



T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA  
CPAP KULLANIMININ NÖROKOGNİTİF  
FONKSİYONLARA VE SERUM GLİAL FİBRİLLER  
ASİDİK PROTEİN DÜZEYİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşenur ARLI**

**Samsun  
2017**





T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA  
CPAP KULLANIMININ NÖROKOGNİTİF  
FONKSİYONLARA VE SERUM GLİAL FİBRİLLER  
ASİDİK PROTEİN DÜZEYİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşenur ARLI**

**Danışman  
Doç. Dr. Aygül GÜZEL**

**Samsun  
2017**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLOLAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
ÖZET .....	xi
1- GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Uyku.....	3
2.1.1 Uyku tanımı .....	3
2.4 Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) .....	25
2.4.1 GFAP tanımı .....	25
2.4.2 GFAP görevi .....	26
2.4.3 GFAP ve ilişkili durumlar .....	26
2.5 Standardize Mini Mental Test (sMMT).....	28
2.6 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCa- Montreal Cognitive Assessment ).....	29
2.7 Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi (MCFSI) .....	34
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4- BULGULAR .....	38
4.1.Araştırmaya katılan hastaların tüm verilerinin genel değerlendirilmesi .....	38
4.2.OUAS derecelerine göre tüm verilerin genel değerlendirilmesi.....	42
4.2.1. Serum GFAP düzeyinin OUAS derecelerine göre verilerle ilişkisi .....	45
4.2.1.1. Orta OUAS'lı hastalarda serum GFAP düzeyi.....	45
4.2.1.2.Ağır OUAS'lı hastalarda serum GFAP düzeyi .....	48
4.2.2. Mini Mental Test puanının OUAS derecelerine göre verilerle ilişkisi .....	48
4.2.2.1. Orta OUAS'lı hastalarda Mini Mental Test puanı .....	48
4.2.2.2. Ağır OUAS'lı hastalarda Mini Mental Test puanı .....	50
4.2.3. MoCa test puanının OUAS derecelerine göre verilerle ilişkisi.....	52
4.2.3.1. Orta OUAS'lı hastalarda MoCa test puanı .....	52
4.2.3.2. Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa test puanı .....	53
4.2.4. MCFSI test puanının OUAS derecelerine göre verilerle ilişkisi.....	57
4.2.4.1. Orta OUAS'lı hastalarda MCFSI test puanı .....	57

4.2.4.2. Ağır OUAS'lı hastalarda MCFSI test puanı .....	58
4.3. Yaş ile nörokognitif fonksiyonları ölçen testlerin ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması.....	59
4.4. AHİ ile nörokognitif fonksiyonları ölçen testlerin ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması.....	60
4.5. Eğitim durumu ile nörokognitif fonksiyonları ölçen testlerin ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması.....	61
4.6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası nörokognitif fonksiyon ölçen anketler ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması .....	63
4.7. Hastaların düzenli/düzensiz CPAP kullanımlarına göre genel verilerinin karşılaştırılması.....	65
4.8. Hastaların düzenli/ düzensiz CPAP kullanımlarına göre tedavi öncesi ve sonrası nörokognitif fonksiyon ölçen anketlerin ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması ...	68
4.8.1. Düzenli CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi .....	69
4.8.2. Düzensiz CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi .....	73
4.9. Düzenli ve düzensiz CPAP kullanımında olan hastaların OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi .....	76
4.9.1. Düzenli CPAP kullanan grupta OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi .....	76
4.9.2. Düzensiz CPAP kullanan grupta OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi .....	79
5- TARTIŞMA .....	81
6- SONUÇLAR .....	91
KAYNAKLAR.....	94
EKLER.....	102

## KISALTMALAR

**OUAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

**OHS:** Obezite-Hipoventilasyon Sendromu

**PSG:** Polisomnografi

**EEG:** Elektroensefalografi

**EMG:** Elektromyografi

**EOG:** Elektrokülografi

**EKG:** Elektrokardiyografi

**AHI:** Apne-Hipopne İndeksi

**REM:** Hızlı göz hareketlerinin olduğu, hareketli, canlı uyku evresi (Rapid eye movement)

**NREM:** N1,N2,N3 gruplarına ayrılan sessiz, sakin, derin ve yavaş uyku evresi (Non-REM)

**TNF-  $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör-alfa

**IL:** İnterlökin

**GUAH:** Gündüz aşırı uykululuk hali

**AASM:** Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy Of Sleep Medicine)

**ICSD:** Ulusal Uyku Bozuklukları Sınıflaması (Internal Classification of Sleep Disorders)

**CPAP:** Sürekli pozitif hava basıncı veren non-invaziv mekanik ventilatör (Continuous Positive Airway Pressure)

**BPAP:** İnspiryum ve ekspiryumda farklı düzeylerde pozitif hava basıncı veren non-invaziv mekanik ventilatör (Bilevel Positive Airway Pressure)

**GFAP:** Glial Fibriller Asidik Protein

**MoCa:** Montreal Kognitif Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Montreal Cognitive Assessment)

**MMT:** Mini Mental Test

**MCFSI:** Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi (Mail-in Cognitive Function Impairment Screen)

**Dk:** Dakika

**RERA:** Solunum eforu ile ilişkili arousal (Respiratory effort related arousal)

**OCST:** Uyku merkezi dışında yapılan testler

**ODİ:** Ortalama Desaturasyon İndeksi

**Hb:** Hemoglobin

**Htc:** Hematokrit

**MPV:** Ortalama trombosit hacmi (Mean Platelet Volum)

**RDW:** Eritrosit dağılım genişliği

**UPF:** Uvulopalatal flep



## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Uyku evreleri	4
<b>Tablo 2.</b> OUAS sınıflandırması	12
<b>Tablo 3.</b> Araştırmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri	38
<b>Tablo 4.</b> Araştırmaya katılan bireylerin diğer verileri	39
<b>Tablo 5.</b> Araştırmaya katılan bireylerin OUAS derecelerinin cinsiyete göre dağılımı	40
<b>Tablo 6.</b> Araştırmaya katılan bireylerin OUAS derecelerine göre yaş dağılımı	40
<b>Tablo 7.</b> Araştırmaya katılan bireylerin CPAP uyumu durumu	41
<b>Tablo 8.</b> Araştırmaya katılan bireylerin CPAP uyumuna göre yaş dağılımı	41
<b>Tablo 9.</b> Araştırmaya katılan orta ve ağır OUAS'lı hastaların CPAP kullanım durumu	41
<b>Tablo 10.</b> Araştırmaya katılan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası nörokognitif fonksiyon ölçen testlerin ve serum GFAP düzeyinin değerleri	42
<b>Tablo 11.</b> Araştırmaya katılan orta ve ağır OUAS'lı hastaların verileri	44
<b>Tablo 12.</b> Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi serum GFAP düzeyi ile ilişkili faktörler	45
<b>Tablo 13.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi serum GFAP düzeyi ile ilişkili faktörler	48
<b>Tablo 14.</b> Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT puanı ile ilişkili faktörler	48
<b>Tablo 15.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT puanı ile ilişkili faktörler	50
<b>Tablo 16.</b> Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa test puanı ile ilişkili faktörler	53
<b>Tablo 17.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa test puanı ile ilişkili faktörler	53
<b>Tablo 18.</b> Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MCFSI test puanı ile ilişkili faktörler	57
<b>Tablo 19.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MCFSI test puanı ile ilişkili faktörler	58



<b>Tablo 20.</b> Yaş ile anketlerin ve serum GFAP düzeyinin korelasyonları	59
<b>Tablo 21.</b> AHI ile anketlerin ve serum GFAP düzeyinin korelasyonları	60
<b>Tablo 22.</b> Eğitim durumu ile anketlerin ve serum GFAP düzeyinin korelasyonları	61
<b>Tablo 23.</b> Araştırmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında MMT, MoCa test, MCFSI test puanının ve serum GFAP düzeyinin değişiminin değerlendirilmesi	65
<b>Tablo 24.</b> Araştırmaya katılan hastaların düzenli/ düzensiz CPAP kullanım durumlarına göre verileri	67
<b>Tablo 25.</b> Araştırmaya katılan hastaların düzenli ve düzensiz CPAP kullanımına göre tedavi öncesi ve sonrası değerleri	68
<b>Tablo 26.</b> Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında nörokognitif fonksiyon ölçen anketler ve serum GFAP düzeyi değişiminin değerlendirilmesi	69
<b>Tablo 27.</b> Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında nörokognitif fonksiyon ölçen anketler ve serum GFAP düzeyi değişiminin değerlendirilmesi	73
<b>Tablo 28.</b> Düzenli CPAP kullanan hastaların OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketlerin puanları ve serum GFAP düzeyi değişiminin değerlendirilmesi	77
<b>Tablo 29.</b> Düzensiz CPAP kullanan hastaların OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketlerin puanları ve serum GFAP düzeyi değişiminin değerlendirilmesi	80

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> OUAS'ın klinik sonuçları	14
<b>Şekil 2.</b> Orta OUAS'lı hastalarda GFAP 1 ile total uyku süresi arasındaki ilişki	46
<b>Şekil 3.</b> Orta OUAS'lı hastalarda serum GFAP 1 ile Hb arasındaki ilişki	47
<b>Şekil 4.</b> Orta OUAS'lı hastalarda serum GFAP 1 ile Htc arasındaki ilişki	47
<b>Şekil 5.</b> Orta OUAS'lı hastalarda MMT 1 ile minimum desaturasyon değeri arasındaki ilişki	49
<b>Şekil 6.</b> Orta OUAS'lı hastalarda MMT 1 ile desaturasyon süresi arasındaki ilişki	50
<b>Şekil 7.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda MMT 1 ile ODİ arasındaki ilişki	51
<b>Şekil 8.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda MMT 1 ile AHİ arasındaki ilişki	52
<b>Şekil 9.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa 1 puanı ile AHİ arasındaki ilişki	54
<b>Şekil 10.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa 1 puanı ile ODİ arasındaki ilişki	55
<b>Şekil 11.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa 1 puanı ile ortalama saturasyon arasındaki ilişki	56
<b>Şekil 12.</b> Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa 1 puanı ile minimum desaturasyon arasındaki ilişki	56
<b>Şekil 13.</b> Orta OUAS'lı hastalarda MCFSI 1 puanı ile ortalama saturasyon arasındaki ilişki	58
<b>Şekil 14.</b> Yaş ile MoCa testi 1 puanı arasındaki ilişki	59
<b>Şekil 15.</b> AHİ ile MMT 1 puanı arasındaki ilişki	60
<b>Şekil 16.</b> AHİ ile MoCa testi 1 puanı arasındaki ilişki	61
<b>Şekil 17.</b> Eğitim durumu ile MoCa testi 1 puanı arasındaki ilişki	62
<b>Şekil 18.</b> Eğitim durumu ile MoCa testi 1 puanı arasındaki ilişki	63
<b>Şekil 19.</b> Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MMT puan dağılımları	70
<b>Şekil 20.</b> Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MoCa testi puan dağılımları	71

<b>Şekil 21.</b> Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MCFSI testi puan dağılımları	72
<b>Şekil 22.</b> Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum GFAP düzeyi dağılımları	72
<b>Şekil 23.</b> Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MMT puan dağılımları	74
<b>Şekil 24.</b> Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MoCa test puanı dağılımları	74
<b>Şekil 25.</b> Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MCFSI test puanı dağılımları	75
<b>Şekil 26.</b> Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık CPAP tedavi sonrası serum GFAP düzeyi dağılımları	76

## ÖZET

**Amaç:** Obstrüktif Uyku Apne Sendrom’lu (OUAS) hastalarda nörokognitif fonksiyon kaybı gelişmektedir. Beyin hipoksisi, iskemi-reperfüzyon hasarıyla astrositlerden Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) açığa çıkmaktadır. Çalışmamızda OUAS’lılarda devamlı pozitif hava yolu basıncı veren solunum cihazı (CPAP) tedavisinin gelişen nörokognitif fonksiyon kaybına ve serum GFAP düzeyine etkisini göstermeyi amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Çalışma orta ve ağır OUAS teşhisi konup CPAP tedavisi başlanan 31 kişiyle yapıldı. Hastalar tedavi öncesinde ve üç aylık CPAP tedavisi sonrasında prospektif izlendi. Nörokognitif fonksiyon değerlendirmesinde Standardize Mini Mental Test (sMMT), Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi (MCFSI), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCa) kullanıldı. Tedavi öncesi, üç aylık tedavi sonrası serum GFAP düzeyine bakıldı. Hastalar düzenli CPAP kullanıp kullanmamalarına göre gruplandırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda 31 hastanın yaş ortalaması  $48,3 \pm 10,4$  olup %22,6’sı (n=7) kadın, %77,4’ü (n=24) erkek, % 35,5’i (n=11) orta OUAS, %64,5’i (n=20) ağır OUAS’tı. %29’u (n=9) CPAP cihazını düzensiz, %71’i (n=22) düzenli kullanmaktaydı. Apne-Hipopne İndeksi (AHI) arttıkça ve eğitim durumu düştükçe hastaların MMT, MoCa testi puanları anlamlı olarak daha düşük saptandı. Tüm hastaların tedavi öncesine göre üç aylık CPAP tedavisi sonrasında yapılan MoCa ve MCFSI testinde anlamlı olarak düzelme elde edildi. MMT puanlarında artış, GFAP düzeyinde azalma bulundu ancak anlamlı değildi. Düzenli CPAP grubunda her üç testte de anlamlı olarak daha iyi sonuçlar alındı. Düzensiz CPAP grubunda üç aylık tedavi sonrasında MMT puanları anlamlı olarak daha düşük saptandı. Serum GFAP ile orta OUAS’lılarda hemoglobin, hematokrit arasında pozitif; total uyku süresiyle negatif korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Orta ve ağır OUAS grubunda düzenli CPAP tedavisi ile nörokognitif fonksiyon kaybının önüne geçmek mümkündür. Ancak nörokognitif fonksiyon kaybını göstermede serum GFAP’ın etkinliğini değerlendirmek için ise geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** OUAS; Nörokognitif fonksiyonlar; CPAP; GFAP

Ayşenur ARLI, Uzmanlık tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, 2017

## ABSTRACT

**Aim:** OSAS patients lose their neurocognitive function. Brain hypoxia and ischemia-reperfusion injury releases Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) from astrocytes. We aimed to demonstrate the effect of continue positive airway pressure noninvasive mechanic ventilator (CPAP) treatment on the loss of neurocognitive function and serum GFAP level in OSAS in our study.

**Material and Method:** 31 patients with moderate and severe OSAS CPAP treatment were included in the study. Patients were prospectively monitored at baseline and after three months of CPAP therapy. In the evaluation of neurocognitive function, standardize Mini Mental Test (sMMT), Mail-in Cognitive Function Impairment Screen (MCFSI) and Montreal Cognitive Assesment Test (MoCa) were used. Serum GFAP level was measured before treatment and after three months of treatment. Patients were grouped according to whether they used regular CPAP.

**Results:** The mean age of the 31 patients was  $48.3 \pm 10.4$ , and 22.6% (n=7) were female, 77.4% (n=24) were male and 35.5% (n=11) in middle OSAS, and 64.5% (n=20) in severe OSAS. 29% (n=9) were using CPAP irregularly and 71% (n=22) regularly. As the Apnea-Hypopnea Index (AHI) increased and education status decreased, the MMT and MoCa scores were significantly lower. The MoCa and MCFSI scores were significantly better after three months of treatment of all patients. Also MMT scores increased, serum GFAP levels decreased, but not significant. The regular CPAP group had better results in all three tests. MMT scores were significantly lower in the irregular CPAP group after three months. Serum GFAP was positive between hemoglobin and hematocrit in middle OSAS; negative correlation with total sleep duration was detected.

**Conclusion:** It is possible to prevent the loss of neurocognitive function with regular CPAP treatment in the moderate and severe OSAS group. However, assess the efficacy of serum GFAP in the absence of neurocognitive dysfunction, extensive studies are considered necessary.

**Key Words:** OSAS; Neurocognitive functions; CPAP; GFAP

Ayşenur ARLI, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University, Samsun, 2017

## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku bilincin dış uyaranların bir kısmını veya tamamını algılamadığı, tepki gücünün zayıfladığı ve vücudumuzdaki pek çok organın etkinliğinin büyük ölçüde azaldığı dinlenme durumudur. Uyku yaşam için gereklidir. Hayatımızın yaklaşık üçte birini uykuda geçiririz.

Yaşam tarzı ve uyku bozuklukları nedeniyle uyku yoksunluğu olduğunda kısa ve uzun dönemde pek çok istenmeyen sonuçlar açığa çıkmaktadır. Uykumuzda yaşanan problemler tüm hayatımızı etkileyecek sonuçlar doğurabilmektedir. Kısa dönemde dikkat ve konsantrasyon eksikliği, üretkenlik ve yaşam kalitesi azalması, ev, iş ve trafik kazaları artışı görülebilmektedir. Uzun dönem sonuçları ise koroner arter hastalığı, yüksek kan basıncı, kalp yetmezliği, aritmiler, ani kardiyak ölüm, tip 2 diabetes mellitus, obezite, iskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklar, depresyon nedeniyle morbidite ve mortalitenin artmasıdır. Bu nedenlerden dolayı uyku bozuklukları mutlaka tedavi edilmelidir. Uyku sırasında ortaya çıkan solunum bozuklukları ise, yetmişten fazla uyku bozukluğu arasında en sık görülen rahatsızlıklardır. Uykuda yineleyen tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize OUAS, en sık karşılaşılan uyku ile ilişkili solunum bozukluğudur.

Yapılan bir gece polisomnografi kaydı ile apne hipopne indeksi (AHİ) saatte beş veya daha fazlası olması ve beraberinde gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni, hastanın uykusunda nefes durması veya kesilmesi ile uyanması, hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması, hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diyabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması durumlarından en az birinin olması ile ya da sadece AHİ 15 veya daha fazla olması ile teşhis edilmektedir. OUAS teşhisi alan hastalar hafif, orta ve ağır OUAS olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Tedavide kilo verilmesi, pozisyon değişiklikleri, egzersiz, sağlıklı yaşam önerileri, pozitif hava yolu basıncı (PAP) veren cihazlarla destek tedavisi, ağız içi araç tedavisi ve cerrahi tedavi yer almaktadır. Genellikle hafif OUAS dışındaki orta ve ağır OUAS tanılı hastalarda (AHİ > 15) devamlı pozitif hava yolu basıncı veren noninvaziv mekanik ventilatör olan CPAP tedavisi ön plandadır. CPAP tedavisi günümüzde tüm dünyada kabul edilen en başarılı OUAS tedavi seçeneğidir. CPAP tedavisi kalıcı, hastalığı tamamen iyileştiren bir tedavi değildir. Hasta cihazı kullandığı sürece tedavi olmaktadır. Cihaz kullanmadığı uykularında yine aynı problemleri yaşayacaktır. AHİ ne kadar artarsa hastalığın kısa ve uzun dönem sonuçları da o kadar artacaktır.

OUAS'ta CPAP tedavisi düzenli kullanımı ile birçok semptomda olduğu gibi hastalığın sonuçlarında da gerileme görülmüştür. Bunlardan biri de nörokognitif fonksiyonlardır. Nörokognitif fonksiyonlar düşünme, dikkat, algılama, öğrenme, hafıza,

motor fonksiyonlar ve duyuşal fonksiyonları içermektedir. OUAS'da gelişen serebral hipoksi, sempatik sistem aktivasyonu, hormonal değışiklikler, endotel disfonksiyonu, uyku kalitesindeki düşüklük, sık uyanmalar, açığa çıkan sitokinler, inflamatuvar belirteçler nörokognitif fonksiyonların kaybında suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. Uyku bölünmelerine ve hipoksiye en duyarlı prefrontal bölgenin disfonksiyonu da nörokognitif fonksiyon kaybında suçlanmaktadır. Uykuda yaşanan hipoksi, buna bağılı arousallar ile sık uyanmalar beyin hipoksisi ve iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturmaktadır. Bu hasara bağılı da beyin glial hücrelerinden astrositlerde hasar meydana gelmektedir. Astrosit hücre iskelet elemanında glial fibriller asidik protein (GFAP) yer almaktadır. Astrosit hasarı ile yıkım gerçekleşerek GFAP açığa çıkmaktadır. Bu yıkım özellikle travmatik beyin hasarı, iskemik / hemorajik serebrovasküler olaylarda, Alzheimer'da, Alexander hastalığında, Multiple Skleroz'da, hidrosefalide gösterilmiş olup bu hastalarda GFAP düzeyi yüksek bulunmuştur.

Biz de OUAS'lı hastalarda kronik nörodejeneratif hasar meydana gelmesinden dolayı GFAP düzeyini yüksek bulmayı ve CPAP tedavisi ile azalmasını ve bu hastalarda gelişen nörokognitif fonksiyon kayıplarının bir kısmının CPAP tedavisi ile geri döndüğünü göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda düzenli CPAP kullanan (uyumlu) ve düzensiz CPAP kullanan (uyumsuz) gruplar arasındaki farklılıkları gözlemlemeyi amaçladık. Orta ve ağır OUAS'lı hastalara tedavi öncesinde ve üç aylık tedavi sonrasında nörokognitif fonksiyon kaybını ölçen testlerden Standardize Mini Mental Test (sMMT), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğı (MoCa test) ve Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama (Mail-in Cognitive Function Screening Instrument Components-MCFSI) skorlaması uygulandı ve serum GFAP düzeylerine bakıldı.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 Uyku

#### 2.1.1 Uyku tanımı

Uyku; Türk Dil Kurumu Güncel Türkçe Sözlüğü'nde, dış uyaranlara karşı bilincin, bütünüyle veya bir bölümünün yittiği, tepki gücünün zayıfladığı ve her türlü etkinliğin büyük ölçüde azaldığı dinlenme durumu olarak tanımlanmaktadır.

