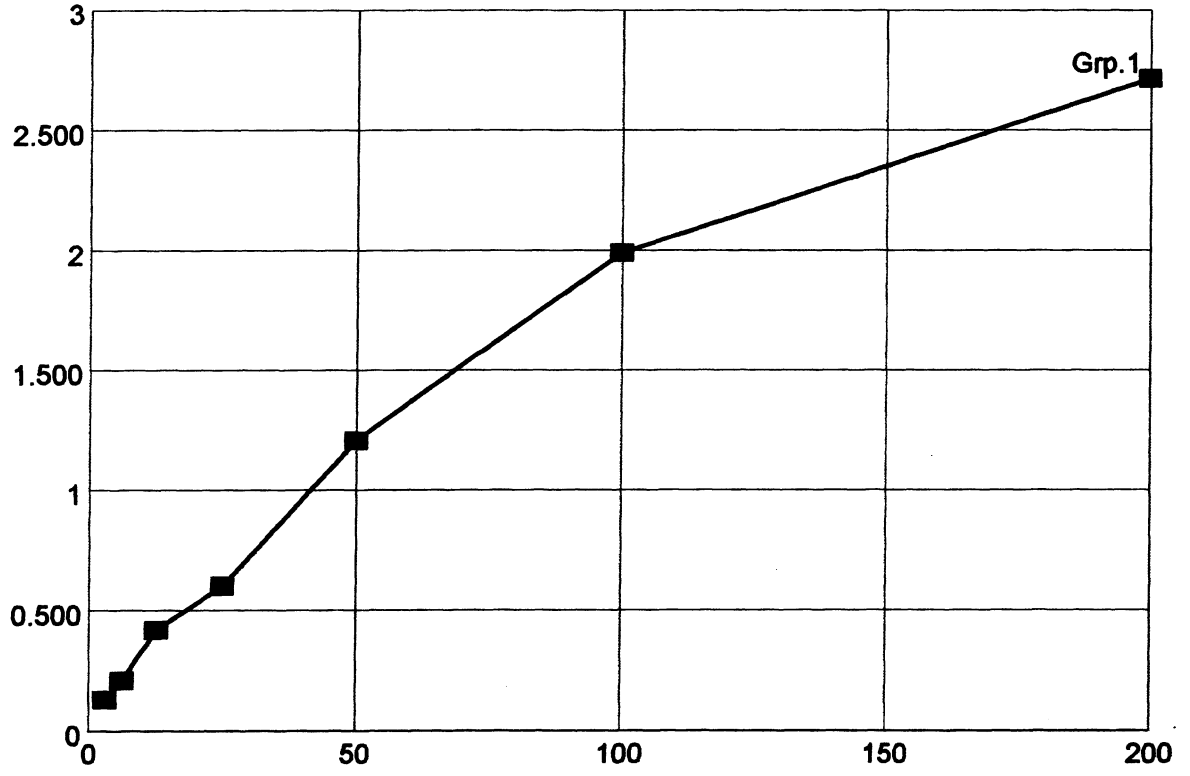
- syndrome on the plasma TNF- $\alpha$  levels. Tohoku J Exp Med 2004 Dec;204(4):267-72*
51. Opp MR, Krueger JM. An Interleukin-1 receptor antagonist blocks interleukin-1 induced sleep and fever. *Am J Physiol* 1991;260:453-457
  52. Krueger JM and Obal F Jr. Sleep factors; In Saunders NA, Sullivan CE(eds): *Sleep and Breathing*. New York , Marcel Dekker 1994:79-112
  53. Schulz R, Mahmoudi S, Hatter K et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-570
  54. Mutlu GM, Rubinstein I. Obstructive sleep apnea syndrome-associated nocturnal myocardial ischemia. *Chest* 2000;162:566-570
  55. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease; is Interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-214
  56. Entzian P, Linneman K, Schlonak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1080-1086
  57. *Sleep Medicine. Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome, 2008*
  58. Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A. Are biomarker levels a good follow-up tool for evaluating obstructive sleep apnea syndrome treatments? *Respiration* 2008;76(3):317-323
  59. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4409-4413
  60. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-1316
  61. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome . In ; Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Sleep Medicine 3rd ed*. WB Saunders Company 2000:869-878
  62. Strollo PJ Jr, Atwood CW Jr, Sanders MH. Medical therapy for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In ; Kryger MH, Roth T, Dement WC 4th ed.

- Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia WB Saunders Company 2005:1053-1065*
63. Kryger MH. Management of obstructive sleep apnea. *Clinic Chest Medicine* 1992;13:481-492
  64. Chesson AL, Ferber KA, Fry JM, Grigg-Domberg M, Hartse KM, Hurwitz TD, Johnson S, Kader GA et al. An American Sleep Disorders Association review. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-487
  65. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood Engle RK, Wolfe L, Kellum JM. Long term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:597-601
  66. Suratt PM, McTeir RF, Findley LJ, Pohl SL, Wilhat SC. Changes in breathing and pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987;92:631-637
  67. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Saktrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered. *Breathing JAMA* 2000;284:3015-3021
  68. Orr WC, Imes NK, Martin RJ. Progesterone therapy in obese patients with sleep apnea. *Arch Intern Med* 1979;139:109-111
  69. Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA et al. Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA* 1981;245:1230-1232
  70. Polo O, Berthán-Jones M, Douglas NJ, Sullivan CE. Management of obstructive sleep apnea/hyponea syndrome. *Lancet* 1994;344:650-660
  71. Cauncey JB, Aldrich MS. Preliminary findings in treatment of obstructive sleep apnea with transtracheal oxygen. *Sleep* 1990;13:167-174
  72. Randerath W, Sanner B. Auto-CPAP or constant CPAP? The patient know what's the best. *Sleep Med* 2004;5:221-222
  73. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressure via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest* 1990;98:317-324
  74. Laube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest* 1999;115:863-866

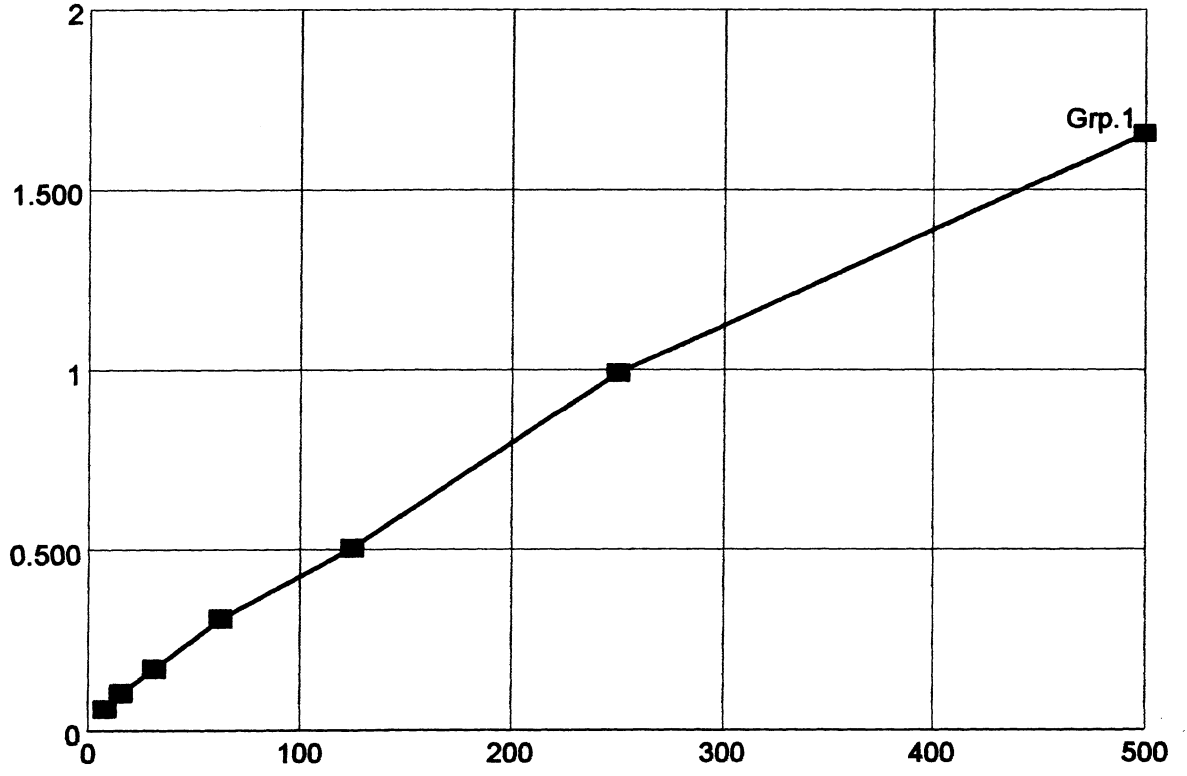
75. Schmidt-Nowara W, Lave A, Wiegand L, Cortwright R, Perez Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea. A review. *Sleep* 1995;18:501-510
76. Grunstein R. Continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In Kryger MH, Roth T, Dement WC 4th ed. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia WB Saunders Company 2005;1066-1080
77. Piper AJ, Sullivan CE. Effects short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994;105:434-440
78. Lavie L. Sleep-disordered breathing and cerebrovascular disease; a mechanistic approach. *Neural Clin.* 2005;23:1059-1075
79. Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:841-845
80. Fujita S, Conway W, Zorick FJ, Sickelsteel JM et al. Evaluation of the effectiveness of uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 1985;95:70-74
81. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Maxillofacial surgery and nasal CPAP: A comparison of treatment for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1990;98(6):1421-1425
82. Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RL, Guilleminault C. Radiofrequency volumetric tissue reduction for treatment of turbinate hypertrophy: A pilot study. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1998;119:569-573
83. Sapci T, Sahin B, Karavus A, Akbulut UG. Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO2 laser ablation and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary functions. *Laryngoscope* 2003;113:514-519
84. Samnus Medical Technologies. Inc. *Principles of radiofrequency thermal ablation(RFTA)*. 1998
85. Smith TL, Correa AJ, Kuo T, Reinisch L. Radiofrequency tissue ablation of the inferior turbinates using a thermacouple feed back electrode. *Laryngoscope* 1999;109:1760-1765