#### 2.1.2 Uyku tarihçesi

Uykuyla ilgili ilk kitaplardan biri olan Robert MacNish'in 1834'te yayımladığı The Philosophy of Sleep'te uyku "ölüm ile uyanıklık arasında bir dönem" olarak tanımlanmış; uzun süre bu görüşe inanılarak uykunun pasif bir süreç olduğu düşünülmüştü (47). Uyku hakkında son 60 yılda, geçtiğimiz 6000 yıldan daha fazla bilgi birikimi oluşmuş; günümüzde uykunun, uyanıklığın askıya alınması şeklinde pasif bir olay olmadığı, aksine, uykunun kesinleşmiş mekanizmalarla kontrol altında tutulan özel ve aktif bir dönem olduğu anlaşılmıştır (34).

1930'lu yıllarda EEG kayıtlarının yapılmaya başlanmasıyla uyku araştırmalarında önemli bir aşama kaydedilmiştir. İlk kez Berger tarafından uyuyan insanda EEG kaydı yapılmıştır. Ardından Bremer 1935 ve 1936 yıllarında kedi preparatlarında uyku paternlerinin farklı olduğunu bulmuştur. 1950'li yıllara yaklaşırken Morouzzi ve Magoun'un kedi ve maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmalar ile uyku ile ilgili pasif bir süreç olduğu teorisi çürütülmüştür. 1951 yılında Nathaniel Kleitman ve asistanı Aserinsky ilk kez uzun süreli göz hareketlerini uykuda incelemiş ve EOG kayıtları olarak hızlı göz küresi hareketleri olduğunda kalp ritminde ve solunumda düzensizlikler olduğunu ve bu dönemin rüyalarla ilişkili olabileceğini ilk kez göstererek REM uykusuna ait keşiflerde bulunmuşlardır.

1959 yılında Dement ve Kleitman ilk kez tüm gece uykusunu kaydederek uykunun 90-120 dakikalık sıklulardan oluştuğunu, uykunun önce derinleşip sonra yüzeyleştiğini, bu yüzeyleşme sırasında hızlı göz küresi hareketlerinin ortaya çıktığını, ardından yine uykunun derinleştiğini bulmuştur.

1965'te Fransa ve Almanya'da birkaç uyku ile ilgilenen grup uyku apnelerini bildirmişlerdir. 1967 yılında Bologna'daki toplantıda apne, insomni, narkolepsi, parasomni konuları konuşulmaya başlanmıştır. Ancak klinikte uyku alanındaki en önemli toplantı 1972'de Lugaresi tarafından Rimini'de düzenlenen İtalyan Uyku Sempozyumu'dur.

1970'li yıllarda Stanford'da uyku testlerinde solunum ve kardiyovasküler parametrelerin eklenmesi Guilleminault'la başlamış ve ilk kez uyku testleri, bu grupta çalışmakta olan Holland tarafından "polisomnografi" olarak adlandırılmıştır.



Uyku tıbbıyla ilgili ilk kurumsal gelişme, 1975'te Uyku Bozuklukları Merkezi Birliği (Association of Sleep Disorders Center- ASDC) 'nin kurulmasıyla olmuştur. 1979 yılında ilk uyku bozuklukları sınıflaması olan "Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders" yayımlanmıştır. 1989 yılında Dement'in önderliğinde ilk uyku tıbbı kitabı yayımlanmıştır. 1990'lı yıllar ise uyku tıbbının tüm dünyada kabul görmeye başladığı dönem olmuştur.

Türkiye'de ise Prof. Dr. Esat Eşkazan Lyon'da, Prof. Dr. Ayhan Arguner Montpellier'de 1960'lı yıllardaki çalışmalara katılan ilk isimler olmuşlardır. Ancak Türkiye için bu alanda önemli isimlerden biri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ilk beş merkezden birinin direktörü olan Prof. Dr. İsmet Karacan olmuştur. Burada Türkiye'den yüzlerce araştırmacı yetişmiştir. Türkiye'de ilk uyku merkezleri 1985 yılında Prof. Dr. Hayrünnisa Denктаş'ın desteğiyle Prof. Dr. Erbil Gözükırmızı tarafından Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde; Prof. Dr. Hamdullah Aydın tarafından da GATA'da açılmıştır. 1988 yılında Türkiye'de ilk uyku araştırmaları derneği kurulmuştur. 2000 yılında Avrupa Uyku Araştırma Topluluğu (ESRS) 15. Kongresi Türkiye'de organize edilmiştir. Takip eden yıllarda yüzlerce merkez ve uzman yetişmiştir. Ancak halen ulaşılması istenen nokta halen geridedir (41).

### 2.1.3 Uyku evreleri

Uyku sirkadien ritim gösterir ve iki farklı evreden oluşur. Bunlar non-REM (NREM) ya da yavaş dalga evresi ve REM evresidir. Her bir evre kendine özgü EEG hareketliliği sergiler. Uyku NREM ile başlar ve REM ile devam eder. Sabaha dek dönüşümlü olarak birbirlerini izler.

NREM uykusunun üç alt evresi vardır (Tablo 1). Bunlar Evre 1 (N1), Evre 2 (N2) ve Evre 3 (N3)' tür. NREM uykunun evreleri N1'den N3'e ilerledikçe EEG dalga frekansı azalır ve genliği artar yani senkronizasyon artar (38). Uykuya dalış N1 ile başlar. Sırasıyla N2 ve N3 gerçekleşir ve uyku daha dinlendirici olur. Ardından yeniden N2 veya N3 yaşanabilir. Bu şekilde tanımlanan 90-110 dakikanın sonunda REM uykusuna geçiş gerçekleşir. İlk REM uyku süresi 5-10 dakikadır. REM uyku NREM kadar dinlendirici değildir. REM uykusunda EEG dalgalarında senkronizasyon kaybolur. Yani dalgaların frekansı artar, genliği azalır. EEG kaydı uyanıklıktakine benzer (65).

Tablo 1. Uyku evreleri

NREM	
Evre 1 (N1)	REM
Evre 2 (N2)	
Evre 3 (N3)	

REM uykusunu yeni bir NREM izler. Bu evrelerin döngüsü sabaha dek 4-6 kez tekrarlanır. Ancak tüm detaylar her döngüde birebir aynı değildir. Mesela N3 evresi toplam uyku süresinin ilk yarısında daha çok gözlenir. Sabaha doğru NREM uyku süreleri kısalır, REM süresi daha baskın hale gelir. Bu nedenle uykumuzun en dinlendirici bölümü uykunun ilk saatlerinde olmaktadır. Genç erişkinlerde uykunun yaklaşık % 20-25'i REM, % 75'i (65-85) ise NREM'dir. NREM'e ait %75'lik kısmın % 50-60'ı N2, % 15-20'si N3'tür; N1 sadece % 5'lik kısmını oluşturmaktadır (65).

### **2.1.3.1 NREM uyku**

Dinlenmek için düzenlenmiş gibidir. Tüm vücuttaki kas gerimi azalır, hareketler en aza iner. Ancak kas tonusu ve spinal refleksler korunur. Vücut hareketleri yalnızca pozisyon değişikliği yaptıran kısa süreli hareketlerdir. Beynin oksijen kullanımı ve metabolik hızı, dolayısıyla da ısı en düşük düzeydedir. Vücudun genel ısı ve metabolik hızı da düşüktür. Otonom sinir sisteminin sempatik bölümünün etkisi azalır ve kalp hızı, kan basıncı düşer. Parasempatik etki artar ve pupillerde daralma, solunum yavaşlaması, idrar oluşum hızı düşer; gastrointestinal sistem hareketleri ve sindirim faaliyetleri hızlanır (65, 51).

N1'den N3'e ilerledikçe EEG'de senkronizasyon artar. Talamo-kortikal yolak aracılığı ile korteksin yaygın bir şekilde uyarılması, kortikal nöronlarda senkronize post-sinaptik elektrik potansiyelleri oluşturur. Bu potansiyeller EEG'ye önce uyku içcikleri olarak yansır; NREM uyku evreleri ilerledikçe, içciklerin yerini düşük frekans ve büyük genlikteki yavaş delta dalgaları alır (51).

Evre 1 uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Birkaç dakika sürer ve uyku bu dönemde hafiftir. Evre 1'e geçişte dalgaların frekansı azalmaya başlar. Alfa ritmi EEG kaydının % 50'sinden daha azını kapsar. EEG nispeten düşük genlikli ve karışık frekanslar kaydeder. Beta, teta, hatta nadiren de delta dalgaları kaydedilebilir. Bu evrenin sonuna doğru "keskin verteks" dalgaları da kaydedilir. EMG aktivitesi azalır ve yavaş göz hareketleri belirir (13).

Evre 2, Evre 1'i takiben uyku içcikleri ve K kompleksi ile kendini gösteren evredir. EEG dalgaları düşük genlikli ve karışık frekanslıdır. Keskin verteks dalgaları da görülebilir. Giderek teta dalgası sıklığı artar. Teta ve delta dalgaları Evre 2'nin % 20'sini meydana getirir (13). K kompleksleri yüksek genlikli ve iki evreli (yukarı ve aşağı doğru iki büyük oynama kaydı) dalgalarıdır (65). Uyku içcikleri 7-15 Hz frekansında (alfa ile aynı frekans ancak daha büyük genlikte) dalgalar olup 1-2 saniye sürerler (51). Bu evreden itibaren gözler hareketsizdir.

Evre 3'te keskin verteks dalgaları kaybolur. EEG kaydının % 20- 50'si delta dalgalarından ibarettir. Delta dalgalarının yoğunluğu nedeniyle "yavaş dalga uykusu" da denilmektedir.

### 2.1.3.2 REM uyku

REM uykusunda beyin nöronlarının faaliyetleri artar. Motor korteks nöronları REM uykusu sırasında çalışır ve vücudun tüm kaslarına sinyaller gönderirler; ancak alfa motor nöronlar inen patikalar tarafından baskılandığı için REM uykusu sırasında birkaçı hariç tüm iskelet kaslarında tonus kaybolur: “atoni”. İşlevlerini koruyan kaslar diyafram ile gözü ve orta kulak kemikçiklerini hareket ettiren kaslardır (5). Gözlerde hızlı göz hareketleri izlenir. Bu sırada uyandırılan insanların % 95’i rüyada olduğunu söylemiştir.

Solunumun en önemli düzenleyicisi olan karbondioksitten (CO<sub>2</sub>) vücut etkilenmez hale gelir; vücut ısısının düzenlenmesi bozulur, vücut ısısı dış ortam ısısına bağlı hale gelir (65).

EEG dalgaları uyanıklıktakine benzer.

### 2.1.4 Uykuda Solunum

Bir dakikada soluduğumuz toplam hava miktarına “dakika ventilasyonu” denilir ve bu hacim yaklaşık 5,5 litredir. Uykunun NREM ve REM olan her iki evresinde de dakika ventilasyonun 1,6 litre kadar azaldığı bildirilmiştir. Uykuda metabolizma düştüğü için oksijen kullanımı ve CO<sub>2</sub> üretimi de düşer. Ancak dakika ventilasyonundaki düşüş daha etkili olduğundan arter kanındaki kısmi CO<sub>2</sub> basıncı artar (yaklaşık 2- 8 mmHg), kısmi oksijen basıncı (yaklaşık 3-10 mmHg) ve oksijen saturasyonu (yaklaşık % 2) düşer (14).

Uykunun başlangıcında, düzenli N2 uykusu başlamadan önce, uyanıklık ile N1 ve N2 uykusu arasında gidip gelmelerin olduğu “düzensiz NREM uyku” gerçekleşir. “Düzenli NREM uyku” ise düzenli N2 uykusu ile N3’ü içerir. Düzensiz NREM sırasında solunum da düzensizdir. Düzenli NREM uyku sırasında solunumun hem derinliği hem de frekansı dikkat çekecek kadar düzenlidir (14).

Hiperkapniye ventilasyon yanıtı, NREM uyku sırasında %20-50 oranında, REM uykuda ise büyük oranda azalır. Merkezi kemoreseptörlerin hassasiyetindeki azalmaya bağlı olarak çalışan meduller solunum nöronlarının sayısının azalması ya da üst hava yolu direncinin artması bundan sorumlu tutulmaktadır (14).

Uyku sırasında üst hava yolu dilatör kaslarında gözlenen hipotoni, üst hava yolu direncini artırır. REM’ de atoni daha belirgindir. Hatta üst hava yolunun kapanmasına yol açarak apnelere neden olabilir. Havayollarının sirkadien ritminde sabaha karşı bronkokonstriksiyon belirgindir, gece uykuda ise daha hafif düzeydedir (14).

### 2.1.5 Uykuda üst hava yolu direnci

Üst hava yolu anatomik olarak dört bölgeye ayrılabilir:

- 1- Nazofarenks, burun delikleri ile sert damak arasındaki bölge;

- 2- Velofarenks, sert damak ve yumuşak damak arasındaki bölge;
- 3- Orofarenks, yumuşak damak ile epiglottis arasında kalan bölge;
- 4- Hipofarenks, dil tabanı ile larenks arasındaki bölge.

Özellikle sırt üstü yatışta dilin geriye doğru yer değiştirmesiyle retroglossal açıklıkta daralma oluşur. NREM uykuya geçişle birlikte üst hava yolu direncinin 2- 2,5 kat arttığı gösterilmiştir (46). Direnç artışının inspirasyon süresince özellikle palatal ve hipofarengal bölgelerde olduğu ileri sürülmüştür (36). Öztürk ve ark. 'ın yaptığı bir çalışmada ekstratorasik hava yolu obstrüksiyonu ile uyku apnesi şiddeti arasında ilişki kurulmuştur (59). Üst hava yollarında direnç artışına bağlı olarak meydana gelen solunum eforu artışı, özellikle uyku apneli hastalarda uyanma – arousal reaksiyonlarına neden olarak hastalığın önemli klinik bulgularından biri olan gün içi uykululuk artışına da yol açabilmektedir (60).

Uykuda karşılaşılan üst hava yolu direncinin aşılamadığı durumlarda karşımıza hipoksemi çıkmaktadır. Hipoksemi organizma için ciddi bir tehdittir. Buna karşın organizmanın kullanabileceği üç strateji vardır:

- 1- Organizma, koruyucu bir yol izleyip oksijen tüketimini, metabolizmayı azaltabilir; kan dolaşımını yaşamsal organlara yönlendirebilir. Bu mekanizmaya örnek olarak, dalma refleksi verilebilir.
- 2- Organizma sınırlı oksijeni daha iyi kullanmaya çalışabilir: hipoksiye ventilatuar yanıtı, kalp debisini ve dokuların oksijen alımını artırır.
- 3- Organizma, hipoksik ortamdan uzaklaşmaya çalışır (41).

## **2.1.6 Uyku ile ilgili tanımlar**

### **2.1.6.1 Polisomnografi (PSG)**

Polisomnografi uyku sırasında nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli zaman dilimi içerisinde eş zamanlı ve sürekli kaydedilmesidir. Bu konuda eğitilmiş, tecrübeli, sertifikalı bir uyku teknisyeni tarafından kaydedilmelidir. Standart PSG işleminde; elektroensefalogram (EEG) elektrotları, elektrookulogram (EOG) elektrotları, elektromyogram (EMG) elektrotları, elektrokardiyogram (EKG) elektrotları yerleştirilir. Solunumsal kayıtlamada oronazal termal sensörler ve göğüs ve karın duvarı hareketleri kayıtlaması yapılır. Pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu kayıtlanır. Boynun ön- üst kısmına yerleştirilen mikrofon ile horlama kayıtları alınır. Yatış pozisyonu belirleyicisi olarak civalı sensörler kullanılır. Standart PSG monitorizasyonu dışında end- tidal CO<sub>2</sub>, transkutanöz CO<sub>2</sub> ölçüm cihazları da işleme eklenebilir (38).

### 2.1.6.2 Apne

Üst hava yollarında tam tıkanmayı gösterir. En az 10 saniye süre ile termal sensör tepe sinyalinde bazale göre %90 veya daha fazla azalma olmasıdır. Obstrüktif, santral ve mikst olarak üçe ayrılır. Obstrüktif apne, uyku sırasında solunum çabasının sürmesine karşın ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Santral apne, uyku sırasında hem solunum çabasının, hem de hava akımının olmamasıdır. Mikst apne ise başlangıçta santral tipte olan apnenin, solunum çabasının başlamasına karşın sürmesi durumudur (11).

### 2.1.6.3 Hipopne

En az 10 saniye süreyle nazal basınç amplitüdünde bazale göre %30 veya daha fazla azalma ile birlikte solunumsal olayın öncesine göre oksijen saturasyonunda  $\geq$  %3 düşme olması veya arousal ile sonlanmasıdır (11).

### 2.1.6.4 Arousal

Uyku sırasında daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçiş halidir. Arousal apne ve hipopneyi sonlandırır.

Solunum çabası ile ilişkili arousal olarak tanımlanan RERA (Respiratory effort-related arousal) ise en az 10 sn süren solunum çabasında artış veya nazal akım sinyalinde düzleşme olması, bu durumun apne ve hipopne kriterlerine uymaması ve arousal ile sonlanmasıdır (11).

### 2.1.6.5 Apne- Hipopne İndeksi (AHI)

Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının uyku süresine bölünmesi sonucu elde edilen değerdir. Bu değerler uykuda solunum bozuklukları tanı ve sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (11).

### 2.1.6.6 Diğer tanımlar

**Total uyku süresi:** Hastanın gece boyunca ara ara uyandığı zamanlar çıkarılarak uykuda geçirdiği toplam süredir. Yani N1, N2, N3 ve REM'in toplamıdır. Dakika ile ifade edilir.

**Uyku etkinliği:** Polisomnografide total uyku süresinin toplam kayıt süresinin % kaçını oluşturduğu hesaplanır. Normalde %85 ve üzeridir.

**Arousal index:** Uyku sırasında saat başına görülen toplam arousal sayısıdır.

**Ortalama desaturasyon indeksi (ODI):** Uykuda saat başına düşen %3'ten fazla görülen oksijen desaturasyonlarının sayısıdır. Pulse oksimetre ile takip edilir.

**Desaturasyon süresi:** Uykuda saturasyon değerinin %90'ın altında geçirilen süredir.

**Ortalama desaturasyon süresi:** Uykuda geçirilen tüm desature kalma süresi ortalamasıdır.

**Minimum desaturasyon değeri:** Hastanın polisomnografide saptanan en düşük saturasyon değeridir.

### **2.1.7 Uyku regülasyonunda sitokinler ve hormonlar**

Uyku regülasyonunda birçok faktör rol oynar. Uyku- uyanıklık regülasyonunda etkisi olabilen bağışıklık sistemi elemanları; İnterlökinlerden (IL) IL-1 ve IL-6; ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)'dür. IL-1 $\beta$  ya da TNF-  $\alpha$ 'nın endojen üretimini artıran şartlarda, örneğin aşırı beslenme ya da enfeksiyöz durumlarda NREM uykusu artar. Tersine azaldığı durumlarda ise spontan uyku azalır (3). TNF-  $\alpha$ ; OUAS'ta, kronik insomni ve aşırı gündüz uykululuğu durumlarında artar (77).

Normal uyku sırasında büyüme hormonu (GH) ve prolaktin (PRL) salgısı artarken kortizol ve tiroid stimulan hormon (TSH) salgısı azalır. Uykunun uyanıklıklarla bölünmesi sırasında ise GH ve PRL azalırken, TSH ve kortizol düzeyleri artar. Bir stres hormonu olan kortizol, fragmante uyku sırasında ortaya çıkan uyanıklıklar ile artmaktadır. Bu nedenle hafızada azalma, insülin direncinde artış gelişmektedir. Uyku sırasında uzamış açlığa rağmen kan glikoz seviyesinin stabil kaldığı ya da minimal düşme olduğu bilinmektedir. Oysa aynı saatlerde, aç olarak yatar durumda uyanık kaldığında, herhangi bir fiziksel aktivite olmasa dahi, kan glikoz seviyesinde 10- 20 mg/dl azalma olmaktadır. Uykunun başındaki azalmış glikoz toleransı, gece olduğu kadar gündüz uyku sırasında da gözlenir. Uyku deprivasyonu olduğunda sirkadyen etkilere bağlı olarak gece uyanık olursa da, kan glukoz ve insülin düzeylerinde hafif artış olur (12). Hormonal değişkenler ve sitokinler uyku bozukluklarının ortaya çıkardığı komplikasyonlar hakkında bize fikir vermektedir.

### **2.2 Uyku Bozuklukları Uluslararası Sınıflaması (ICSD-3)**

- 1-İnsomni
- 2-Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- 3-Hipersomnolans santral bozuklukları
- 4-Sirkadiyen ritim uyku- uyanıklık bozuklukları
- 5-Parasomniler
- 6-Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
- 7-Diğer uyku bozuklukları

## 2.2.1 Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları (ICSD-3)

### 1-Obstrüktif uyku apne bozuklukları

- Erişkin obstrüktif uyku apnesi
- Pediatrik obstrüktif uyku apnesi

### 2-Santral uyku apne sendromu

- Cheyne- Stokes solunumu ile birlikte santral uyku apne
- Cheyne- Stokes solunum ile birlikte olmayan medikal bozukluğa bağlı santral apne

- Yükse irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne
- İlaç veya maddeye bağlı santral uyku apne
- Primer santral uyku apne
- İnfantın primer santral uyku apnesi
- Prematürenin primer santral uyku apnesi
- Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apne (kompleks uyku apne)

### 3-Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları

- Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS)
- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
- Hipotalamik disfonksiyona bağlı geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
- İdiopatik santral alveoler hipoventilasyon
- İlaç veya maddeye bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon
- Medikal bozukluğa bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon

### 3-Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu

- Uyku ile ilişkili hipoksemi

### 4-İzole semptomlar ve normal varyantlar

- Horlama
- Katatreni

## 2.3 Erişkin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Erişkin OUAS)

### 2.3.1 OUAS tanı kriterleri, epidemiyolojisi, oluşumu, klinik bulguları, evreleri ve tedavisi

Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ve gündüz aşırı uyku hali ile giden bir sendromdur.

Tanı kriterlerinde A+B veya C bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastanın hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, tip 2 diabetes mellitus, duyu durum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması

VE

B. PSG veya uyku merkezi dışında yapılan testler (OCST) ile yapılan kayıta; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA saptanması

VEYA

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

AHI  $\geq 5$  alındığında OUAS prevalansı erkeklerde % 24, kadınlarda % 9 olarak bildirilmiştir. Uykulu olma semptomuna ek olarak laboratuarda uyku solunum çalışması ile OUAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 bulunmuştur (84).

OUAS’ta uykuda horlama, tanıklı apne, çarpıntı ve aritmiler, baş boyun terlemesi, sık uyanma, noktüri, reflü, ağız kuruluğu şikayetleri; gündüz ise gündüz aşırı uyku hali, tatmin etmeyen uyku, bilişsel bozukluklar, impotans- azalmış libido, kişilik bozuklukları, baş ağrısı, karar verme yeteneğinde azalma, çevreye uyum güçlüğü, anksiyete, depresyon semptomları görülmektedir.

Horlama en sık görülen semptomdur. Gündüz aşırı uyku halini (GAUH) ölçen Epworth Uykululuk Ölçeği mevcuttur. Sekiz soru içermektedir. Her soru hastanın



kendisi tarafından 0 - 3 puan verilecek şekilde doldurulur. Toplam 10 puan ve üzeri GAUH olduğunu gösterir.

### *Epworth Uykululuk Ölçeği Soruları*

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

- 1-Oturur pozisyonda gazete veya kitap okurken
- 2-Televizyon seyrederken
- 3-Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı, ...)
- 4-Aralıksız bir saatlik araç yolculuğu yaparken
- 5-Öğleden sonra uyanınca
- 6-Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken
- 7-Birisi ile konuşurken
- 8-Araç kullanırken birkaç dakika trafik durduğunda (kırmızı ışık, kalabalık trafik...)

Erkek cinsiyet, obezite, boyun kalınlığı, iskelet ve yumuşak doku anomalileri (makroglossi, mikrognati, retrognati, nazal polip), kalıtım (Akondroplazi, Down sendromu, Apert sendromu, Marfan sendromu), endokrin bozukluklar (hipotiroidi, Akromegali, tip 2 diabetes mellitus) ve madde kullanımı (alkol, sedatifler, sigara kullanımı) OUAS için risk faktörlerindedir. Vücut kitle indeksindeki (BMI) her %10'luk artış, AHİ'nin % 32 oranında artmasına neden olur. Başka deyişle orta- ağır OUAS gelişme riski altı kat artar. OUAS'lı hastaların % 70'inde obezite mevcuttur (85).

Öncelikle hastaların ayrıntılı anamnezi ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Ağız içinde Friedman dil pozisyonu numaralandırması ya da Mallampati skorlaması unutulmamalıdır. Hastaya multidisipliner yaklaşım şarttır.

AHİ'ye göre OUAS sınıflandırması yapılmaktadır. AHİ: 5- 15 arasında ise hafif OUAS, 16-30 arasında ise orta OUAS, 31 ve üzerinde ise ağır OUAS derecelendirmesi yapılır (Tablo 2).

**Tablo 2. OUAS sınıflandırması**

AHİ	Sınıflama
5-15	Hafif OUAS
16-30	Orta OUAS
≥ 31	Ağır OUAS

Tedavide kilo verme, kötü alışkanlıkların engellenmesi (sigara, alkol, madde kullanımı bırakılması), altta yatan tıbbi hastalıkların tedavisi, pozisyonel uyku apnesinde pozisyon eğitimi, PAP tedavisi, ağız içi araç tedavisi ve cerrahi tedavi yer almaktadır.

PAP tedavisi üst hava yollarını açarak akciğer volümlerini artırmak suretiyle üst hava yolundaki kasların dilatasyonunu, trakeal gerilmeyi ve ödemi azaltmayı sağlar. CPAP en çok kullanılan PAP cihazıdır. Hem inspirasyon hem de ekspirasyonda devamlı sabit basınç üretir. AHİ 15'ten fazla olması veya AHİ 5'ten fazla olup eşlik eden hipertansiyon, inme, uyku hali, iskemik kalp hastalıkları, insomnia ve duyu durum bozukluklarında CPAP tedavisi önerilir. OUAS'ta önerilen ilk ve altın standart tedavi seçeneği CPAP'tır. Ancak halen hasta kompliansı % 50- 60 arasında seyretmektedir. Hasta eğitimi, burun tıkanıklığı varsa tedavisi, ısıtıcılı nemlendirici kullanımı ile CPAP kullanımı artırılabilir. CPAP kullanımı ile birlikte semptomlar ve morbiditeler ortadan kaldırılabilir (41).

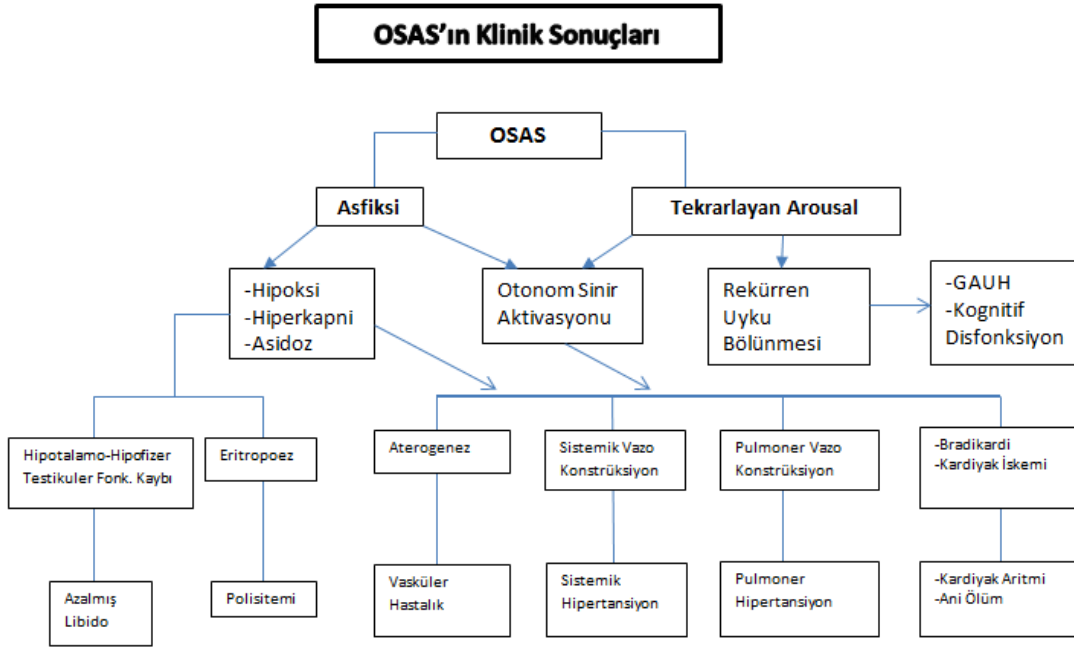
PAP tedavisinin hastalığı tedavi edici etkisi yoktur. Cihaz kullanıldığı sürece "iyileştirici cihaz" etkisi gösterir. Bu konuda literatürde genel kabul gören prensip hastanın tüm kullanım süresinin % 70'den fazla olması ve tek gecede dört saatten fazla olmasıdır. Yeterli bir komplians için genel görüş; uyku bütünlüğünü sağlayabilmek, gündüz görülen semptomları ortadan kaldırabilmek için CPAP'ın en az altı saat/ gece ve altı gece/ haftada kullanılması yönündedir. Bazen tek bir gece bile cihazı takmamak tüm semptomları geri döndürebilir. Genel olarak kabul edilebilir düzeyde performans için gece dört buçuk saat kadar CPAP kullanımının yeterli olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (38).

### **2.3.2 OUAS sonuçları**

#### **2.3.2.1 OUAS'ın genel sonuçları**

OUAS etkin tedavi edilmediğinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sıklıkla:

- Bilişsel fonksiyonlarda kayıp
- Yaşam kalitesinde azalma
- Gündüz uyku hali haline bağlı olarak trafik ve iş kazalarında artış
- Sağlık harcamalarında artış
- Hipertansiyon, kompleks aritmiler, koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler sorunlar
- İnme gibi serebrovasküler sorunlar
- Bozulmuş glikoz toleransı
- İmpotans
- Mortalite artışı, ani ölümler'e yol açmaktadır.



Şekil 1. OUAS'ın klinik sonuçları (38)

OUAS'da etkilenen kardiyovasküler, pulmoner, metabolik, nöro- psikiyatrik, nefrolojik, gastrointestinal, hematolojik sistemlerdir. Bireysel sonuçları dışında trafik kazaları gibi toplumsal, ağır sosyo- ekonomik sonuçlar da doğurabilir. OUAS kilodan bağımsız olarak koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, ritim bozukluğu, hipertansiyon için risk oluşturmaktadır.

OUAS'da lokal ve sistemik inflamasyon gelişmesinde, asfiksi, artmış intratorasik negatif basınç, hipoksi- reoksijenasyon, iskemi- reperfüzyon, hiperkapni, asidoz, apne ve arousallara bağlı otonom sinir sistemi aktivasyonu, kardiyak aritmiler, GAUH etkilidir.

Tekrarlayan apneik epizodlar ve hipoksi- reoksijenasyon periyodları; sempatik sistem aktivasyonu artışı, renin angiotensin- aldosteron sistem aktivasyonu, oksidatif stres, inflamasyon, serbest oksijen radikalleri ortaya çıkması, trombosit aktivasyonu, damar endotel hasarı, metabolik regülasyonun bozulması, NF- kappa B aktivasyonu, hiperhomosisteinemi, damar duvarında nitrik oksit kaybı, serum angiotensin converting enzim artışı, IL-6 ve TNF-  $\alpha$ 'nın artışı, substance P düşüklüğü, eritrosit sedimentasyon hızı artışı ortaya çıkan hastalıkların nedenleri arasındadır (38).

CPAP tedavisi, bu hastalardaki yerel ve sistemik inflamasyonu azaltır (38).

### 2.3.2.1.1. OUAS'ta tam kan sayımı

OUAS'ta kronik hipoksiye bağlı sekonder polistemi olduğu ve sonrasında eritrosit dağılım hacmi büyümesi, sekonder trombositoz ve ortalama trombosit hacmi (MPV) 'nde artma genellikle beklenmektedir. Trombosit aktivasyonu ve inflamasyonu OUAS patogenezinin ilişkili mekanizmalarındandır. MPV ve trombosit dağılım genişliği (PDW) platelet aktivasyonunun işaretçisidir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), MPV ve PDW, OUAS'ta kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin biyolojik belirteçleri olarak tanınmaktadır.

Feliciano ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları çalışmada RDW, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), MPV'de OUAS derecesi arttıkça artış saptamışlardır. PAP tedavisi ile de Hb, Htc, trombosit sayısı değerlerinde anlamlı düşüş tespit etmişlerdir (21).

Soyalıç H. ve arkadaşları 2015'te çocuklarda adenotonsiller hipertrofisi olan OUAS'lı hastalarda preoperatif MPV değeri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış ve postoperatif üçüncü aydaki MPV düzeyi ve trombosit sayımında preoperatif MPV ve trombosit sayısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (73).

Şimşek G. ve arkadaşları 2015'te uvulopalatal flep (UPF) operasyonu geçiren OUAS'lı hastalarda preoperatif ve postoperatif 3. ay kontrolleri karşılaştırılmıştır. Tüm hastaların kan parametreleri MPV değerleri dışında istatistiksel olarak anlamlı şekilde benzer bulunmuştur. Hastaların AHİ ve apne epizodları UPF cerrahisinden sonra anlamlı olarak azalırken, oksijen satürasyonu anlamlı olarak artmıştır. MPV değerlerinin polisomnografik parametrelerle korelasyonunda istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (71).

Erdim I. ve arkadaşlarının 2017'de yayınlanan çalışmasına göre; ortalama RDW, OUAS şiddeti ile anlamlı olarak artmış ve solunum bozukluğu indeksi ve hipoksemik yüklerle pozitif bir korelasyon göstermiştir. PAP tedavisi ile altı ay sonra kırmızı kan hücresi sayısı, Hb, Htc ve trombosit sayısı anlamlı önemli bir düşüş göstermiştir. Ağır OUAS'lı vakalarda sadece Hb, Htc ve trombosit sayısı anlamlı olarak azalmıştır (20).

Özsu S. ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı kesitsel çalışmada yine RDW'nin OUAS'lı hastalarda bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (58).

Sökücü N. ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları çalışmada RDW ile AHİ arasında anlamlı pozitif korelasyon, hastaların minimum desaturasyon değerinde ve hemoglobinin oksijen doygunluğunda anlamlı olarak negatif korelasyon saptamıştır. Hastalarda OUAS şiddeti arttıkça RDW artmış, hastalar desature kalmış ve hemoglobinin oksijen doygunluğunu azaltarak doku hipoksisini artırdığı tespit

edilmiştir. Bu durumun anemisi olan hastada bile anlamlılığını koruduğunu saptamışlardır (74).

Şükrü E. ve arkadaşlarının 2013'te yaptıkları çalışmada tüm OUAS'lı hastalarda sağlıklılara göre MPV daha yüksek bulunmuş olup ancak; ağır OUAS grubunda ortalama MPV değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. MPV ile AHİ ve toplam uyku süresi arasında pozitif korelasyon, MPV ile trombosit sayısı ve minimum oksijen saturasyonu arasında negatif korelasyon vardı (19).

### **2.3.2.2 OUAS'lı hastada kognitif bozukluklar ve performans**

OUAS'da gelişen serebral hipoksi, sempatik sistem aktivasyonu, hormonal değişiklikler, endotel disfonksiyonu, uyku kalitesindeki düşüklük, sık uyanmalar, açığa çıkan sitokinler, inflamatuvar markerlar nörokognitif fonksiyonların kaybında suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. Uyku bölünmelerine ve hipoksiye en duyarlı prefrontal bölgenin disfonksiyonu da nörokognitif fonksiyon kaybında suçlanmaktadır. Uykuda yaşanan hipoksi, buna bağlı arousallar ile sık uyanmalar beyin hipoksisi ve iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturmakta ve hastalarda nörokognitif fonksiyon kaybıyla sonuçlanmaktadır.

Horlama ya da uykuda solunum duraklamalarının bilincinde olmayan hastalar, sendromun; gündüz aşırı uykululuk, çalışma performansında azalma, irritabilite, evlilik yaşantısında uyumsuzluk, huzursuzluk, gündelik aktiviteleri yerine getirmede sorun yaşama şeklinde gündüz ortaya çıkan sonuçların farkındadır. Kognitif fonksiyonlarda bozulma, hastayı hekime başvurmaya iten en önemli nedenlerden biridir (3). Hastalığın derecesi arttıkça kognitif bozukluklar ve performans azalmaları daha kolay gözlenir.

Nardon R. ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada OUAS'lı hastalardaki nörokognitif fonksiyon kaybının etyolojisini aydınlatmak için yapılan çalışmada transkraniyel manyetik stimülasyon testi uygulanarak kolinerjik sistemde hasar saptanmıştır (54).

OUAS'lı hastaları etkileyen kognitif ve nöro- davranışsal performans kusurlarını anlayabilmek için, bu fenomenleri kategorize etmek daha yol gösterici olacaktır. Uyku kaybının performans üzerindeki etkileri; kognitif performansta değişiklikler, çalışma belleğinde sorunlar, dikkatin sürdürülememesi, en yüksek çaba gösterme ve en hızlı tepki vermede düşüşler, atlama ve yanlış tepki vermeyi kapsar (16). Yanlış tepkiler (herhangi bir uyaran yokken tepki vermek, davranış inhibisyon yokluğu), kısa dönem ya da işler bellek ve bağlamsal bellek problemleri, kognitif işlemlerde problemler (analiz ve sentez), tepkilerin paterninde kusurlar (yön değiştirme), etkilenim ve uyarılmanın regülasyonu eksekutif fonksiyonların komponentleridir. Bu komponentleri değerlendirmek üzere spesifik testler geliştirilmiştir (41).

### 2.3.2.2.1 Kognitif fonksiyon

OUAS'lı hastalardaki nörofizyolojik çalışmalar, aynı yaş ve eğitim grubundaki sağlıklı kontrollere göre, çalışma belleği gibi prefrontal korteksle ilişkili kognitif işlevlerde güçlük yaşandığını göstermektedir. OUAS'ta uyanıklık, dikkat ve "uzun dönem bellek" gibi fonksiyonlar etkilenmektedir. Dikkat azalması kognitif kusurlarda ana sorunu teşkil etmektedir (41).

Dikkat eksikliğiyle birlikte hiperaktivite bozukluğu normalde çocukluk çağı hastalığıdır. Ancak bazen erişkin yaşta da devam edebilir. Benzer semptomları olması nedeniyle OUAS'lı hastalara bazen yanlış teşhis konulabilir. Ancak ikisinin eş zamanlı görüldüğü çalışmalar da mevcuttur (41).

N. Gosselin ve arkadaşları 2006'da yaptığı çalışmasında 20 OUAS'lı hastada kognitif ve dikkat kusurlarını değerlendirmek için kullandıkları testlerde istemsiz dikkatin devreye girme ve uyarıyı sınıflama işleminde kusurlar saptamışlardır (27).

Yaşlanma sürecinde, sözel yetenekler ve kayda alan tanıyan hafıza (recognition memory) korunurken; işlem hızı, dikkat, zincirleme bellek ve çalışma belleğinin bazı yönleri gibi kognitif alanlar değişikliğe uğrar. Çalışmalar göstermiştir ki; özellikle inhibitör kontrol ve seçici dikkat gibi, frontal lob disfonksiyonuna duyarlı işlevlerde, OUAS'lı hastalarda kognitif kusurlar, yaşlı bireylerinkine benzerlik taşımaktadır (41).

Yaş faktörünün OUAS'la ilişkili kognitif bozukluklar üzerine etkilerini değerlendirmek için yapılan öncü çalışmalar; OUAS'ın dikkati negatif yönde etkilediğini göstermiş ancak yaş ile OUAS'ın etkileşerek kognitif kusurları ağırlaştırdığını ortaya koyamamıştır (48, 49). Buna karşılık, yapılan bir çalışmada, daha genç hastaların, olasılıkla daha büyük beyin plastisitesine sahip olmalarından dolayı, bir şekilde uyku deprivasyonunun ve noktürnal hipoksinin kognitif sonuçlarını kompanse edebildikleri, bu yüzden de normal beyin fonksiyonu gösterdikleri bildirilmektedir (72).

Normal zeka düzeyine sahip hastalar aynı yaş grubu ve zeka düzeyindeki sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, OUAS'lı hastaların reaksiyon süresi, seçici ve kalıcı dikkati içeren nöropsikolojik kusurlar gösterdikleri belirlenmiştir. Buna karşılık, zeka düzeyi yüksek olan OUAS'luların, kendileriyle aynı zeka düzeyindeki sağlıklı insanlara göre herhangi bir dikkat/ uyanıklık kusuru göstermediği ortaya konmuştur. Zeka düzeyi yüksekliğinin, OUAS'ın nörofizyolojik komplikasyonlarına karşı koruyucu etkisi olduğu, kişiye daha büyük bir kognitif rezerv sağladığı ve klinik bozulma eşiğini yükselttiği ileri sürülmüştür (2).

### 2.3.2.2.2 Bellek

Bellek, bilgiyi kodlama, depolama, akılda tutma ve geri alma yeteneği olarak tanımlanmıştır. Bellekteki psikolojik süreçler; "kayıt", "kısa dönem bellek", "prova", "uzun dönem bellek" ve "hatırlama"dan oluşur (43).

Kaydetme ya da duyumsal bellek (sensory memory), bir uyarının ilk kez tanınması olup bilinçliliği gösterir. Kaydedilmiş bilgi ya kısa süreli bellek olarak işlem görür ya da hızla kaybolur. OUAS’la ilişkili olarak kayıt işleminde bozulmanın göstergesi, uyanıklığın azalmasıdır (41).

Kısa dönem ya da işler bellek (working memory), sınırlı kapasiteye sahip bir çeşit tutucu ünite gibi işlev görerek bilgiyi birkaç parça halinde depolar; kognitif sistemle birlikte çalışarak direkt olarak davranışa dönüştürür. Belleğin bu komponentleri, hatalı çalışırsa yeni bilgi hemen kaybolur ve bellek kapsamında azalma olur. Yani kısa dönem bellek, “derhal kullanılmak üzere” bilgi sağlar; tekrarlayıcı mental işlemler ya da prova belleğin kopyalamayı sürdürmesi olasılığını artırır. Provada kusur olduğu zaman, öğrenme etkinliğinde azalma ve yeni bilgilerin kaybı ortaya çıkar (43).

Uzun dönem bellek, konsolidasyon işlemi ya da bilgisi anlamına dayalı olarak organize etmeyi içerir. Bilgiyi uzun süreli depolama yeteneğinin ortadan kalkmasından kaynaklanan nöropsikolojik kusurlar; öğrenme, sürdürme veya uygulama fonksiyonlarında yetersizlikle sonuçlanır. Geri alma ise bilginin hatırlanmasını içerir ki; bu işlevde bir problem olduğu zaman, kendiliğinden hatırlama kaybolur. Yöntemsel bellek (procedural memory) ise motor yetilerin ve yöntemlerin yavaş yavaş kazanılması ve sürdürülmesidir (43).

İş kazalarının büyük bölümünde, uyku kaybının rolü vardır (72). Uykuda orta derecede bir kayıp, ezberlenmiş hareketleri bozamaz. Oysa, hızlı değerlendirme ve düşünerek hareket etmeyi gerektiren koşulların ortaya çıkması, optimal yanıt verebilme kapasitesini düşürür. Böyle dikkat gerektiren durumlarda, ustaca hareket etme yeteneği, kısmen kısa dönem belleğin bütünlüğüne bağlıdır. “Kısa dönem bellek”, kognitif aktivite bağlamında bilgiyi birkaç saniye akılda tutma ve yönlendirme kapasitesidir. Bir bakıma kısa dönem bellek, dikkati kontrol etme ve sürdürme yeteneğiyle dikkat dağıtan etkiler karşısında belirli bir mental betimleme üzerinde odaklanabilme yeteneğinin sonucudur. Bu yetenek; karar verme, mantık yürütme, planlama ve öğrenme üzerinde önemli rol oynar. Metabolik çalışmalar, kısa dönem bellek ve dikkat kontrolüyle ilişkili nöral mekanizmaların prefrontal korteksi, ilgili arka kortekslere bağlayan kortikal devreleri kapsadığını düşündürmektedir. Söz konusu devrelerin aktivasyonu, kafa derisinden kaydedilen nöroelektrik aktivite ölçümleriyle saptanabilmekte, bu aktivasyon mantık yürütme ve problem çözme sırasında da ortaya çıkmaktadır (72).