86. Larrosa F, Hernandez L, Morella A, Ballester E, Quinto L, Montserrat JM. *Laser assisted uvulopalatoplasty for snoring: does it meet the expectations?* *Eur Respir J* 2004;24:66-70
87. Zoher Y, Finkelstein Y, Strauss M, Shvilly Y. *Surgical treatment of obstructive sleep apnea.* *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1993;119:1023-1029
88. Davis JA, Fine FD, Maniplotis AJ. *Uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea syndrome.* *Laryngoscope* 2000;110:469-475
89. Fujita S, Conway W, Zorick F et al. *Surgical correction of anatomical abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome; uvulopalatopharyngoplasty.* *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1981;89:923-934
90. Goode RL. *Uvulopalatopharyngoplasty,* In Terris DJ, Goode RL (eds). *Sleep apnea and snoring,* Boca Raton Taylor & Francis Group 2005:255-264
91. Ogretmenoglu O. *Uvulopalatofaringoplasti,* in Önerci M (eds). *Uykuda solunum durması ve horlama (ed1)* Ankara, Güneş Kitabevi 2003:97-108
92. Malhorta A, Huangy Y, Fogel RB et al. *The male predisposition to pharyngeal collapse importance of airway length.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388-1395
93. Benumof JL. *Obstructive sleep apnea in the adult obese patient. Implications for airway management.* *Anesthesiol Clin North Am* 2002;20(4):789-811
94. Fujita S. *Obstructive sleep apnea syndrome; pathophysiology upper airway evaluation and surgical treatment.* *Ear Nose Throat J* 1993;73(1):67-72, 75-76
95. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. *Clinical staging for sleep disordered breathing.* *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002;127(1):13-21
96. Conway WA, Victor LD, Magillian DJ et al. *Adverse effects of tracheostomy for sleep apnea.* *JAMA* 1981;246:347-350