OUAS’lı hastaların bellek fonksiyonlarını, kontrollerle karşılaştıran çalışmalar, tutarlı olmayan sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu konuda literatürde açıklık olmamasının nedeni, örneklemelerdeki farklılıklara bağlanabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada OUAS’ta kısa dönem belleğin sağlıklı deneklere göre anlamlı derecede daha yavaş olduğu gösterilmiş ve bu durum; dorsolateral prefrontal korteksteki fonksiyonun orantısız şekilde bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (76).

### 2.3.2.2.3 Sürekli dikkat

Dikkat, uyarının nasıl alındığını ve işlem gördüğünü yansıtan farklı kapasitelerin ve işlemlerin toplamıdır. Dikkat sürekli, tonik, bölünmüş ya da fazik olabilir. Konsantrasyon ise diğer uyarılar bir taraftan baskılarken önemli uyarılara karşı odaklanmış ya da seçici dikkati belirtir. Bazen konsantrasyon olarak da ifade edilen sürekli dikkat, gündüz uykululuğun değerlendirilmesinde kullanılan en kayda değer özellik olup OUAS morbidite ve mortalitesinin önemli kaynaklarından biri olan motorlu araç kazalarının esas nedenidir (43).

Bir iş üzerinde sarfedilen zaman uzadıkça kişinin dikkatini sürdürbilmesi zorlaşır performansı bozulur. Kontrollü dikkat isteyen bir işle meşgul olurken araya, aynı işlemsel gereksinimleri taşıyan başka bir iş girebilir. Bölünmüş dikkat birden çok iş ya da farklı uyarılara yanıt verebilme yeteneğidir ve zaten sınırlı olan dikkat kapasitesinin azalmasına karşı duyarlıdır (43).

OUAS'lı hastalar; kısa süreli işler sırasında, işe iyi başlamışken uzun süreli işlerde performansları düşer; tepki verme süresinde uzama, tepki vermede atlama ya da başarısızlık, uyarı olmaksızın tepki verme durumu ortaya çıkar (43).

Sforza ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı bir çalışmada OUAS'lı hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Psikomotor uyarı testi (PVT); yani davranışsal uyanıklığı ölçen, sürekli görüntüsel uyanıklık, dikkat reaksiyon zamanı testi uygulanmıştır. OUAS'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha kötü sonuçlar elde etmişlerdir (68).

Aşırı uykululuğu olan kişilerin, araba kullanmak gibi, potansiyel olarak tehlikeli sonuçlar getirebilecek günlük aktiviteler içinde yer almaları, düşük performansları nedeniyle toplumsal bir sorun haline gelebilir. OUAS'lı sürücülerin, sağlıklı sürücülerden altı- on kat daha fazla olarak yaralanmayla sonuçlanan trafik kazalarına karıştıkları tespit edilmiştir. Son üç yıl içerisinde trafik kazası geçirme olasılığı normal insanlara göre iki kez daha fazla olduğu; bu risk oranının AHİ arttıkça arttığı öne sürülmektedir (25). Alkol kullanan denekler ile tedavi edilmemiş OUAS'lı denekleri kıyaslayan çalışmalar, OUAS'lı olanların simüle edilmiş direksiyon kullanma ve psikomotor reaksiyon zamanı testlerinde, yasaların izin verdiği ölçüde doz alkol almış olan denekler kadar düşük performans olduğunu göstermiştir (67).

### 2.3.2.2.4 Eksekutif fonksiyonlar

Eksekutif fonksiyonlar yürütücü işlevler anlamına gelmektedir. İnsanın yapmayı dilediği şeyleri başarabilmesi için amaçlarına yönelik planlama yapabilme becerisidir. Eksekutif fonksiyonlara irade, planlama, amaca yönelik davranışlar ve etkin performans gösterebilme yetisi girmektedir (44).



Kognitif fonksiyonlar ölçülürken kişinin neyi bildiği ya da neyi yapabileceğine; eksekutif fonksiyonları değerlendirirken ise kişinin bir işi tamamlayıp tamamlamayacağına bakılır. Eksekutif fonksiyonlar amaçlı, bağımsız, kendi kendine yeten davranışlardır ve frontal lobun fonksiyonlarını temsil eder. Kognitif fonksiyonlarda önemli derecede kayıp olsa bile, eksekutif fonksiyonlar korunmuş ise kişi, bağımsız ve üretken olabilir. Ancak bunun tersi geçerli değildir. Kognitif fonksiyonlar sağlam kalsa dahi eksekutif fonksiyonların kaybı kişiyi “kendi bakımını sağlayamaz, bağımsız olarak iş yapamaz ve normal sosyal ilişkilerini yürütemez” duruma getirir. Hasta ayrıca emosyonel değişkenlik, artmış iritabilite ve düşüncesiz hareketler sergileyebilir. Eksekutif fonksiyonları bozulan kişi motivasyon eksikliği gösterir; bir aktiviteyi planlama ve yerine getirmede problem yaşar (43).

OUAS'ta en fazla zarar gören kognitif alanın eksekutif fonksiyonlar olduğu düşünülmekte ve bu alanda CPAP tedavisinin etkinliği konusunda daha çok araştırmaya gerek olduğu düşünülmektedir (41).

Tedavi edilmemiş OUAS'lı hastaların nöropsikolojik performanslarının Multi- Enfarkt Demans hastalarının kognitif paterniyle benzerlik göstermesi nedeniyle bu disfonksiyonun altında esas olarak subkortikal hasarın yattığı öne sürülmüştür (37).

#### **2.3.2.2.5 Yaşam kalitesi**

Günlük yaşam üzerinde hastalığın etkilerini tanımlamak için kullanılır. Yaşam standardı, sağlık, ekonomik durum, konut kalitesi, yaşamsal ve mesleki tatmini kapsar. Sağlığa ilişkin yaşam kalitesi yalnızca kişinin hastalıkla etkilendiği alanları kapsar.

Çok sayıda araştırma, OUAS'lı hastaların yaşam kalitesinin bozulduğu konusunda kesin kanıtlar ortaya koymaktadır. Yaşam kalitesi ölçme araçları, hastalığın ağırlığı ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı lineer bir ilişkinin varlığını desteklemiştir; buna karşılık GAUH ile yaşam kalitesi arasında çok daha sağlam bir bağ olduğu gözlemlenmiştir (9).

2005 yılında 4060 katılımcı ile yapılan bir çalışmada, OUAS'lıların % 21,8'inde depresyon, % 16,7'sinde yüksek anksiyete, % 11,9'unda posttravmatik stres bozukluğu, % 5,1'inde psikoz ve % 3,3'ünde ise bipolar afektif bozukluk tanısı konmuştur (69).

#### **2.3.2.2.6 Tedavinin kognitif bozukluklar üzerine etkisi**

OUAS'lı hastalarda gözlenen kognitif ve performans bozukluğu üzerine tedavinin etkinliğini değerlendirmek kolay değildir. Klinik deneyimlerle OUAS'lı hastalarda CPAP kullanımının bu fonksiyon kayıplarının düzelmesinde etkili olduğu görülmektedir. Ancak buna yönelik çalışmalar küçük çaplı ve genellikle kısa dönem çalışmalarıdır.

Bardwell W. A. ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı çalışmada 36 OUAS'lı hastada bir haftalık CPAP tedavisi ile plasebo- CPAP (düşük basınçla kullanılan CPAP) tedavisi nöropsikolojik etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Tedavinin herhangi bir spesifik kognitif alanda yararlı etkileri gösterilememiştir. Daha uzun süreli ve plasebo kontrollü çalışmaların gerektiği vurgulanmıştır (10).

Ferini ve Strambi ve arkadaşları, OUAS'ın kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini ve kognitif bozukluğun kısa (15 gün) ve uzun dönem (dört ay) CPAP kullanımından sonra düzelme potansiyelini araştırdıkları çalışmalarında; kognitif fonksiyonların frontal lobu ilgilendiren alanlarının geri dönüşümü olmayan kronik hipoksemik hasara uğradıkları sonucuna varmışlardır. OUAS'lı hastalarda CPAP ile kognitif fonksiyonların kısmi reversibilite gösterdiği görülmüştür (22).

Munoz ve arkadaşları tarafından yapılan 1 yıllık CPAP tedavisinin 80 olguluk büyük bir grupta kognitif performans, gündüz uyku ve ruhsal durum sonuçlarını değerlendiren prospektif, kontrollü çalışmanın sonucunda ise; OUAS'lı hastalarda CPAP kullanımının uyku ve uyanıklılığı hem kısa, hem de uzun dönemde iyileştirdiği ancak bu hastalardaki anksiyete ya da depresyona etki etmediği, reaksiyon zamanındaki değişikliklerin klinik güvenilirliğinin ise düşük olduğu ortaya konmuştur (52).

Hafif OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkinliğini araştıran çok az sayıda çalışma yapılmıştır (43). Bunun nedeni hem hafif OUAS'da kognitif bozukluğun daha az olmasından dolayı hem de CPAP tedavi endikasyonunun daha az olmasından dolayı olabilir.

Birçok çalışmada ise CPAP tedavisinin kognitif ve nörodavranışsal sonuçları diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Nazal oksijen tedavisine kıyasla CPAP tedavisi, sürekli dikkat ve bekleme üzerinde eşit derecede olumlu etkilere sahip olmakla birlikte, hafif OUAS'ta kognitif işlemler üzerinde daha büyük bir kazanım sağlamıştır. CPAP tedavisi ve cerrahi; kognitif ve nöro- davranışsal fonksiyonlar açısından konservatif tedaviyle kıyaslandıkları zaman eşit görünmektedir. Pozisyon tedavisi, kognitif performans ya da genel sağlık üzerinde CPAP'a göre daha büyük bir etkiye sahip olmadığı gibi, enerji düzeyinde artmayı sadece CPAP tedavisi sağlamaktadır. İki aylık CPAP tedavisi, yine iki aylık mandibular düzeltici aygıt ile kıyaslandığında, hastalığa özgün ve jenerik ölçülerle değerlendirilen daha yüksek düzeyde bir yaşam kalitesi gözlemlenmiş; ancak kognitif ve nöro- davranışsal performansta değişiklik görülmemiştir (43).

Prilipko ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada 23 orta ve ağır OUAS'lı hasta ile yedi sağlıklı gönüllü arasında tedavi öncesi ve iki aylık terapötik CPAP ve plasebo CPAP tedavisi sonrasında serebrovasküler reaktivite, dopler akımı ve manyetik rezonans görüntüleri kıyaslanmıştır. Sağlıklı kontrollerde serebrovasküler reaktivite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Terapötik CPAP kullanan hastalarda

talamus ve medial frontal bölgelerde serebrovasküler reaktivitede artış, plasebo CPAP kullananlarda azalma bulunmuştur. Dopler akımda gruplarda farklılık izlenmemiştir (63).

Olaith ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı 35 makalenin incelendiği meta analizde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında eksekutif fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Tedavi alan hasta grubunda bir gece uykunun en az %80'inde yani en az dört saat CPAP tedavisi almayı etkin kabul etmişlerdir. Meta analizin sonuçları çalışmaların yapılma stratejilerinin farklı olmasından ötürü heterojenite göstermiştir. Ancak yine de küçük ila orta düzeyde eksekutif fonksiyonlarda CPAP tedavisi sonrasında iyileşme gözlemlenmiştir. Kanıt düzeyinin artması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (57).

Sonia Ancoli-Israel ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada Alzheimer hastalığına sahip olan aynı zamanda da OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisiyle bilişsel işlevlerdeki gelişmeleri incelemişlerdir. Çift-kör randomize kontrollü çalışmada altı haftalık terapötik CPAP tedavisi ile üç haftalık plasebo CPAP tedavisinin ardından 3 haftalık terapötik CPAP tedavisi karşılaştırılmış. İlk üç hafta sonunda terapötik CPAP alan gruptaki hastalarla plasebo CPAP alan hastaların nörokognitif testlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak altı hafta sonunda başından beri terapötik CPAP alan grup ile üç hafta plasebo CPAP alıp ardından üç hafta da terapötik CPAP alan grupta testlerde anlamlı olarak daha başarılı olmuşlardır. Sonuçlar hafif- ılımlı Alzheimer hastalarında daha yüz güldürücüdür. Erken demansın önüne geçebileceğini göstermektedir. Ancak kalıcı fonksiyon kayıpları devam etmektedir. OUAS demanstaki bilişsel işlev bozukluğunu artırabilir. Bu nedenle Alzheimer hastalığının geri dönüşümlü olan nedenlerinden biri olabilir (4).

Kanbay ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada 33 OUAS'lı hasta ve 17 sağlıklı gönüllü grup oluşturuldu. Nörokognitif fonksiyon değerlendirmesinde MMT uygulandı ve grupların serumda insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) düzeylerine bakıldı. Hastalara üç ay CPAP tedavisi uygulandı. IGF-1 ve MMT skoru OUAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre düşük izlendi. CPAP tedavisi alan hasta grupta üç aylık etkin kullanım sonunda MMT skoru ve IGF-1 düzeylerinde anlamlı artışlar izlendi. Kontrol grubunda artış izlenmedi (40).

Argün ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada 10 sağlıklı kontrol, 10 OHS'li, 10 da OUAS'lı hasta dahil edilmiş olup tek gece PAP terapisinin nörokognitif fonksiyonlar, depresyon ve anksiyeteye etkisine bakılmıştır. Short form-36, Beck Depression Scale , State-Trait Anxiety Inventory (STAI 1-2) , Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCa), Enhanced Cued Recall (ECR) ve Mini Mental Test (MMT) uygulanmıştır. Hem OHS hem de OUAS grubunda değerlerde anlamlı düzelmeler, iyileşmeler saptanmıştır. Ancak tedavi süresinin tek

gece olması ve kişi sayısının düşük olması ile daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (6).

B. Jurádo-Gámez ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan İspanya’da yapılan çalışmasında 30 sağlıklı kontrol ve 30 OUAS’lı hasta grubunda nörokognitif fonksiyonlar değerlendirilmiş ve ardından OUAS’lı hastalar dört ay süre ile CPAP kullanarak takip edilmiştir. Hastalara Luria-Nebraska nörofizyolojik hafıza testleri uygulanmıştır. İçinde dokuz adet görsel, bilişsel, dikkat, kısa süreli, uzun süreli gibi hafıza ölçen testler uygulanmıştır. OUAS’lı hastalar sağlıklı kontrollere göre tüm testlerde anlamlı olarak düşük başarı elde etmiştir. OUAS’ın derecesi arttıkça performansları kötüleşmiştir. Dört aylık CPAP kullanımından sonra OUAS’lı hastalarda ise kısa süreli hafızada anlamlı olarak düzelme izlenmiştir (7).

Shih-Wei Lin ve arkadaşlarının 2015’te Tayvan’da yaptığı çalışmada 14 ağır OUAS’lı hastanın CPAP kullanımının tedavi öncesi, bir günlük tedavi sonrası ve üç aylık tedavi sonrası şeklinde izlenerek hastalardaki nörokognitif fonksiyonlarda karşılaştırmalar yapılmıştır. Hastaların günde en az dört saat CPAP kullanımı tedaviye uyumlu grup, diğerleri ise tedaviye az uyumlu grup olarak sınıflandırılmıştır. Nörokognitif fonksiyonları belirlemede CANTAB- Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery testi uygulanmıştır. Bir günlük ya da üç aylık tedavi ile hastalar uygulanan testlerde daha yüksek puanlar elde etmişlerdir. Ancak test içeriğindeki düzelen alanlar farklılık göstermektedir. Mesela bir günlük tedavide dikkat, karar verme, cevap kontrolü konusunda anlamlı düzelme saptanmıştır. Uzun dönem tedavi sonrasında da bu durum korunmuştur. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz grup arasında farklılık saptanmıştır. Tedaviye uyumsuz grup daha düşük puanlar elde etmiş ancak; istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (70).

### **2.3.2.2.7 OUAS’taki nörokognitif fonksiyon kaybı ile ilişkili serum biyobelirteçleri**

Literatürde OUAS’lı hastalarda görülen nörokognitif fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilen bazı serum biyobelirteçleri bakılmıştır.

Gozal D. ve arkadaşlarının 2007’de yaptıkları çalışmada yalnız horlayan ve OUAS’lı olan çocuk gruplarında toplam 278 katılımcıya serumda yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) bakılmıştır. OUAS’lı çocuklara nörokognitif fonksiyonları ölçen testler uygulanmıştır. Sadece horlayan çocuklara göre OUAS’lı çocuklarda hs-CRP düzeyi anlamlı daha yüksek saptanmıştır. OUAS’lıların içinde nörokognitif fonksiyon kaybı olanlarda olmayanlara göre hs-CRP düzeyleri anlamlı daha yüksek saptanmıştır (28).

Gozal D. ve arkadaşlarının 2009’da OUAS’lı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) bakılmıştır. OUAS’lı çocuklarda serum IGF-1 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Fakat nörokognitif fonksiyon kaybı olan OUAS’lı çocuklarda nörokognitif fonksiyon kaybı

olmayan OUAS'lı çocuklara göre IGF-1 düzeyi anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Hastalardaki IGF-1 cevabının nörokognitif fonksiyon kaybına karşı koruyucu olabileceğini düşünmüşlerdir (29).

Xie H. ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları bir derlemede OUAS'lı hastalarda gelişen kronik aralıklı hipoksi ile beyin türevi nörotrofik faktör (BDNF) ilişkisi incelenmiştir. BDNF azalması ile nöronal hasar, sinaptik ileti problemleri, apoptozise yönelme ve sonuçta klinik yansıması olarak nörokognitif hasar meydana gelmektedir. Derlemede hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara odaklanarak BDNF'nin azalmasının, kronik aralıklı hipoksi sırasında uzun süreli sinaptik plastisite ve nörobilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabileceği konusunu vurgulamışlardır (82).

Min X. U. ve arkadaşlarının 2013'te yaptıkları bir çalışmada yedi horlayan ancak OUAS teşhisi almayan, 53 de hafif, orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalarda nörokognitif fonksiyonları ölçen testler ve serum nöroglobin düzeyi bakılmıştır. Sadece horlayan hastalara göre OUAS'lı hastalarda nöroglobin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Nörokognitif fonksiyonlarla serum nöroglobin düzeyi arasında genel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sadece işitsel testteki puanlar ile serum nöroglobin düzeyi arasında düşük düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (83).

Kheirandish- Gozal L. ve arkadaşlarının 2013'te yayınlanan makalesinde 50 OUAS'lı çocuk hasta ve 20 sağlıklı kontrol çocuk katılımcıda nörokognitif fonksiyonlar ve üriner sistemden atılan nörotransmitterler bakılmıştır. Bunlar epinefrin, norepinefrin, gama- aminobütirik asit (GABA), taurin, feniletılamin'dir. OUAS'lılarda üriner epinefrin, norepinefrin ve GABA'nın arttığı, taurinin ise anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. GABA, taurin değişikliği ve feniletılamin atılımı nörokognitif fonksiyon kaybı olan OUAS'lı hastalarda nörokognitif fonksiyon kaybı olmayan OUAS'lılara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Nöronal disfonksiyonda OUAS'ta görülen sempatik deşarjin önemli olduğu vurgulanmıştır (42).

Nair D. ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında OUAS'ta görülen aralıklı hipoksiyi taklit eden ortam oluşturulup sıçanlarda davranış parametreleri ölçülmüş ve ardından büyüme hormonu salgılayıcı hormon (GHRH) enjekte edilmiştir. Aralıklı hipoksinin yol açtığı nörokognitif hasarları, anksiyeteyi ve depresyonu azalttığını; ayrıca oksidatif stres belirteçlerini de (malondialdehit, 8-hidroksideoksiguanozin) azalttığını saptamışlardır. OUAS'lıların nörokognitif fonksiyon kaybının önleyebilmek için GHRH analoglarının beyinde aralıklı hipoksiye hassas bölgelerinde koruyucu olarak kullanılabileceği yönünde bir öneri sunmuştur (53).

MacCarty ve arkadaşlarının 2014'de yayınladıkları derlemede düşük D vitamininin kas iskelet sisteminde zayıflıklar, ağrılar, artan obezite, ateroskleroz, kardiyovasküler mortalite, hiperglisemi, artmış inflamatuvar yanıt, kronik sistemik

inflamasyon, tonsiller hipertrofi, nazal polip ve rinit artışı, uyku kalitesinde bozukluk, uykusuzluk ile ilintisi olduğu saptanmıştır (50).

Edwards K. ve arkadaşlarının 2014'te yaptıkları bir çalışmada 55 ağır OUAS'lı hasta değerlendirilmiş. 24 saat boyunca iki saatte bir serum kortizol seviyesi ölçülmüş ve katılımcılara yedi bilişsel fonksiyon alanı ölçen testler uygulanmıştır. AHI, ODI ve serum kortizol düzeylerinin öğrenme, hafıza ve çalışma belleğindeki sorunlarla arasında anlamlı olarak ilişki saptanmıştır. OUAS'lı hastalarda gece boyu kortizol seviyesinde yükseklik izlenmiş olup nörokognitif fonksiyon kaybındaki azalma ile anlamlı ilişki saptanmıştır (17).

Huang YS. ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında pediatrik OUAS'lı hastalarda nörokognitif fonksiyonlar ile inflamatuvar sitokinlerin ilişkisini araştırmışlardır. Serumda IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-23, TNF-  $\alpha$ , hs-CRP bakılmıştır. 47 obez olmayan OUAS'lı çocuk ile 32 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında; IL-17, IL-23 ve hs-CRP düzeyleri OUAS'lılarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Nörokognitif fonksiyonların ölçülmesinde sürekli performans testi ve Wisconsin kart sıralama testi kullanılmıştır. Bilişsel testlerde düşük puanlar (uyanıklık azalması, dikkatsizlik artışı, düzensiz cevaplara yol açan odaklanmanın yetersizliği, uygun şekilde kavramsallaştırabilme becerisi) ile anormal inflamatuvar sitokin seviyesi arasında özellikle IL-17 ve IL-23 ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (35).

Peng Y. ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan çalışmada 50 OUAS'lı erkeklerle 30 sağlıklı kontrol grubuna göre serum leptin, apolipoprotein A1 (Apo-A1), apolipoprotein J (Apo-J) ve apolipoprotein H (Apo-H) bakılmıştır. OUAS'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük Apo-A1, leptin, Apo-J, Apo-H düzeyleri saptanmıştır. Yapılan yedi adet nörokognitif bozukluk ölçen testlere bakıldığında leptin ve Apo-A1 düzeyleri MoCa testi puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Apo-J düzeyi ile de görsel ve mantıksal bellek performans testleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (61).

## **2.4 Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP)**

### **2.4.1 GFAP tanımı**

Astroglialara özgü Tip III ara filament proteinidir. Ara filament proteinler, yüksek ökaryotlarda bulunan 8-10 nm'lik fibröz proteinlerdir; hücre iskeletinin oluşması, sitoplazmik alan organizasyonu, mitoz ve hücre hareketinin sağlanmasında rol oynar. Fosforilasyon, proteoliz, asetilasyon, glikozilasyon ve deaminasyon en sık gözlenen translyasyon sonrası değişikliklerdir (45). GFAP küçük ve asidik bir proteindir (50 kDa, pI 4.6). Astrositin şekil ve mekanik dayanıklılığını sağlar. En az beş izoformu vardır:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\sigma$  ve  $\epsilon$ ;  $\alpha$  izoformu astroglialarda en fazla bulunur (66). İlk kez 1969'da GFAP terimi astrositlerde tanımlanmıştır (18).

Astrosit dışında gözde Müller hücresinde, testiküler leydig hücresinde, myelinize olmayan Schwann hücresinde, pankreas ve karaciğerdeki stellat hücrelerde, podosit, kondrosit ve mezengial hücrelerde de bir kısım farklı izoformlarda sentezlendiği saptanmıştır (5).

GFAP düzeyi biyolojik sınırlarda kalitatif ve kantitatif tekniklerle ölçülebilir. Günümüzde ELİSA yöntemi daha sık kullanılmaktadır.

#### **2.4.2 GFAP görevi**

Hücre yapısı ve hareketi, mitoz, sinyal iletimi, kan-beyin bariyerinin fonksiyonel olması gibi birçok hücreyel olayda rolü vardır. GFAP astrositin şekil ve mekanik dayanıklılığını sağlar. Olgun hücrelerdeki GFAP fonksiyonları “knockout” fare çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bu farelerde hipokampus ve spinal kordun beyaz maddesi yoktur, astrosit fonksiyonları dejeneredir, miyelinizasyon anormaldir ve kan-beyin bariyeri bozulmuştur. Bu çalışma GFAP’ın miyelinizasyonun uzun süreli devamlılığında rol oynadığını göstermektedir (26). Antisens RNA çalışmalarında GFAP içermeyen astrositlerin nöronlar ile bağlantı oluşturmadıkları saptanmıştır. Yine bu çalışmalarda GFAP’ın purkinje hücre iletiminin devamlılığında önemli olduğu gösterilmiştir (80).

#### **2.4.3 GFAP ve ilişkili durumlar**

Omurgalıların santral sinir sisteminde travma, hastalık, genetik bozukluklar ya da kimyasal hasarın bir sonucu olarak yaralanma sonrasında astrositler reaktif hale gelir ve astrogliosis olarak tanımlanan tepkiyi verirler. Bu süreçte GFAP sentezi artar ve hücrede yıkım gerçekleşir (18).

Glial hücre hasarına yol açan birçok durumda GFAP regülasyonu bozulur. Akut serebral hasar sonrası GFAP salınır ve hasarlı olan kan- beyin bariyerini geçerek dolaşıma ulaşır. İskemik inme sonrasında iki- dört günde serum GFAP düzeyleri yükselir, bu artış beyindeki infarkt alanı ile paraleldir (33). İntraserebral kanama sonrası serum GFAP hızla artar (23). Subaraknoid kanama sonrası akut dönemde serum GFAP konsantrasyonu ile beyin hasarının şiddeti arasında korelasyon saptanmıştır (78). GFAP fokal beyin hasarının uzun süreli izlemi ve prognoz tayininde önemlidir (56). Astroglial tümörlerde serum GFAP’nin yükseldiği bildirilmiştir (39).

İntraventriküler kanama sonrası ventrikül dilatasyonu gelişen prematüre bebeklerde GFAP düzeylerinin 20- 200 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Serebral palsi ve nörolojik bozukluk olan bu olgularda kraniyal USG’de parankimal lezyon tespit edilememiştir (81).

Axel Petzold’un 2014’te yaptığı bir derlemede GFAP düzeyinin nöromyelitis optica, multiple sklerozda, Alexander hastalığında, serebrovasküler patolojilerde (iskemik inme, subaraknoid kanama, intrakraniyel hemoraji), travmatik beyin hasarında,

travmatik spinal kord hasarında, Alzheimer hastalığında, hidrosefalide ve diğer bazı durumlarda (meningomyelose, nöral tüp defektleri) yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak demansla ilgili bir bilgi saptanamamıştır. GFAP özellikle akut nöronal hasarda akut faz reaktanı gibi kullanılabilir olduğu raporlanmıştır. Gelecekte hem tanısal hem de prognostik değerinin gösterilerek kullanılabilirliğinin artırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (62).

2011'de Douglas D. Fraser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27 ağır travmatik beyin hasarı gelişen çocukta serum ve beyin- omurilik sıvısında GFAP düzeyleri bakılarak karşılaştırma yapılmıştır. Çocuklar terapötik hipotermi ve normotermi uygulanarak iki gruba ayrılmışlardır. GFAP düzeyi ELİSA yöntemiyle ölçülmüştür. Hasarın birinci gününde GFAP düzeyi maksimum seviyede ölçülmüş olup BOS'ta serumdakinden daha fazla saptanmıştır. Değerler BOS'ta yedi günde, serumda ise yaklaşık 10 günde normalleşmiştir. GFAP ölçümü, travma sonrası birinci günde pediatrik serebral performans kategori skoru ile korele sonuçlar doğurmuştur ancak altıncı ayda pediatrik serebral performans skoru GFAP düzeyi ile kıyaslandığında skorun spesifitesinin daha çok olduğu ortaya konmuştur. Serum GFAP cut-off değeri 0,6 ng/mL alınca çocuklarda sensitivite % 88 ile % 90 arasında, spesifite ise % 43 ila %71 arasında bulunmuştur. Bu çalışma umut vaadedicidir. Terapötik hipotermi ve normotermi uygulanan grupta anlamlı farklılık saptanamamıştır. Travmatik beyin hasarında GFAP düzeyinin hastalığın ağırlığı, prognozu ve takibinde belirteç olarak kullanılması önerilmektedir (24).

2011'de Deborah M. Stein ve arkadaşlarının yaptığı 76 hasta grubu olan bir çalışmada travmatik beyin hasarı sonrasında gelişen serebral hipoksi derecesinin serum biyomarkerları kullanarak ölçmeyi amaçlamışlardır. Serumda S100 $\beta$ , nöron spesifik enolaz, GFAP düzeyi ve parsiyel oksijen basıncı düzeyleri bakılmıştır. Hastalarda serebral hipoksiye bağlı klinik bulgular açığa çıkmadan önce bu markerların yükseldiği saptanmış ve erken prognozu belirlemede, erken müdahale ve önlem şansı doğurduğuna yönelik önemli belirteçler olabileceği sunulmuştur. Özellikle GFAP düzeyinin % 72 sensitiviteyle serebral hasar ortaya çıkmadan yükseldiğine işaret edilmiştir (75).

2014 yılında H. Ufuk Akdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 55 karbonmonoksit zehirlenmesi olan hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada nöron spesifik enolaz, S100 $\beta$  proteini ve GFAP düzeyleri bakılmıştır. Hastalar bilinçli ve bilinci olmayan olmak üzere iki gruba daha ayrılmıştır. Hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek değerler elde edilmiş, bilinçli ve bilinci olmayan grup arasında değerlerde anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca GFAP düzeyinde bilinci olmayan ve kontrol grubu kıyaslandığında da anlamlı fark saptanmıştır. Karbonmonoksit zehirlenmesi hipoksiden bağımsız parankim hasarına ve beyinde inflamasyona neden olmaktadır. Bu belirteçler hasarın göstergesi olarak kullanılabilir (1).



Halil İbrahim Çıkırlar ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada minör kafa travmalı 0-6 yaş grubu çocuklarda 63 hasta ve 30 kontrol grubu alınarak beyin bilgisayarlı tomografileri çekildi. Travmanın birinci ve üç buçuğuncu saatlerinde serum GFAP düzeyine bakıldı. Kontrol grup ile travmalı grup arasında GFAP düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Travmanın her iki saati kıyaslandığında da serum GFAP düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak yine de bir umut olması nedeniyle daha çok hasta grubunda çalışmalar yapılması gerekliliği belirtildi (15).

Taradığımız literatürde GFAP ile OUAS'ı beraber değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır.

## **2.5 Standardize Mini Mental Test (sMMT)**

Mini Mental Test (MMT) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından 1975'te yayınlanmıştır. Test, standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamada 30 dakikadan daha fazla zaman almalarından dolayı yaşlıların, özellikle de deliryumda olan ve/veya demanslı yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. MMT kısa bir süre sonra hem klinik uygulamada hem de araştırmacılar arasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Test, klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilir, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur (31).

Mini Mental Test, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Testin orijinalinde uygulama esnasında uyulması gerekli bazı talimatlar yer almakla birlikte, bunların oldukça esnek bırakılmış olduğu ve uygulayıcının subjektif değerlendirmelere sıkça başvurduğu gözlenmektedir. Böylece farklı uygulayıcılar kendilerine ait uygulama ve puanlama teknikleri geliştirebilmekte, farklı uygulama biçimleri de testin güvenilirliğini ve yaygın kullanım şansını azaltmaktadır. Bu durum beraberinde standardizasyon çabalarını getirmektedir. Bu nedenle Molloy ve Standish (1997) testin standardizasyon kurallarını getirmişlerdir (31).

İlk olarak Folstein ve arkadaşlarıca 1975'te yayınlanan orijinal Mini Mental Test ve Molloy ve Standish tarafından 1997'de oluşturulan standardize versiyon ve uygulama yönergesi 3 psikiyatrist tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir (31).

Toplamı 30 puan olan testte, 23 ve daha az puanın bilişsel bozukluğu gösterdiği belirtilmektedir.

2015'te Asiye Kanbay ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 33 ağır derecede OUAS'lı hasta grubu ile 17 sağlıklı gönüllü arasında MMT değerlerinde anlamlı olarak daha düşük puanlar elde edilmiştir. Üç aylık etkin CPAP tedavisi sonrasında ise hasta grupta MMT puanlarında anlamlı olarak artış saptanmıştır (40).

## **2.6 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCa- Montreal Cognitive Assessment )**

MoCa testi ilk kez 1996 yılında Ziad Nasreddine tarafından Montreal, Quebec'te oluşturulmuştur. 2005'te yine Ziad Nasreddine tarafından yapılan MoCa testi doğrulama çalışması, bilinen Mini Mental Test ile kıyaslandığında hafif kognitif yetmezlik ve erken Alzheimer hastalığını saptamada umut veren bir test olduğunu göstermiştir (55).

MoCa hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Sensitivitesi % 90, spesifitesi % 87 olarak saptanmıştır. MoCa testi değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. MoCa'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir. Ancak 26 puanın altındakilerde hafif bilişsel bozukluğun göstergesi olarak yorumlanır (55).

Test detayları aşağıda anlatılmıştır;

### 1-İz Sürme Testi:

*Uygulama:* Testör katılımcıya şu yönergeyi verir 'Lütfen bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin. Buradan başlayın (1 rakamını işaret eder) ve 1'den A'ya, A'dan 2'ye şeklinde devam edin. Buraya gelince (E harfini işaret eder) durun'.

*Puanlama:* Eğer katılımcı izleyen örüntüyü başarılı olarak çizmiş ise 1 puan verilir. Katılımcının kendi düzelttikleri de dahil tüm hataları "0" puan alır.

### 2-Görsel yapılandırma Becerileri (Küp):

*Uygulama:* Testör katılımcıya küp şeklini işaret ederek izleyen yönergeyi verir. ' Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde aşağıdaki boşluğa çizin'.

*Puanlama:* Aşağıdaki ölçütleri karşılayan çizime 1 puan verin.

- Çizim üç boyutlu olmalı
- Tüm çizgiler çizilmiş olmalı
- Fazladan çizgi eklenmemiş olmalı

- Çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı (dikdörtgenler prizması kabul edilir)

Eğer yukarıdaki ölçütlerden herhangi birinde hata varsa 0 puan verilir.

### 3-Görsel yapılandırma Becerileri (Saat):

*Uygulama:* Testör kağıdın sağ üst köşesindeki boş alanı işaret eder ve izleyen yönergeyi verir. ‘Bir saat çizin. Saatin tam rakamlarını yazın ve saat 11’ i 10 geçeyi göstereyin’.

*Puanlama:* Aşağıdaki üç kriterden her biri için 1 puan verin.

- Çerçeve (1 puan): Saatin çerçevesi düzgün bir daire şeklinde çizilmiş olmalı. Sadece çok küçük kaymalar kabul edilir. (Ör: daire kapatılırken meydana gelen hafif kayma)

- Rakamlar (1 puan): Saatteki tüm rakamlar tam olmalıdır. Herhangi bir rakam eklenmemeli, rakamlar saatin kadrantları esas alındığında, doğru sırada ve konumda olmalı, çeyrekleri gösterecek şekilde doğru yazılmış olmalı ve tüm rakamlar dairenin içinde bulunmalıdır. Romen rakamları kabul edilir.

- Saatin kolları (1 puan): Saatin iki kolu belirtilen zamanı doğru gösterecek şekilde yerleştirilmiş, saatin kollarından akrep yelkovanından daha kısa çizilmiş, saatin kollarının birleştiği nokta saatin merkezine yerleştirilmiş olmalıdır.

Yukarıda sıralanan ölçütlerden herhangi biri karşılamıyorsa puan verilmez.

### 4-İsimlendirme

*Uygulama:* Soldan başlayarak sırayla resimler işaret edilir ve ‘Bana bu hayvanın ismini söyleyin’ denir.

*Puanlama:* İzleyen cevaplar için 1 puan verilir.

(1) aslan, (2) gergedan, (3) deve

### 5-Bellek

*Uygulama:* Testör aşağıdaki yönergeyi verdikten sonra her kelimeyi 1 saniye ara ile okur. ‘Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir’. Katılımcının söylediği her kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun. Katılımcı kelimelerin hepsini doğru hatırlamış veya bazılarını ya da tamamını hatırlayamamış olsa da izleyen yönergeyi ikinci kez okuyun: ‘Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin’. İkinci denemenin ardından katılımcının hatırladığı kelimeleri ilgili

kutucuğa işaret (x) koyarak belirtin. İkinci denemenin sonunda katılımcıya, bu kelimeleri daha sonra hatırlayacağı konusunda bilgi verin. ‘Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim’ deyin.

*Puanlama:* Birinci ve ikinci denemeler için puan vermeyin.

### 6-Dikkat

*İleriye doğru sayma: Uygulama:* İzleyen yönergeyi verin: ‘Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin’. Beş adet rakamı saniyede bir birim olacak şekilde okuyun.

*Geriye doğru sayma: Uygulama:* İzleyen yönergeyi verin: ‘Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin’. Üç adet rakamı saniyede bir tane olmak üzere okuyun.

*Puanlama:* Doğru tekrarlanmış her bir dizi için 1 puan verin. (geriye doğru sayma için doğru cevap 2-4-7 olmalıdır).

*Uyanıklık (vigilance): Uygulama:* Testör izleyen yönergeyi verir: ‘Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersen, elinizi masaya vurmayın’. Ardından, harf listesini saniyede bir harf olacak şekilde okur.

*Puanlama:* 0-1 hata için 1 puan verin (hata: yanlış harfte masaya vurmak ya da A harfi söylendiği halde masaya vurmamak).

*Seri olarak 7’şer çıkarma: Uygulama:* Testör izleyen yönergeyi verir: ‘Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100’den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum.’ Bu yönergeyi eğer gerekirse iki kez verin.

*Puanlama:* Bu madde 3 puan değerindedir. Hiçbir doğru yanıt yoksa 0 puan, 2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan verin. Katılımcı 100’den başlayarak 7’şer sayarken her bir doğru yanıtı sayın. Her bir doğru yanıtı bağımsız olarak değerlendirin. Eğer katılımcı yanlış tepki verir (yanlış sayı söyler) ve bu sayıdan 7 çıkartarak doğru devam ederse, her bir doğru tepkiye 1 puan verin. Örneğin, katılımcı ‘92-85-71-64’ olarak saymış ise, başlangıçtaki 92 yanıtı hatalı olmasına rağmen, diğer tüm rakamlar doğru ise 92 yanıtını 1 hata olarak kabul edin ve 3 puan verin.

### 7-Cümle tekrarı

*Uygulama:* Testör izleyen yönergeyi verir: ‘Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın’. Şimdi söyleyin ‘Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur.’ Verilecek yanıtın ardından, ‘Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın’. Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı’.

*Puanlama:* Doğru tekrarlanmış her bir cümle için 1 puan verin. Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: ‘tek’, ‘hep’ , yerine geçebilecek kelimeler: ‘gizlenirdi’, ‘gizlenmek’ ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına ‘korkuyla’ saklanırdı).

### 8-Sözel akıcılık

*Uygulama:* Testör izleyen yönergeyi verir. ‘Sizden bir dakika içinde size biraz sonra vereceğim harfle başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun.

*Puanlama:* 60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

### 9-Soyut düşünme

*Uygulama:* Testör katılımcıya örnek kelime çiftleri (alıştırma maddesi) arasındaki yaygın benzerliği açıklamasını ister. ‘Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin’ denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, ‘Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin’ denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, ‘Evet bunların ikisi de meyve’ deyin. Daha fazla açıklama yapmayın. Örnek kelime çiftlerine ilişkin alıştırmaların ardından, ‘Şimdi bana tren ve bisiklet arasındaki benzerliği söyleyin’ denir. Bu maddeye verilen yanıtın ardından, ‘Şimdi bana cetvel ile saat arasındaki benzerliği söyleyin’ denir. Hiçbir ilave yönerge, açıklama veya ipucu verilmez.

*Puanlama:* Örnek kelime çifti (alıştırma maddesi) puanlanmaz. Sadece son iki madde puanlanır. Her bir madde çiftine verilen doğru yanıt için 1 puan verilir.

İzleyen yanıtlar doğru kabul edilir.

tren- bisiklet: ulaşım aracı, seyahat edilir, her ikisine de binilip gezilir.

cetvel- saat: ölçü araçları, ölçmek için kullanılır.

İzleyen yanıtlar doğru kabul edilmez.

tren- bisiklet: tekerlekleri var.

cetvel- saat: her ikisinde de sayılar var, sayıları vardır.

### 10-Gecikmeli hatırlama

*Uygulama:* Testör izleyen yönergeyi verir. ‘Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin’. Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret (x) koyun.

*Puanlama:* Hiçbir ipucu olmaksızın doğru söylenen her bir kelime için 1 puan verin.

*Dipnot:* Gecikmeli hatırlama uygulamasının ardından, katılımcının hatırlayamadığı her bir kelime için verilecek ipuçları ile katılımcı teşvik edilir. Eğer katılımcı verilen kategori ve/veya çoktan seçmeli ipuçlarının yardımı ile kelimeyi hatırlarsa, ilgili alana işaret (x) konur. Ancak ipucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan vermeyin. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve testöre bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlayamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

### 11-Yönelim

*Uygulama:* Testör izleyen yönergeyi verir. ‘Bana bugünün tarihini söyleyin.’ Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak ‘Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin’ denir. Ardından, ‘Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin’ denir.

*Puanlama:* Doğru her bir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan vermeyin.

**Toplam Puan:** Testten alınabilecek en yüksek puan 30’dur. Toplam puanın 21 ve üzerinde olması katılımcının normal sınırlar içinde olduğunu gösterir.

2016 yılında Jukka Puustinen ve arkadaşları tarafından Finlandiya’da, 52 artroplasti bekleyen hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların preoperatif ve postoperatif üç ay sonra bilişsel fonksiyonları belirlenmiştir. Bu çalışmada MoCa testi, MMT, Mini- Cog test ve saat çizme testi uygulanmıştır ve testler kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Preoperatif ve postoperatif karşılaştırmada bilişsel fonksiyonlarda anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Ancak preoperatif düşük skorlara sahip bireylerin hastanede kalma, tedavi sonrası izleminde uzamalar ve beş yıllık sağkalımda eğitimin belirleyici faktör olduğu anlaşılmıştır (64).

2016’da Yanyu He ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı bir çalışma ise; orta ve ağır OUAS’lı hastalardaki oksidatif stresle ilintili hafif bilişsel bozulmayla ilgili testler ve biyobelirteçleri karşılaştırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya 119 orta veya ağır OUAS’lı hasta alınmıştır. MoCa testi ve serumda iskemik modifiye albümin (IMA), malondialdehit ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) çalışılmıştır. MoCa testi 26 ve üzerinde puandaki hastalar normal grupta kabul edilmiş. MoCa testi daha düşük olan

hastalar hafif bilişsel bozukluğu olan hastalar olarak tanımlanmış ve bu grupta daha yüksek AHI, daha düşük oksijen saturasyonu ve uykuda daha az REM uykusu düzeyi gözlenmiştir. Bakılan üç serum parametresi de bu hastalarda daha yüksek izlenmiştir. Çalışmada OUAS'lı hastalar MoCa testinde ya normal ya da hafif bilişsel bozukluk grubuna uygun puanlar almışlardır. Nörokognitif bozukluklar hastaya ilgili testler yapılmazsa atlanabilir. Bu nedenle makale erken bilişsel bozulmanın ve demansın önüne geçebilmek için ilgili testlerin yapılmasını önermektedir (32).