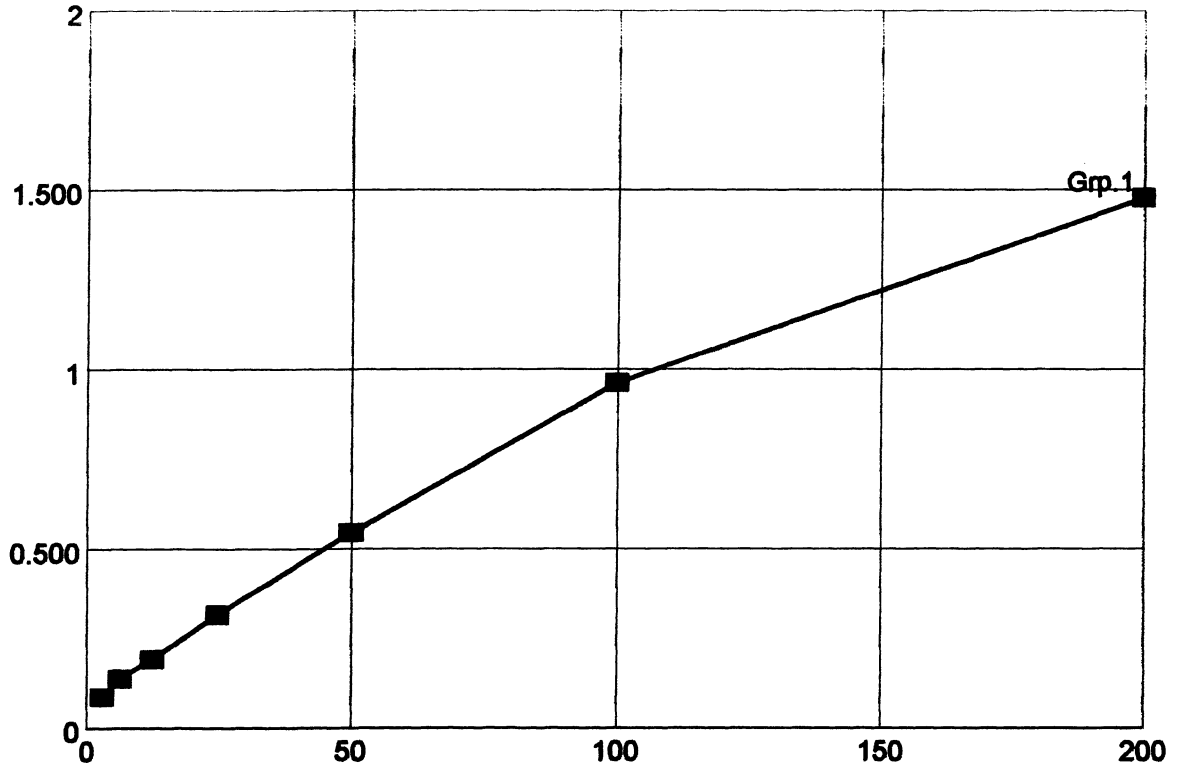
## EK1: IL-6 ELISA KİTİ DAĞILIM ÇİZELGESİ