## 2.7 Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi (MCFSI)

MCFSI skoru daha çok Alzheimer hastalığının seyri boyunca takibini değerlendirmek için Alzheimer Hastalığı Ortak Çalışma Projesi kapsamında geliştirilmiştir. Hastaların bilişsel ve işlevsel durumları ile ilgili bilgileri yakalar (79). 14 sorudan oluşan kısa bir testtir. Kişilerin subjektif yanıtlarına göre puanlamalar yapılarak yaşanan hafıza zayıflığının ortaya çıkarılması amaçlanır. Hastaların kendilerindeki fonksiyon kayıplarını nasıl algıladıklarını bilemeyeceğimiz için subjektivite göstermektedir (8). Cevaplar “evet”, “hayır” ve “belki ya da bazen” şeklindedir. Maksimum 14 puan alınabilir. Puan düzeyi ile kognitif etkilenme ters ilişkiye sahiptir. 5 puan ve üzeri puan anormal kabul edilmektedir. Testteki soruların bir kısmı hastaların kendilerini bir yıl önceye göre kıyaslaması üzerinden sorulmaktadır.

Hastaların bir yıl önceye göre kendi hissettikleri hafıza kayıpları, soruları tekrar tekrar sorma meyili olup olmadığı, koyulan şeyleri bulamama sorunu, yazılı hatırlatıcıları kullanıp kullanmadığı, özel günleri hatırlamak için başkalarından yardım alıp almadığı, cümle tamamlamada ya da isim bulmada sorun yaşayıp yaşamadıkları, araba sürerken zorlanma olup olmadığı, bir yıl önceye göre kazanılan paranın yönetiminde sıkıntı çekip çekmedikleri, sosyal aktivitelere katılımının azalıp azalmadığı, bir yıl önceye göre iş performansında azalma olup olmadığı, bir yıl önceye göre haber, kitap ya da televizyon izlerken sıkıntı yaşayıp yaşamadıkları, başka bir şehre gittiklerinde kaybolup kaybolmadıkları, ev aletlerini kullanmakta zorluk çekip çekmedikleri sorgulanmaktadır.

2014'te yayınlanan Brett C. Bade ve arkadaşlarının OUAS'lı 61 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bilişsel işlev için bir tarama aracı üzerinde CPAP tedavisi ve risk faktörlerinin etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmada OUAS'lı hastalar CPAP uyumlu ve CPAP uyumsuz iki gruba ayrılmışlardır. Kısa ve kolay bir test olması nedeniyle MCFSI kullanılmıştır. CPAP uyumlu son üç ay içerisinde ardışık 30 günlük bir dönemde gecede dört saat ve fazla CPAP takmak, yani gece uykunun en az % 70'inde CPAP kullanmak olarak tanımlanmıştır. Hastaya sorularak bu ayırım yapılmıştır. MCFSI skoru 5 ve üzeri anormal kabul edilmiştir. CPAP uyumlu hastaların % 84'ünde, CPAP uyumsuz grubun ise % 63'ünde MCFSI skoru normal düzeyde saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Afrikan-Amerikan olanlarda CPAP uyumsuzluğu daha yüksek saptanırken, kadın cinsiyet ve sigara içimi

anormal MCFSI skorlarıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma OUAS'lı hastalarda MCFSI skorunu kullanan ilk çalışma değeri taşımaktadır. Çalışma hafıza kaybında, hafif kognitif bozuklukta erken belirtilerin ortaya çıkması için MCFSI skorlama testini kullanmayı önermektedir (8).

2017'de yayımlanan Güzel A. ve arkadaşlarının 47 ağır OUAS ve 37 sağlıklı kontrol grubunda MCFSI skorlaması, Epworth uykululuk anketi uygulanmış ve Kulak Burun Boğaz birimi tarafından kritik titreşim frekansı ölçülmüştür. MCFSI puanları OUAS'lı grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak 5 ve üzeri puan anormal değer olarak alındığında hastaların %40,4'ünün (n=19) anormal MCSFI puanları aldıkları görülmüştür (30).

Bu çalışmada OUAS'lı hastalarda nörokognitif hasar meydana gelmesinden dolayı umut verici bir belirteç olabileceği için serum GFAP düzeyi değişimini CPAP kullanımı ile değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca bu hastalarda CPAP kullanımıyla hastalardaki nörokognitif fonksiyon kaybının bir kısmının geri dönebileceğini göstermeyi hedefledik.



### 3- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Nisan 2016-Temmuz 2017 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (OMÜTF) Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uyku Ünitesine başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Prospektif bir çalışmadır. Çalışma öncesinde B.30.2.ODM.0.20.08/96-286 sayı numaralı OMÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Ek 1).

Polikliniğimize başvuran uyku bozukluğu şikayeti olan hastalara öykü, fizik muayene, kanda hemogram, rutin biyokimya, lipit paneli, TSH parametreleri, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, EKG uygulandı. Sonuçları değerlendirilerek polisomnografi yapılacak hastalar seçildi. OUAS tanısı tüm gece polisomnografik inceleme ile belirlendi. Tüm hastalar Kulak Burun Boğaz birimi konsultasyonu ile üst hava yolu patolojileri açısından değerlendirildi. Sonuçlara göre AHİ 15'in üzerinde olanlar yani orta ve ağır OUAS'lı hastalar bir gece daha uyku ünitemize yatırılarak CPAP titrasyonu yapıldı.

Çalışmaya 18-65 yaş arasında kadın/erkek, yeni tanı OUAS veya tedavisiz OUAS'lı olan, AHİ>15 olan, tedavide CPAP uygulanan, serebrovasküler, Alzheimer, Parkinson, Kronik pulmoner, ağır kardiyovasküler, psikiyatrik, vb. ek hastalıkları olmayan veya antipsikotik, antidepresan ilaç kullanmayan, ilaç/madde bağımlılığı olmayan 31 hasta dahil edildi.

Hastalara CPAP cihazı anlatılırken ve reçete edilirken yaklaşık 40 dk süren bir görüşme yapıldı. Bu görüşme esnasında nörokognitif fonksiyon değerlendirmesinde Standardize MMT, MCFSI skorlaması, MoCa testi uygulandı. Bir biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Santrifüj edilerek serumu -80 derecede saklandı. Tedaviye uyumun tanımı hastalara anlatıldı. Hastalar CPAP tedavisi ile yaklaşık üç ay prospektif olarak izlendi. Tedavi öncesi ve üç aylık tedavi sonrası olarak her bir hastaya iki izlem yapıldı. İkinci kontrolde yine aynı testler uygulanıp bir tüp kan örneği alındı. Üç aylık CPAP tedavisi sonrasında hastalar tedaviye uyumlu ve tedaviye uyumsuz olarak iki grup olarak değerlendirildi. Tedaviye uyum; günde en az dört saat ve haftada en az beş gün CPAP kullanımını olarak kabul edildi. Bunun dışındakiler tedaviye uyumsuz hastalar olarak değerlendirildi.

Hedef hasta sayısına ulaşıldıktan sonra GFAP ELİSA kiti ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda kit kullanım kılavuzuna göre tedavi öncesi ve üç aylık CPAP tedavi sonrasında serumlar çalışıldı. Değerleri 0,30 ile 20 ng/mL arasında olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS 15,0 programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tamamlayıcı analizler normal

dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak (\*ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak) verildi. Tedavi öncesi ve üç aylık tedavi sonrası değerlerinin normal dağılım göstermediği belirlendiğinden bu parametreler Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. P- değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.



## 4- BULGULAR

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları uykü kliniğinde tanı alan ve tedavi verilen 31 orta ve ağır OUAS'lı hastanın verileri analiz edildi.

Çalışma için 35 hasta muayene edildi. Hastalardan ikisi cihazını hiç kullanmaması ve takibe gelmeyi reddetmesi ile çalışmaya alınmadı. İki hasta ise kan tahlilinde biyokimya parametresi olan serum GFAP düzey standart aralığının dışında bir sonuç elde edildiği için çalışmadan çıkarıldı. Toplam 31 hastanın verileri analiz edildi.

### 4.1.Araştırmaya katılan hastaların tüm verilerinin genel değerlendirilmesi

**Tablo 3.** Araştırmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri

<i>Özellikler</i>		
<b>Yaş</b>	48,3 (± 10,4)*	47,0 (22,0- 65,0) ^
<b>Cinsiyet</b>		
<b>Kadın</b>	n=7	%22,6 #
<b>Erkek</b>	n=24	%77,4 #
<b>BMI (kg/m2)</b>	34,8 (±5,2)*	33,7 (26,6- 52,2) ^
<b>Sigara</b>		
<b>Hiç içmemiş</b>	n=9	%29
<b>İçip bırakmış</b>	n=8	%25,8
<b>Halen içiyor</b>	n=14	%45,2
<b>Eğitim durumu</b>		
<b>Okuryazar değil</b>	n=3	%9,7
<b>İlkokul mezunu</b>	n=7	%22,6
<b>Ortaokul mezunu</b>	n=3	%9,7
<b>Lise mezunu</b>	n=6	%19,4
<b>Üniversite mezunu</b>	n=12	%38,7

^ortanca (min-max)değerleri verilmiştir.

\*ortalama± standart sapma şeklinde verilmiştir.

# n=hasta sayısı ve %:frekans şeklinde verilmiştir.

**Tablo 4.** Araştırmaya katılan bireylerin diğer verileri

<b>Polisomnografik veriler</b>		
<b>AHI</b>	35,0 (16,0 – 108,0) ^	
<b>Arousal İndeksi</b>	5,2 (0,2- 37,6) ^	
<b>Uyku etkinliği (%)</b>	89,3 ( 54,8 – 100,0) ^	
<b>Total uyku süresi (dk)</b>	508,9 (393,0 - 568,8) ^	
<b>Ortalama desaturasyon indeksi(ODİ)</b>	47,7 (14,4 - 119,5) ^	
<b>Ortalama saturasyon (%)</b>	93,8 (85,0 - 96,0) ^	
<b>Minimum desaturasyon (%)</b>	76,0 (60,0 - 86,0) ^	
<b>Desaturasyon süresi (dk)</b>	37,8 (1,4 - 177,8) ^	
<b>OUAS Derecesi</b>		
<b>Orta OUAS (AHI:16-30)</b>	n=11	%35,4 #
<b>Ağır OUAS (AHI&gt;30)</b>	n=20	%64,6 #
<b>Nörokognitif fonksiyon ölçen anketler</b>		
<b>MMT puanı”</b>	22,7 (± 4,4)*	23,0 (10,0 – 29,0) ^
<b>MoCa test puanı””</b>	19,8 (± 5,5)*	20,0 (8,0 – 30,0) ^
<b>MCFSI test puanı”””</b>	7,5 (± 4,5)*	7,0 (0,0 – 24,0) ^
<b>Laboratuvar</b>		
<b>GFAP (ng/mL)</b>	8,1 (± 5,7)*	6,9 (0,3 – 20,1) ^
<b>Hb (g/dL)</b>	14,6 (± 1,7)*	15,1 (11,5 – 17,3) ^
<b>Htc (%)</b>	44,3 (± 4,6)*	45,6 ( 34,4 – 51,0) ^
<b>MPV (fL)</b>	8,1 (± 0,9)*	8,1 (6,6 – 10,5) ^
<b>CPAP kullanım</b>		
<b>Düzenli</b>	n=22	%71,0 #
<b>Düzensiz</b>	n=9	%29,0#

^ortanca (min-max)değerleri verilmiştir.

\*ortalama± standart sapma şeklinde verilmiştir.

# n=hasta sayısı ve %:frekans şeklinde verilmiştir

” Mini Mental Test

””” Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

”””” Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

Çalışmaya 31 hasta alındı. Hastanın %22,6’sı (n=7) kadın, %77,4’ü (n=24) erkek cinsiyette idi (Tablo 3). Hastaların yaş ortalaması 48,3±10,4 idi (Tablo 3). Hastaların % 35,5’u (n=11) orta OUAS, %64,5’u ağır OUAS (n=20) idi. Orta OUAS’lıların hepsi erkek, ağır OUAS’lılardan %’22,6’sı (n=7) kadın, %42’si (n=13) erkekti (Tablo 5).

**Tablo 5.** Araştırmaya katılan bireylerin OUAS derecelerinin cinsiyete göre dağılımı

	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Orta OUAS (AHİ:16-30)</b>	11	35,4	0	0	11	35,4
<b>Ağır OUAS (AHİ&gt;30)</b>	13	42	7	22,6	20	64,6
<b>Toplam</b>	24	77,4	7	22,6	31	100

Orta OUAS'lıların yaş ortalaması  $47,8 \pm 13,4$  iken ortanca değeri 52 (22-64) idi. Ağır OUAS'lıların ortalama yaş değeri  $48,6 \pm 8,7$  iken ortanca değeri 47 (36-65) idi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Araştırmaya katılan bireylerin OUAS derecelerine göre yaş dağılımı

OUAS Derecesi	Hastanın Yaşı	
	Ortalama ( $\pm$ Std. sapma)	Medyan (Minimum-Maksimum)
<b>Orta OUAS</b>	$47,8 \pm 13,4$	52 (22-64)
<b>Ağır OUAS</b>	$48,6 \pm 8,7$	47 (36-65)

Hastaların 9 tanesi hiç sigara içmemiş, 8 tanesi içip bırakmış ve 14 tanesi halen içmekteydi (Tablo 3).

Hastaların hepsinin kilosu normalden fazlaydı. BMI ortalaması  $35,8 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> idi. Ortanca değeri 33,7 kg/m<sup>2</sup>, minimum değer 26,6 kg/m<sup>2</sup>, maksimum değer 52,2 kg/m<sup>2</sup> idi (Tablo 3).

Hastaların 3 tanesi okuma-yazma bilmiyordu, 7 tanesi ilkökul mezunu, 3 tanesi ortaokul mezunu, 6 tanesi lise mezunu ve 12 tanesi üniversite mezunuydu (Tablo 3).

Hastaların polisomnografi verileri değerlendirildiğinde Apne-Hipopne İndeksi ortalaması  $41,5 \pm 21,2$  idi. Ortanca değer 35,0 (Min:16,0 – Max:108,0)'di. Hastaların arousal indeksi ortanca değeri 5,2 idi. Uyku etkinliği ortanca değeri % 89,3 idi. Total uyku süresi ortanca değeri 508,9 dk idi. ODİ ortanca değeri 47,7 saptandı. Hastaların ortalama saturasyonu ortanca olarak % 93,8'di. Hastaların minimum desaturasyon değeri ortanca %76, desature kalma süreleri ortanca değeri 37,8 dk idi (Tablo 4).

Hastalar tam kan sayımı ve serum GFAP değeri açısından değerlendirildi. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 14,6 g/dL, hematokrit yüzdesi ortalama %44,3, MPV değeri ortalama 8,1 fL, GFAP değeri ortalama 8,1 ng/mL saptanmıştır (Tablo 4).

Hastaların %29'unda (n=9) tedaviye, yani CPAP kullanımına uyumsuzluk mevcuttu. Geri kalan %71'i (n=22) CPAP tedavisini düzenli kullanmakta idi (Tablo 4, 7). Düzensiz kullananların %22,2'si (n=2) kadın, %77,8'i (n=7) erkekti. Düzenli kullananların %22,7'si (n=5) kadın, %77,2'si (n=17) erkekti. Düzenli kullananların yaş ortalaması  $49,6 \pm 11,2$ , düzensiz kullananların  $45,1 \pm 7,7$  idi (Tablo 8).

**Tablo 7.** Araştırmaya katılan bireylerin CPAP uyumu durumu

	Sayı	(%)*
<b>CPAP Uyumu ( n= 31)</b>		
Düzensiz kullanmış	9	29,0
Düzenli kullanmış	22	71,0

\* yüzde olarak verilmiştir

**Tablo 8.** Araştırmaya katılan bireylerin CPAP uyumuna göre yaş dağılımı

	Ortalama $\pm$ st sapma	Ortanca (min – max)
Düzenli CPAP kullanan	$49,6 \pm 11,2$	48,5 (22,0 – 65,0)
Düzensiz CPAP kullanan	$45,1 \pm 7,7$	45,0 (32,0 – 53,0)

Araştırmaya katılan bireylerin OUAS derecelerine ve CPAP tedavisini düzenli kullanıp kullanmadıklarına beraber bakıldı. 8 orta OUAS'lı ve 14 ağır OUAS'lı hasta düzenli CPAP tedavisi alıyordu. 3 orta OUAS'lı ve 6 ağır OUAS'lı hasta düzensiz CPAP tedavisi kullanıyordu (Tablo 9 ).

**Tablo 9.** Araştırmaya katılan orta ve ağır OUAS'lı hastaların CPAP kullanım durumu

	Orta OUAS		Ağır OUAS		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Düzenli CPAP kullanan	8	25,8	14	45,2	22	71
Düzensiz CPAP kullanan	3	9,6	6	19,4	9	29
<b>Toplam</b>	11	35,4	20	64,6	31	100

Hastaların tedavi öncesi ilk kontrollerinde ortalama MMT puanı  $22,7 (\pm 4,4)$  idi. Hastaların ortalama MoCa test puanları ise daha düşük  $19,8 (\pm 5,5)$  saptandı. MCFSI test puanları ise ortalama  $7,5 (\pm 4,5)$  saptandı. Serum GFAP düzeyleri ise  $8,1 (\pm 5,7)$  ng/mL idi (Tablo 10).

Hastaların 3 aylık CPAP tedavi sonrasında ikinci kontrollerinde ortalama MMT puanı 23,5 ( $\pm$  4,2) idi. Ortalama MoCa test puanları ise 21,4 ( $\pm$  5,4) saptandı. MCFSI test puanları ise ortalama 6,2 ( $\pm$  4,7) saptandı. Serum GFAP düzeyleri ise 6,3 ( $\pm$ 5,1) ng/mL idi (Tablo 10).

**Tablo 10.** Araştırmaya katılan bireylerin tedavi öncesi ve 3 aylık CPAP tedavisi sonrası nörokognitif fonksiyon ölçen testlerin ve serum GFAP düzeyinin değerleri

	Tedavi Öncesi		3 Aylık CPAP Tedavisi Sonrası	
	Ortalama ( $\pm$ Std. sapma)	Medyan (Minimum-Maksimum)	Ortalama ( $\pm$ Std. sapma)	Medyan (Minimum-Maksimum)
<b>MMT*</b>	22,7 ( $\pm$ 4,4)	23,0 (10,0 – 29,0)	23,5 ( $\pm$ 4,2)	24,0 (9,0 – 30,0)
<b>MoCa** Test</b>	19,8 ( $\pm$ 5,5)	20,0 (8,0 – 30,0)	21,4 ( $\pm$ 5,4)	22,0 (7,0 – 30,0)
<b>MCFSI*** Test</b>	7,5 ( $\pm$ 4,5)	7,0 (0,0 – 24,0)	6,2 ( $\pm$ 4,7)	5,5 (0,0 – 26,0)
<b>GFAP**** düzeyi (ng/mL)</b>	8,1 ( $\pm$ 5,7)	6,9 (0,3 – 20,1)	6,3 ( $\pm$ 5,1)	4,1 (0,5 – 16,6)

\*Mini Mental Test

\*\*Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

\*\*\*Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

\*\*\*\*Glial Fibriller Asidik Protein

#### 4.2.OUAS derecelerine göre tüm verilerin genel değerlendirilmesi

Hastalar orta OUAS ve ağır OUAS şeklinde iki gruba ayrıldıklarında genel verilere tekrar bakıldı.

Orta OUAS'lı hastaların yaş ortancası 52, ağır OUAS'luların 47 idi. Orta OUAS'lılarda hiç kadın yoktu, 11 erkek birey vardı. Ağır OUAS'luların 7'si kadın 13'ü erkek bireydi. Hastaların vücut kitle indeksi ortanca değeri orta ve ağır OUAS'lı hastalarda sırasıyla 33,5 kg/m<sup>2</sup> ve 34,2 kg/m<sup>2</sup> saptandı. Orta OUAS'luların 2 tanesi hiç sigara içmemiş, 2 tanesi içip bırakmış, 7 tanesi halen içiyordu. Ağır OUAS'luların 7 tanesi hiç sigara içmemiş, 6 tanesi içip bırakmış, 7 tanesi de halen içiyordu. Orta OUAS'luların 1 tanesi ilkokul, 4 tanesi lise, 6 tanesi üniversite mezunuydu. Ağır OUAS'luların 3 tanesi okuryazar değildi, 6 tanesi ilkokul, 3 tanesi ortaokul,3 tanesi lise, 5 tanesi üniversite mezunuydu (Tablo 11).

Polisomnografide arousal indeksleri ağır OUAS'lı hastalarda beklenildiği üzere daha yüksek saptandı. Sırasıyla orta ve ağır OUAS'lı hastaların arousal indeksleri ortanca (min- max) değeri 4,6 (0,2- 14,9) ve 5,9 (0,5-37,6) idi. Uyku etkinlikleri

sirasıyla % 88,5 ve % 91,8 saptandı. Total uyku süreleri ortanca değeri sırasıyla 486 dk ve 513 dk idi. Ortalama desaturasyon indeksleri (ODİ) orta OUAS'lı grupta ağır OUAS'lı gruba göre daha azdı. Sırasıyla ortanca değer orta ve ağır OUAS'ta ODİ 31 ve 56,5 saptandı. Hastaların ortalama saturasyon değerleri % 93,9 ve % 93,4 ile benzerdi. Orta OUAS'lılarda minimum desaturasyon ortanca değeri % 70 iken ağır OUAS'lı hastalarda % 65 saptandı. Desaturasyon süreleri orta OUAS'lı hasta grubunda ağır OUAS'lı gruba göre daha düşüktü. Orta OUAS'lı hastalarda ortanca değeri 16,7 dk ve ağır OUAS'lı hastalarda 40,8 dk olarak saptandı (Tablo 11).

Yapılan nörokognitif testlerde orta OUAS'lı hastaların puanları genel olarak ağır OUAS'lı gruba göre daha iyi izlendi. Orta ve ağır OUAS'lı hastalarda MMT puanı ortanca değeri sırasıyla 24 ve 22 puan olarak saptandı. Orta ve ağır OUAS'lı hastalarda MoCa test puanı ortanca değeri sırasıyla 20 ve 18,5 puan olarak saptandı. Orta ve ağır OUAS'lı hastalarda MCFSI test puanı ortanca değeri sırasıyla 8 ve 7 puan olarak saptandı (Tablo 11).

Orta OUAS'lılarda serum GFAP düzeyi tedavi öncesi ortanca değeri 5,7 iken ağır OUAS'lı hastalarda 8,1 ng/mL idi. Hemoglobin düzeyi iki grupta da benzerdi, ortanca değerleri 15 g/dL idi. Hematokrit değeri iki grupta benzerdi, ortanca değerleri %45,6 ve %45,3 idi. MPV değeri iki grupta benzerdi, ortanca değerleri 8 ve 8,2 fL idi (Tablo 11).



**Tablo 11.** Araştırmaya katılan orta ve ağır OUAS'lı hastaların verileri

	<i>Orta Ouas</i>		<i>Ağır Ouas</i>	
<b>Yaş</b>	52 (22-64)*		47 (36-65)*	
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	n=0	%0 #	n=7	%22,6 #
<b>Erkek</b>	n=11	%35,4 #	n=13	%42 #
<b>BMI (kg/m2)</b>	33,5 (27,1-39,8)*		34,2 (26,6-52,5)*	
<b>Sigara</b>				
<b>Hiç içmemiş</b>	n=2	% 6,4 #	n=7	% 22,6 #
<b>İçip bırakmış</b>	n=2	% 6,4 #	n=6	% 19,4 #
<b>Halen içiyor</b>	n=7	% 22,6 #	n=7	% 22,6 #
<b>Eğitim Durumu</b>				
<b>Okuryazar değil</b>	n=0	% 0 #	n=3	% 9,6 #
<b>İlkokul mezunu</b>	n=1	% 3,2 #	n=6	% 19,4 #
<b>Ortaokul mezunu</b>	n=0	% 0 #	n=3	% 9,6 #
<b>Lise mezunu</b>	n=4	% 12,9 #	n=3	% 9,6 #
<b>Üniversite mezunu</b>	n=6	% 19,4 #	n=5	% 16,1 #
<b>Polisomnografik veriler</b>				
<b>AHI</b>	24 (16-30)*		46,5 (32-108)*	
<b>Arousal İndeksi</b>	4,6 (0,2- 14,9)*		5,9 (0,5-37,6)*	
<b>Uyku Etkinliği (%)</b>	88,5 (59-100)*		91,8 (54,8-98,6)*	
<b>Total Uyku Süresi (dk)</b>	486,8 (423,2-550,2)*		513,6 (393-568,8)*	
<b>Ortalama Desaturasyon İndeksi (ODİ)</b>	31 (14,4-58,5)*		56,5 (39,2-119,5)*	
<b>Ortalama Saturasyon (%)</b>	93,9 (91-96)*		93,4 (85-95,2)*	
<b>Minimum Desaturasyon (%)</b>	80 (66-86)*		75 (60-85)*	
<b>Desaturasyon Süresi (dk)</b>	16,7 (1,4-94,4)*		40,8 (2,2-177,8)*	
<b>Nörokognitif fonksiyon ölçen anketler</b>				
<b>MMT* tedavi öncesi</b>	24,0 (18-28)*		22 (10-29)*	
<b>MoCa** tedavi öncesi</b>	20 (12-30)*		18,5 (8-30)*	
<b>MCFSI*** tedavi öncesi</b>	8 (2,5-11,5)*		7 (0-12,5)*	
<b>Laboratuvar</b>				
<b>GFAP**** tedavi öncesi (ng/mL)</b>	5,7 (1,5-20,1)*		8,1 (0,3-16,5)*	
<b>Hb (g/dL)</b>	15,1 (12-17,3)*		15 (11,5-16,8)*	
<b>Hematokrit (%)</b>	45,6 (38,6-51)*		45,3 (34,4-49,8)*	
<b>MPV (fL)</b>	8,0 (6,6-10,5)*		8,2 (6,7-10,4)*	

\*Ortanca (min-max) değer verilmiştir.

# n=hasta sayısı ve %:frekans şeklinde verilmiştir

\*Mini Mental Test

\*\*Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

\*\*\*Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

\*\*\*\*Glial Fibriller Asidik Protein

Hastalarda OUAS derecelerine göre serum GFAP düzeyi, MMT puanı, MoCa puanı, MCFSI puanının polisomnografik veriler ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisi belirlendi.

#### 4.2.1. Serum GFAP düzeyinin OUAS derecelerine göre verilerle ilişkisi

Orta ve ağır OUAS grubunda GFAP ile AHİ, arousal indeksi, uyku etkinliği, total uyku süresi, ODİ, ortalama saturasyon, minimum desaturasyon, desaturasyon süresi, Hb, Htc, MPV değerleri arasında ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

##### 4.2.1.1. Orta OUAS'lı hastalarda serum GFAP düzeyi

**Tablo 12.** Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi serum GFAP düzeyi ile ilişkili faktörler

	Serum GFAP <sup>***</sup> düzeyi	
	Korelasyon katsayısı	p
<b>Polisomnografik veriler</b>		
AHİ	0,383	0,246
Arousal İndeksi	-0,182	0,593
Uyku Etkinliği (%)	0,228	0,501
Total Uyku Süresi (dk)	-0,691	0,019*
ODİ <sup>**</sup>	0,364	0,272
Ortalama Saturasyon (%)	0,009	0,979
Minimum Desaturasyon (%)	0,068	0,841
Desaturasyon süresi (dk)	0,032	0,926
<b>Laboratuvar</b>		
Hb (g/dL)	0,670	0,024*
Hematokrit (%)	0,817	0,002**
MPV (fL)	-0,141	0,679

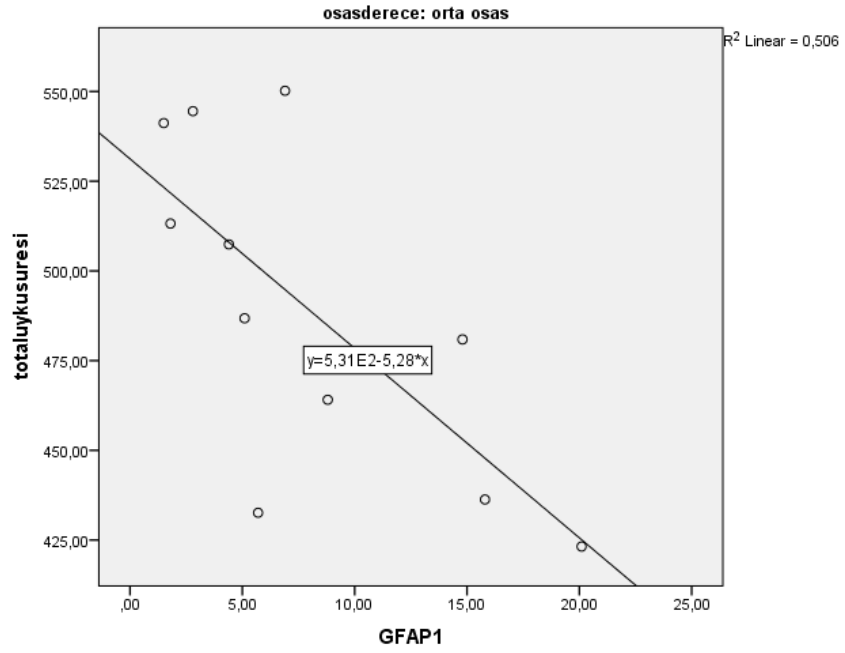
\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı

\*p<0,05 anlamlı

<sup>\*\*</sup>Ortalama Desaturasyon İndeksi

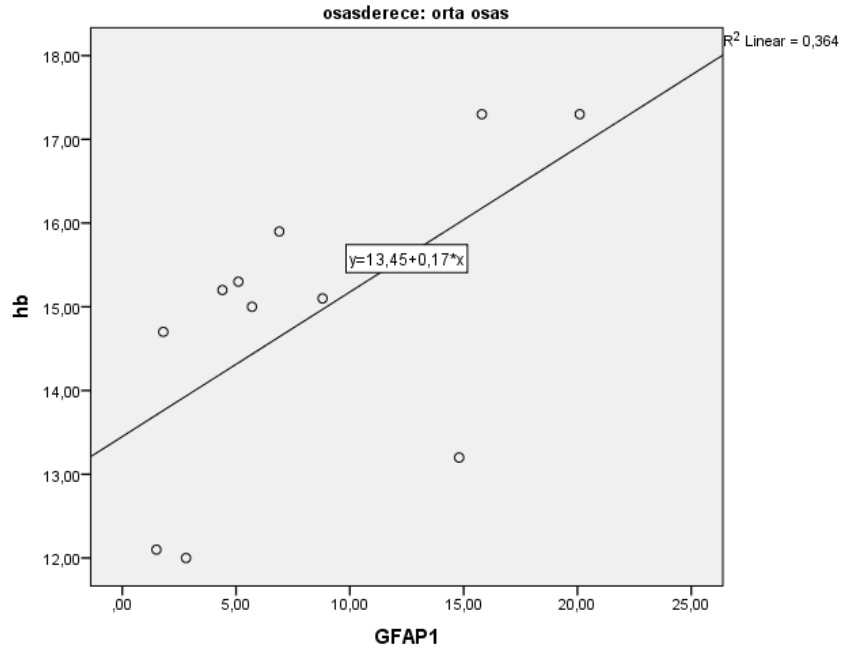
<sup>\*\*\*</sup>Glial Fibriller Asidik Protein

Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi yani birinci kontrolde serum GFAP düzeyi ile korelasyon analizi kullanılarak bakıldığında total uyku süresi arasında iyi derecede (r= -0,691) negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0,019). Uyku süresi arttıkça GFAP azalmakta, uyku süresi azaldıkça GFAP artmaktadır (Tablo 12, Şekil 2).

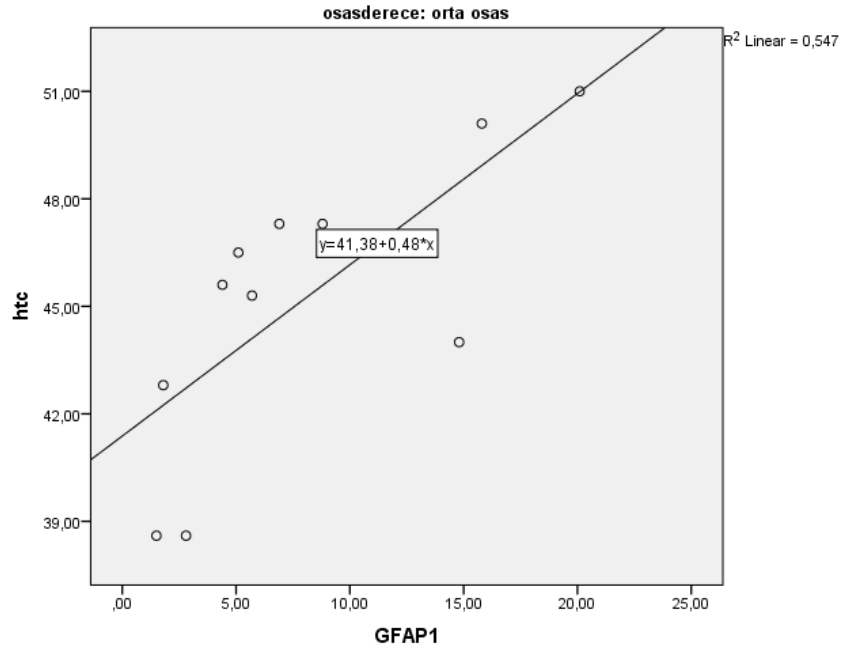


**Şekil 2.** Orta OUAS'lı hastalarda GFAP 1 ile total uyku süresi arasındaki ilişki

Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi serum GFAP düzeyi ile hemoglobin arasında iyi derecede ( $r= 0,670$ ) pozitif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0,024$ ). Hematokrit arasında mükemmel derecede ( $r= 0,817$ ) pozitif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0,002$ ). Hb ve Htc değerleri arttıkça serum GFAP düzeyi artmaktadır (Tablo 12, Şekil 3, Şekil 4).



**Şekil 3.** Orta OUAS'lı hastalarda serum GFAP 1 ile Hb arasındaki ilişki



**Şekil 4.** Orta OUAS'lı hastalarda serum GFAP 1 ile Htc arasındaki ilişki

Orta OUAS dereceli hastalarda serum GFAP tedavi öncesi 1. kontrol düzeyi total uyku süresi, Hb, Htc dışında araştırılan diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2.1.2. Ağır OUAS'lı hastalarda serum GFAP düzeyi

Ağır OUAS dereceli hastalarda ise mevcut parametrelerle serum GFAP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 13.** Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi serum GFAP düzeyi ile ilişkili faktörler

	Serum GFAP <sup>***</sup> düzeyi	
	Korelasyon katsayısı	p
<b>Polisomnografik veriler</b>		
AHI	0,038	0,875
Arousal İndeksi	-0,264	0,261
Uyku Etkinliği (%)	0,228	0,218
Total Uyku Süresi (dk)	0,190	0,428
ODI <sup>**</sup>	-0,269	0,251
Ortalama Saturasyon (%)	0,419	0,066
Minimum Desaturasyon (%)	0,126	0,596
Desaturasyon süresi (dk)	-0,120	0,613

\*\* $p < 0,01$  iyi derecede anlamlı

\* $p < 0,05$  anlamlı

<sup>\*</sup>Ortalama Desaturasyon İndeksi

<sup>\*\*</sup>Glial Fibriller Asidik Protein

#### 4.2.2. Mini Mental Test puanının OUAS derecelerine göre verilerle ilişkisi

##### 4.2.2.1. Orta OUAS'lı hastalarda Mini Mental Test puanı

Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi yani 1. kontrolde MMT puanı ile AHI, arousal indeksi, uyku etkinliği, total uyku süresi, ODI, ortalama saturasyon, minimum desaturasyon, desaturasyon süresi arasında ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

**Tablo 14.** Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT puanı ile ilişkili faktörler

	MMT <sup>***</sup> 1 puanı	
	Korelasyon katsayısı	p
<b>Polisomnografik veriler</b>		
AHI	-0,210	0,536
Arousal İndeksi	-0,143	0,676
Uyku Etkinliği (%)	-0,023	0,946
Total Uyku Süresi (dk)	-0,579	0,062
ODI <sup>**</sup>	-0,276	0,412
Ortalama Saturasyon (%)	0,487	0,128
Minimum Desaturasyon (%)	0,834	0,001**
Desaturasyon süresi (dk)	-0,636	0,035*

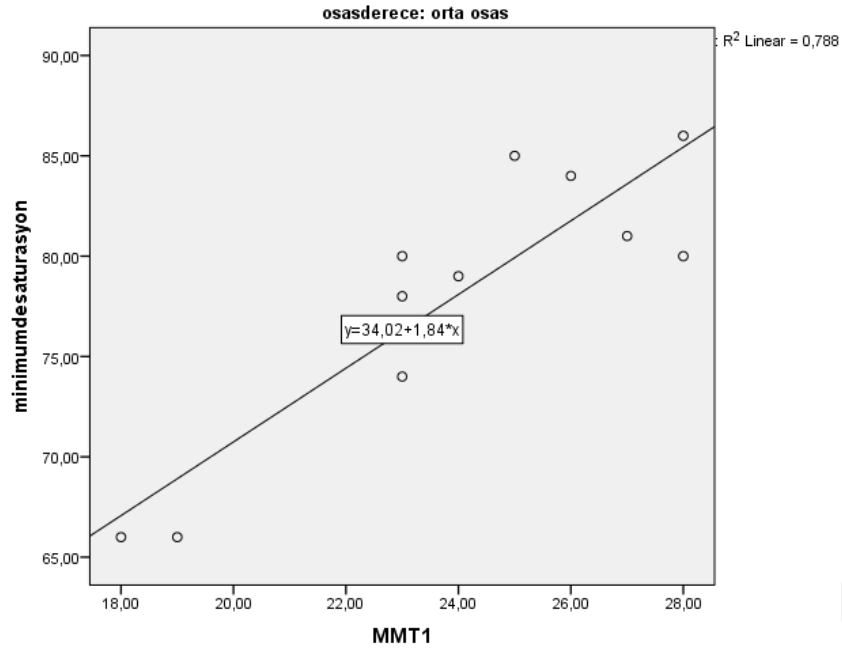
\*\* $p < 0,01$  iyi derecede anlamlı

\* $p < 0,05$  anlamlı

<sup>\*</sup>Ortalama Desaturasyon İndeksi

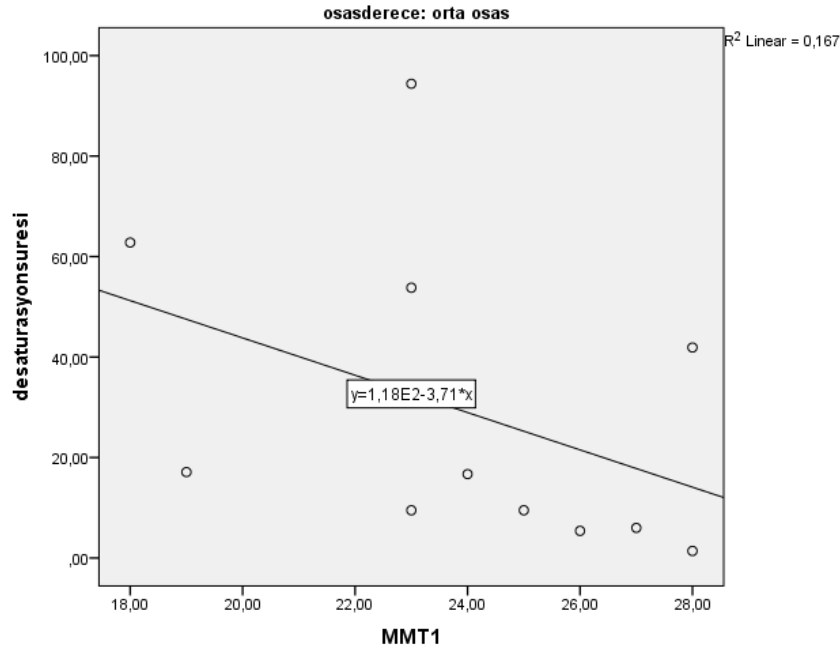
<sup>\*\*</sup>Mini Mental Test

Orta OUAS'lılarda tedavi öncesi MMT 1 puanı ile minimum desaturasyon arasında mükemmel derecede ( $r= 0,834$ ) pozitif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0,001$ ). Desaturasyonun minimum değeri düştükçe MMT puanı düşmektedir. Bu hastanın nörokognitif fonksiyonlardaki kaybını gösterir (Tablo 14, Şekil 5).



Şekil 5 . Orta OUAS'lı hastalarda MMT 1 ile minimum desaturasyon değeri arasındaki ilişki

Orta OUAS'lılarda tedavi öncesi MMT 1 puanı ile desaturasyon süresi arasında çok iyi derecede ( $r= -0,636$ ) negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0,035$ ). Hastanın desature kaldığı dönem arttıkça MMT'de puanlar düşmekte ve başarı azalmaktadır. Hastanın nörokognitif fonksiyonlardaki kaybını gösterir (Tablo 14, Şekil 6).