## EK2: IL-10 ELISA KİTİ DAĞILIM ÇİZELGESİ



EK3: TNF- $\alpha$  ELISA KİTİ DAĞILIM ÇİZELGESİ





## EK4: HASTA LİSTESİ

HASTA YAŞ	BMI	AHI	D.NO	SO2<%90	POZİSYONEL	İL-6	İL-10	TNF-α	NİTELİK	CİNSİYET	
1 N Ü	62	23,7	84,9	1787685	0,5 EVET		9,7 N	N	HASTA	K	
2 AT	55	29,4	29,2	2197683	42,8 HAYIR		4,8 N	N	HASTA	K	
3 FT	67	30,4	23,7	400188	9 EVET	N	N	N	HASTA	K	
4 SE	54	25,2	18,9	679575	0,7 EVET	N	N	N	HASTA	K	
5 KT	46	31,2	18,6	3225895	15 HAYIR		8,7 N	N	HASTA	K	
6 GA	52	42,6	5,7	486669	3,2 EVET	N	N	N	HASTA	K	
7 GK	46	30,4	15,6	273669	3,5 EVET	N	N	N	HASTA	K	
8 HA	60	29,6	15,1	3154572	3,5 HAYIR		3,3 N	N	HASTA	K	
9 GB	73	30,4	15	3125416	30,1 HAYIR		3,2 N	N	HASTA	K	
10 MG	57	30,5	10	380749	15,3 HAYIR		5,6 N	N	HASTA	K	
11 FS	56	24,3	13,4	3150900	3,9 EVET	N	N	N	HASTA	K	
12 MS	58	27,5	7,1	3390076	5,1 EVET	N	N	N	PREOP	K	
13 MS	58	27,5	5,5	3390076	0,9 HAYIR	N	N	N	POSTOP	K	
14 HB	48	31,1	0,2	1350177	1,4 HAYIR		3,5 N	N	KONTROL	K	
15 ME	43	26,7	0,3	446907 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	K	
16 FK	47	39,1	2,2	3106856	0,1 HAYIR		5,4 N	N	KONTROL	K	
17 NB	48	27,1	0,8	427246 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	K	
18 ZB	46	24,2	1,3	3313197 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	K	
19 ŞŞ	51	25,1	1,4	279398 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	K	
20 L Ö	52	28,5	1,6	3382115	0,5 HAYIR	N	N	N	KONTROL	K	
21 ZD	39	33,6	2,7	240887	5,1 EVET	N	N	N	KONTROL	K	
22 AG	59	24,4	4,6	496116	1,1 EVET	N	N	N	KONTROL	K	
23 FD	50	29	4,6	3200535	0,4 EVET	N	N	N	KONTROL	K	
24 L Ö	52	31,6	3,9	571887	0,2 HAYIR		17,7	4,5 N	KONTROL	K	
25 EA	53	27,4	4,3	3176747 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	K	
26 F Ü	61	23,7	14,3	579206	6,7 EVET	N	N	N	HASTA	E	
27 İ G	43	36	41,1	3332849	9,3 HAYIR		5,1 N	N	HASTA	E	
28 HDK	46	32,1	14,7	2270	0,5 EVET	N	N	N	HASTA	E	
29 İ A	42	29,3	26,7	3390250	22,8 EVET	N	N	N	HASTA	E	
30 HD	39	27,8	30,9	3389654	16 HAYIR	N	N	N	HASTA	E	
31 AB	43	22,4	32,6	3144724	2,1 EVET	N	N	N	PREOP	HASTA	E
32 AB	37	23,6	36,4	3239966	6,3 EVET	N		3,4 N	HASTA	E	
33 AB	29	22,6	41 -		9,5 EVET	N	N	N	HASTA	E	
34 D Ş	48	23,1	42,6	1129462	11,8 HAYIR		8,2 N	N	HASTA	E	
35 İ K	47	28,4	43,2	3378942	17,1 HAYIR		10,1 N	N	HASTA	E	
36 SVK	59	26,1	44,2	3405904	4,1 EVET	N	N	N	HASTA	E	
37 H Ö	67	28,4	50	1368410	2 EVET	N	N	N	HASTA	E	
38 CK	55	33	61,6	2976114	35,3 HAYIR		18,3 N	N	HASTA	E	
39 A Ç	48	38,9	62,4	3395803	25,2 HAYIR		15,8 N	N	HASTA	E	
40 H Ü	60	26,1	62,4	3339063	21,5 HAYIR		7,9 N	N	HASTA	E	
41 İ T	52	28,7	63,3	595320	48,9 HAYIR		21,4 N	N	HASTA	E	
42 İ G	42	33,6	72,8	3407748	76,6 HAYIR		9 N	N	HASTA	E	
43 A E S	44	35,7	74	3408858	22,2 HAYIR	N	N	N	HASTA	E	
44 EB	42	28,1	74	3405939	29,3 HAYIR	N	N	N	HASTA	E	
45 SO	46	40,1	76,3	1103628	28,8 HAYIR	N	N	N	HASTA	E	
46 AT	51	31,5	32,9	2796379	2,1 EVET	N	N	N	HASTA	E	
47 İ B	60	33,3	78,7	3406684	40,2 HAYIR		5,1 N	N	HASTA	E	
48 MR	55	32,1	79,9	3302185	66,2 HAYIR		6,8 N	N	HASTA	E	
49 HY	49	29,1	81,3	3325669	41,6 HAYIR		11,3 N	N	HASTA	E	
50 SK	45	29,8	81,4	2751847	34 HAYIR	N	N	N	HASTA	E	
51 O S M	45	40,1	82,8	2985525	61,1 HAYIR		19,4 N	N	PREOP	HASTA	E
52 Ö Ç	48	33,8	96,5	1909899	63,8 HAYIR		3,9 N	N	HASTA	E	
53 AB	43	22,4	35,2	3144724	3 EVET		4,8 N	N	POSTOP	HASTA	E
54 O S M	45	40,1	7,4	2985525	6,4 EVET	N	N	N	POSTOP	E	
55 AA	51	29,4	0,2	1342650 ---	HAYIR		5,3 N	N	KONTROL	E	
56 AVK	44	23,5	0,4	3184706 ---	EVET	N		3,9 N	KONTROL	E	
57 BD	32	25	0,4	3203607 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
58 N İ	47	28,1	0,5	524819 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
59 M Ş	40	27,7	0,9	3390062 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
60 EB	42	27,3	0,9	2771384	0,7 EVET	N	N	N	KONTROL	E	
61 MU	57	33,7	0,8	3178852	23,6 HAYIR		4,9 N	N	KONTROL	E	
62 EY	61	28,1	0,8	3423818 ---	HAYIR	N	N	N	KONTROL	E	
63 CE	44	35,7	1,5	3372194 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
64 İ A	45	29	1,5	3390273	0,5 EVET	N	N	N	KONTROL	E	
65 MB	59	29,4	1,8	3389066 ---	HAYIR		28,9 N	9,5	KONTROL	E	
66 RS	56	26,4	1,6	2527490 ---	HAYIR		15,8 N	N	KONTROL	E	
67 HA	43	26,8	1,7	3277868 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
68 YA	68	27,7	2,3	1122419	2,4 HAYIR		3,7	3,4 168,1	KONTROL	E	
69 MA Ç	57	26,7	2,4	3325727 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
70 Z C	53	25,4	2,7	3385873	1,6 EVET	N	N	N	KONTROL	E	
71 TZ	30	24,5	3,8	2551591 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
72 VT	55	31,4	2,6	1547502	0,1 EVET	N		3,5 N	KONTROL	E	
73 HA	69	26,1	2,7	2118651 ---	EVET	N		4,2 N	KONTROL	E	
74 AB	43	27,6	3,1	2528565 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
75 Ş A	48	30,9	3,4	2736802	0,7 HAYIR	N	N	N	KONTROL	E	
76 AA	46	27,7	3,5	1578372	1,4 EVET	N	N	N	KONTROL	E	
77 İ G	49	30,5	3,7	3378973	0,4 EVET		18,7 N	N	KONTROL	E	
78 Ö K	76	24,1	3,7	3341762	2,4 EVET	N	N	N	KONTROL	E	
79 YT	50	28,1	4,6	3401243	1,3 EVET	N	N	N	KONTROL	E	
80 M Ü	52	27,1	4,9	2777472 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
81 AT					HAYIR		3,9 N	N	HASTA	E	
82 AS	65	24,3	15,4	1346426	1,3 EVET	N	N	N	HASTA	E	
83 AC	47	20,2	11,2	126992	0,1 HAYIR		8,6 N	N	HASTA	E	
84 HV Ö	43	22,1	3,6	3285215 ---	EVET	N	N	N	KONTROL	E	
85 H Ö				2776143	HAYIR		4 N	N	HASTA	K	
86 AK	39	28,5	2,8	486703	0,5 EVET	N	N	N	KONTROL	K	

## EK5: EPWORTH UYKULULUK SKALASI

### EPWORTH UYKULULUK SKALASI

PUAN: 0 ---- Hiçbir zaman uyuklamam

1 ---- Nadiren uyuklarım

2 ---- Sıklıkla uyuklarım

3 ---- Her zaman uyuklarım

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
TOPLAM					