**Şekil 6.** Orta OUAS'lı hastalarda MMT 1 ile desaturasyon süresi arasındaki ilişki

Orta OUAS'lı hastalarda MMT 1 puanı minimum desaturasyon, desaturasyon süresi dışında araştırılan diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.2.2. Ağır OUAS'lı hastalarda Mini Mental Test puanı

Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT 1 puanı ile AHİ, arousal indeksi, uyku etkinliği, total uyku süresi, ODİ, ortalama saturasyon, minimum desaturasyon, desaturasyon süresi arasında ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

**Tablo 15.** Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT puanı ile ilişkili faktörler

	<b>MMT<sup>****</sup> 1 puanı</b>	
	<b>Korelasyon katsayısı</b>	<b>p</b>
<b>Polisomnografik veriler</b>		
<b>AHİ</b>	-0,499	0,025*
<b>Arousal İndeksi</b>	0,148	0,534
<b>Uyku Etkinliği (%)</b>	0,402	0,079
<b>Total Uyku Süresi (dk)</b>	-0,203	0,391
<b>ODİ<sup>***</sup></b>	-0,541	0,014*
<b>Ortalama Saturasyon (%)</b>	0,335	0,148
<b>Minimum Desaturasyon (%)</b>	0,421	0,065
<b>Desaturasyon süresi (dk)</b>	-0,344	0,138

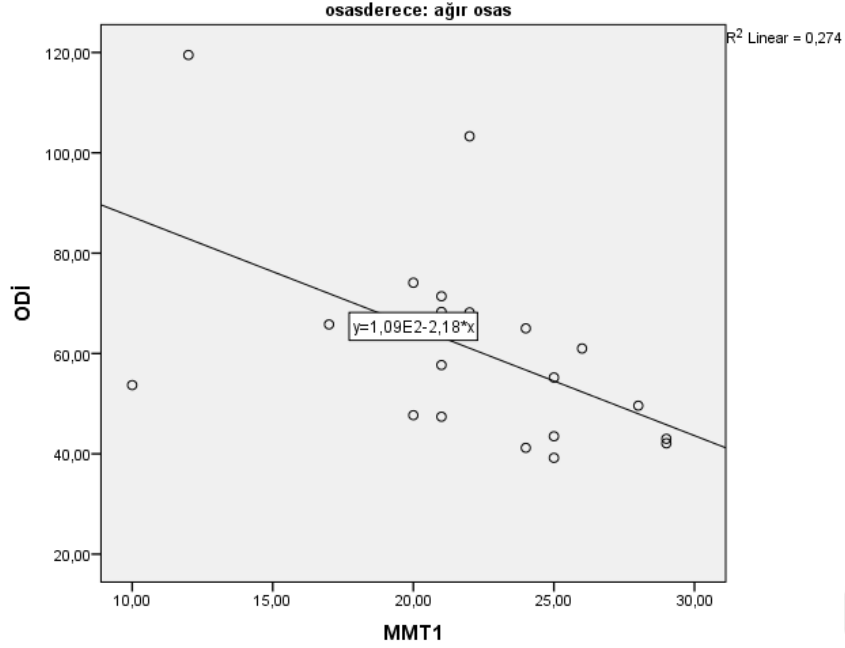
\*\* $p < 0,01$  iyi derecede anlamlı

\* $p < 0,05$  anlamlı

<sup>\*\*\*</sup>Ortalama Desaturasyon İndeksi

<sup>\*\*\*\*</sup>Mini Mental Test

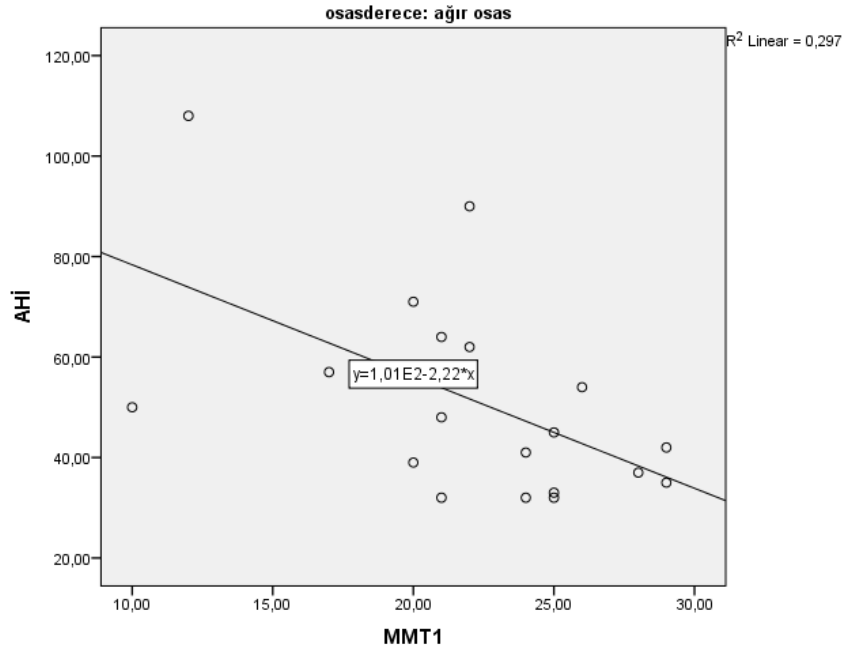
Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT 1 puanı ile ortalama desaturasyon indeksi (ODİ) arasında orta derecede ( $r=-0,541$ ) negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0,014$ ). Hastaların desaturasyon indeksleri arttıkça MMT puanları düşmektedir. Bu durum hastaların nörokognitif fonksiyon kaybını gösterir (Tablo 15, Şekil 7).



Şekil 7. Ağır OUAS'lı hastalarda MMT 1 ile ODİ arasındaki ilişki

Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT 1 puanı ile AHİ arasında orta derecede negatif korelasyon ( $r= -0,499$ ) bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0,025$ ). AHİ arttıkça hastanın OUAS derecesi artmaktadır. Hastanın uykuda yaşadığı solunum durması veya azalması ile buna bağlı organ perfüzyon hasarı olmaktadır. AHİ arttıkça hastaların MMT'de gösterdiği başarı azalır ve puanı azalmaktadır. Bu durum nörokognitif fonksiyon kaybını gösterir (Tablo 15, Şekil 8).





**Şekil 8.** Ağır OUAS'lı hastalarda MMT 1 ile AHİ arasındaki ilişki

Ağır OUAS dereceli hastalarda MMT 1 puanı ODİ ve AHİ dışında araştırılan diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. ( $p > 0,05$ ) (Tablo 15).

### 4.2.3. MoCa test puanının OUAS derecelerine göre verilerle ilişkisi

#### 4.2.3.1. Orta OUAS'lı hastalarda MoCa test puanı

Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi yani 1. kontrolde uygulanan MoCa testi puanı ile AHİ, arousal indeksi, uyku etkinliği, total uyku süresi, ODİ, ortalama saturasyon, minimum desaturasyon, desaturasyon süresi arasında ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

**Tablo 16.** Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa test puanı ile ilişkili faktörler

	MoCa <sup>***</sup> 1 puanı	
	Korelasyon katsayısı	p
<b>Polisomnografik veriler</b>		
AHI	0,220	0,516
Arousal İndeksi	-0,023	0,946
Uyku Etkinliği (%)	0,383	0,244
Total Uyku Süresi (dk)	-0,576	0,064
ODI <sup>***</sup>	0,304	0,363
Ortalama Saturasyon (%)	-0,009	0,979
Minimum Desaturasyon (%)	0,475	0,140
Desaturasyon süresi (dk)	-0,289	0,389

\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı

\*p<0,05 anlamlı

<sup>o</sup>Ortalama Desaturasyon İndeksi

<sup>\*\*\*</sup>Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi uygulanan MoCa 1 puanı ile araştırılan parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05).

#### 4.2.3.2. Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa test puanı

Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi 1. kontrol MoCa testi puanı ile AHI, arousal indeksi, uyku etkinliği, total uyku süresi, ODI, ortalama saturasyon, minimum desaturasyon, desaturasyon süresi arasında ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

**Tablo 17.** Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa test puanı ile ilişkili faktörler

	MoCa <sup>***</sup> 1 puanı	
	Korelasyon katsayısı	p
<b>Polisomnografik veriler</b>		
AHI	-0,501	0,025*
Arousal İndeksi	-0,023	0,923
Uyku Etkinliği (%)	0,399	0,081
Total Uyku Süresi (dk)	-0,040	0,867
ODI <sup>***</sup>	-0,649	0,002**
Ortalama Saturasyon (%)	0,447	0,04*
Minimum Desaturasyon (%)	0,567	0,009**
Desaturasyon süresi (dk)	-0,442	0,051

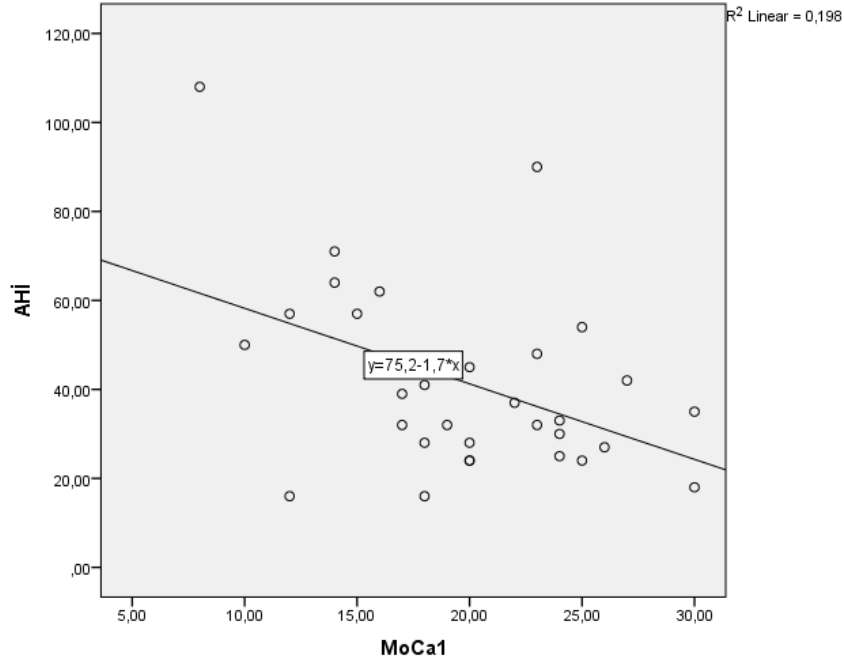
\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı

\*p<0,05 anlamlı

<sup>o</sup>Ortalama Desaturasyon İndeksi

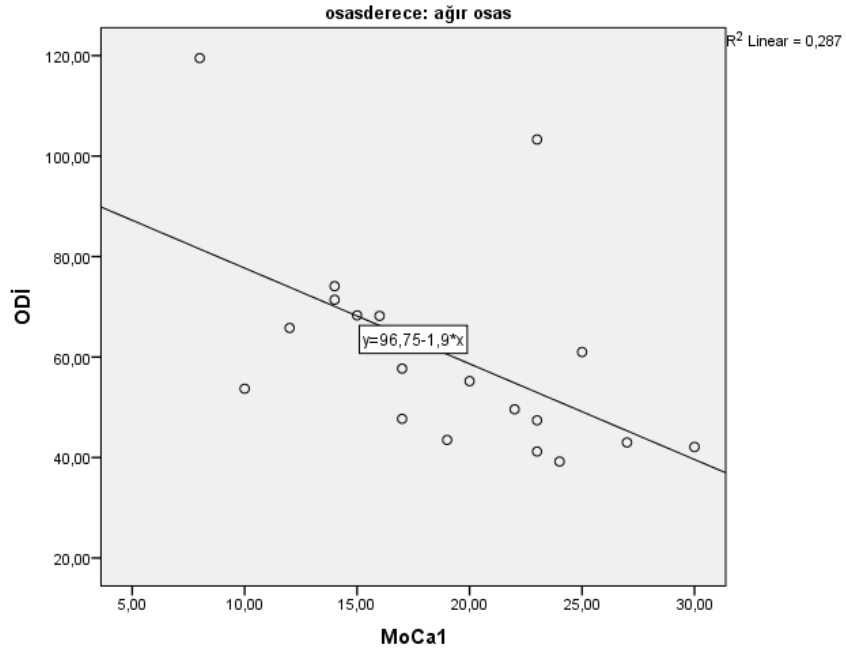
<sup>\*\*\*</sup>Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa testi 1 puanı ile AHİ değerleri arasında orta derecede ( $r = -0,501$ ) negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,025$ ). AHİ arttıkça hastanın OUAS derecesi artıp MoCa testinde gösterdiği başarı azalıp puanı azalmaktadır. Bu durum hastalardaki nörokognitif fonksiyon kaybını gösterir (Tablo 17, Şekil 9).



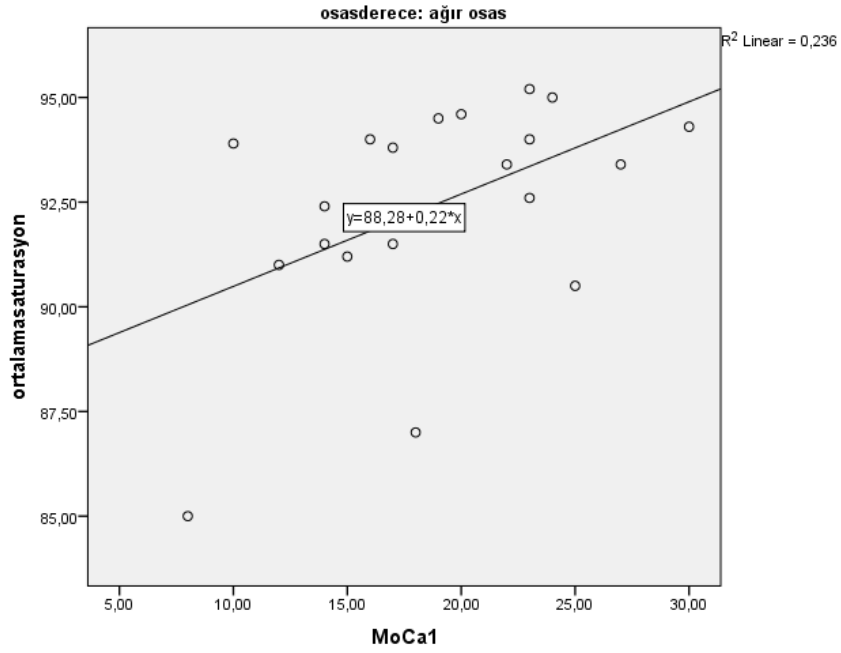
Şekil 9. Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa 1 puanı ile AHİ arasındaki ilişki

Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa testi 1 puanı ile ODİ değeri arasında iyi derecede ( $r = -0,649$ ) negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,002$ ). ODİ arttıkça hastaların MoCa testinde gösterdikleri başarı anlamlı olarak azalmaktadır. Bu durum hastalardaki nörokognitif fonksiyon kaybını gösterir (Tablo 17, Şekil 10).



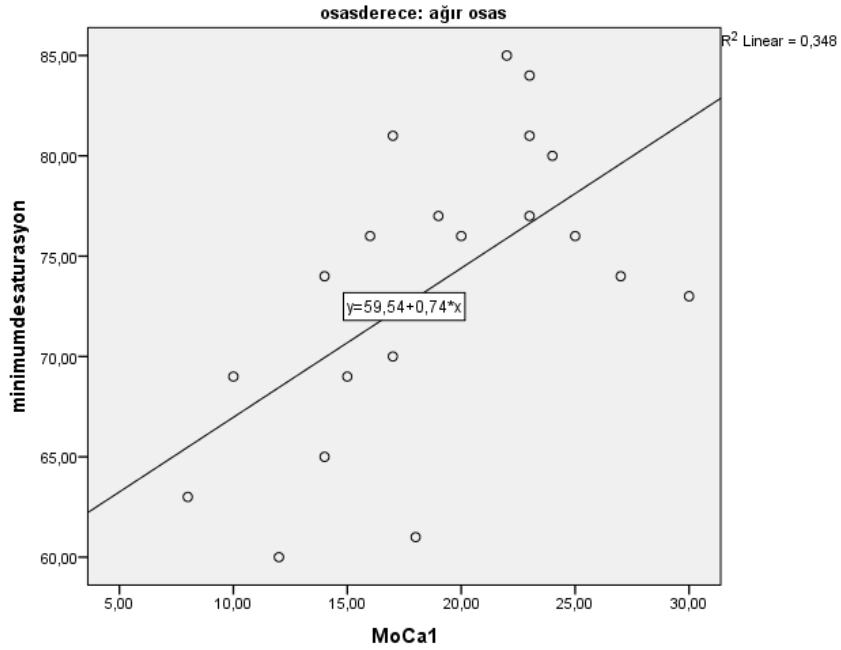
**Şekil 10.** Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa 1 puanı ile ODİ arasındaki ilişki

Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa testi 1 puanı ile ortalama saturasyon değeri arasında orta derecede ( $r=0,447$ ) pozitif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,04$ ) (Tablo 17, Şekil 11). Ortalama saturasyon arttıkça MoCa testinde gösterilen başarı artmaktadır. Tam tersi şekilde hastanın hipoksisi arttıkça nörokognitif fonksiyon kaybı artmaktadır.



Şekil 11. Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa 1 puanı ile ortalama saturasyon arasındaki ilişki

Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa testi 1 puanı ile minimum desaturasyon değeri arasında orta derecede ( $r=0,567$ ) pozitif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p=0,009$ ) (Tablo 17, Şekil 12). Düşük saturasyonlara maruz kalan hastalarda nörokognitif fonksiyon kaybı daha fazladır. Minimum desaturasyon değeri arttıkça MoCa puanı artmaktadır.



Şekil 12. Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa 1 puanı ile minimum desaturasyon arasındaki ilişki

Ağır OUAS dereceli hastalarda tedavi öncesi MoCa 1 puanı, ODİ, AHİ, ortalama saturasyon, minimum desaturasyon değerleri dışında araştırılan diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2.4. MCFSI test puanının OUAS derecelerine göre verilerle ilişkisi

##### 4.2.4.1. Orta OUAS'lı hastalarda MCFSI test puanı

Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi yani 1. kontrolde uygulanan MCFSI puanı ile AHİ, arousal indeksi, uyku etkinliği, total uyku süresi, ODİ, ortalama saturasyon, minimum desaturasyon, desaturasyon süresi arasında ilişki korelasyon analizi değerlendirildi.

**Tablo 18.** Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MCFSI test puanı ile ilişkili faktörler

	MCFSI <sup>***</sup> 1 puanı	
	Korelasyon katsayısı	p
<b>Polisomnografik veriler</b>		
AHİ	0,406	0,216
Arousal İndeksi	-0,046	0,893
Uyku Etkinliği (%)	-0,023	0,946
Total Uyku Süresi (dk)	0,276	0,412
ODİ <sup>**</sup>	0,561	0,073
Ortalama Saturasyon (%)	-0,772	0,005**
Minimum Desaturasyon (%)	-0,536	0,089
Desaturasyon süresi (dk)	0,585	0,059

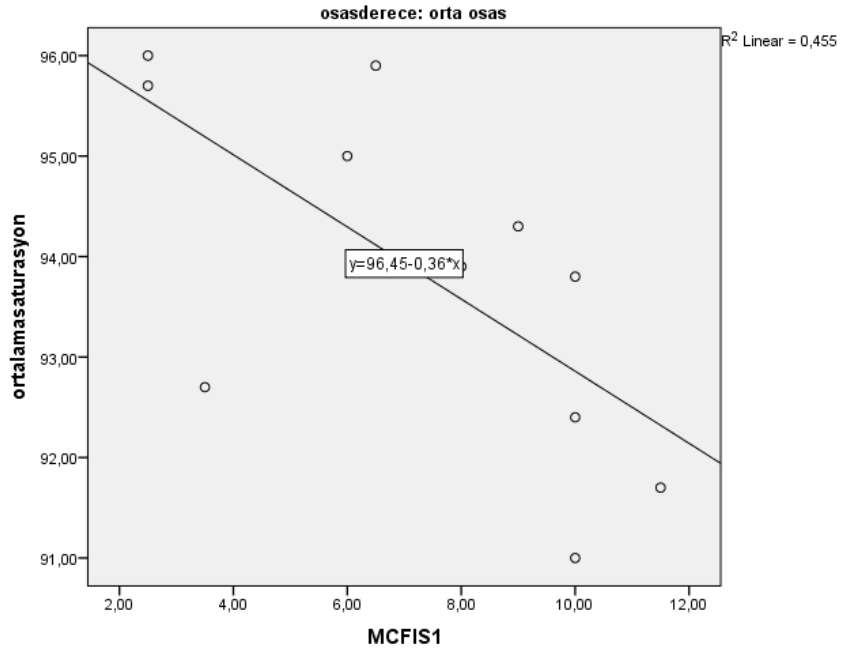
\*\* $p < 0,01$  iyi derecede anlamlı

\* $p < 0,05$  anlamlı

<sup>\*\*</sup>Ortalama Desaturasyon İndeksi

<sup>\*\*\*</sup>Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

Orta OUAS'lı hastada tedavi öncesi yani 1. kontrolde uygulanan MCFSI testi ile ortalama saturasyon arasında mkemmел derecede ( $r = -0,772$ ) negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,005$ ) (Tablo 18, şekil 13). Ortalama saturasyon arttıkça MCFSI testi puanı azalmaktadır. Bu hastanın iyilik halinin göstergesidir. Ortalama saturasyonu düştükçe nörokognitif fonksiyon kaybı artmaktadır.



**Şekil 13.** Orta OUAS'lı hastalarda MCFIS1 puanı ile ortalama saturasyon arasındaki ilişki

Orta OUAS dereceli hastalarda MCFIS1 puanı ortalama saturasyon dışında araştırılan diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ )

#### 4.2.4.2. Ağır OUAS'lı hastalarda MCFIS1 test puanı

Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MCFIS1 test puanı ile AHİ, arousal indeksi, uyku etkinliği, total uyku süresi, ODI, ortalama saturasyon, minimum desaturasyon, desaturasyon süresi arasında ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

**Tablo 19.** Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MCFIS1 test puanı ile ilişkili faktörler

	<b>MCFIS1<sup>***</sup> 1 puanı</b>	
	<b>Korelasyon katsayısı</b>	<b>p</b>
<b>Polisomnografik veriler</b>		
<b>AHİ</b>	0,006	0,981
<b>Arousal İndeksi</b>	-0,128	0,590
<b>Uyku Etkinliği (%)</b>	-0,358	0,121
<b>Total Uyku Süresi (dk)</b>	0,311	0,181
<b>ODI<sup>**</sup></b>	0,003	0,990
<b>Ortalama Saturasyon (%)</b>	-0,057	0,811
<b>Minimum Desaturasyon (%)</b>	-0,216	0,361
<b>Desaturasyon süresi (dk)</b>	0,110	0,644

\*\* $p < 0,01$  iyi derecede anlamlı  
\* $p < 0,05$  anlamlı

<sup>\*\*</sup>Ortalama Desaturasyon İndeksi  
<sup>\*\*\*</sup>Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

Ağır OUAS dereceli hastalarda tedavi öncesi MCFSI 1 puanı ile araştırılan parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

#### 4.3.Yaş ile nörokognitif fonksiyonları ölçen testlerin ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması

Yaş ile tedavi öncesi MMT 1, MoCa test 1, MCFSI test 1 puanları ve serum GFAP düzeyi korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı.

Yaş ile tedavi öncesi MMT, MCFSI puanı ve serum GFAP düzeyi ile anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak yaş ile MoCa testi puanı arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık (Tablo 20). Yaş arttıkça hastaların MoCa testinde gösterdiği başarı da azalmaktadır (Şekil 14).

**Tablo 20.** Yaş ile anketlerin ve serum GFAP düzeyinin korelasyonları

	Yaş	
	Korelasyon katsayısı	p
MMT <sup>”</sup> 1 puanı	-0,283	0,122
MoCa <sup>””</sup> 1 puanı	-0,534	0,002**
MCFSI <sup>”””</sup> 1 puanı	0,157	0,400
Serum GFAP <sup>””””</sup> düzeyi (ng/mL)	-0,198	0,287

\*\* $p < 0,01$  iyi derecede anlamlı

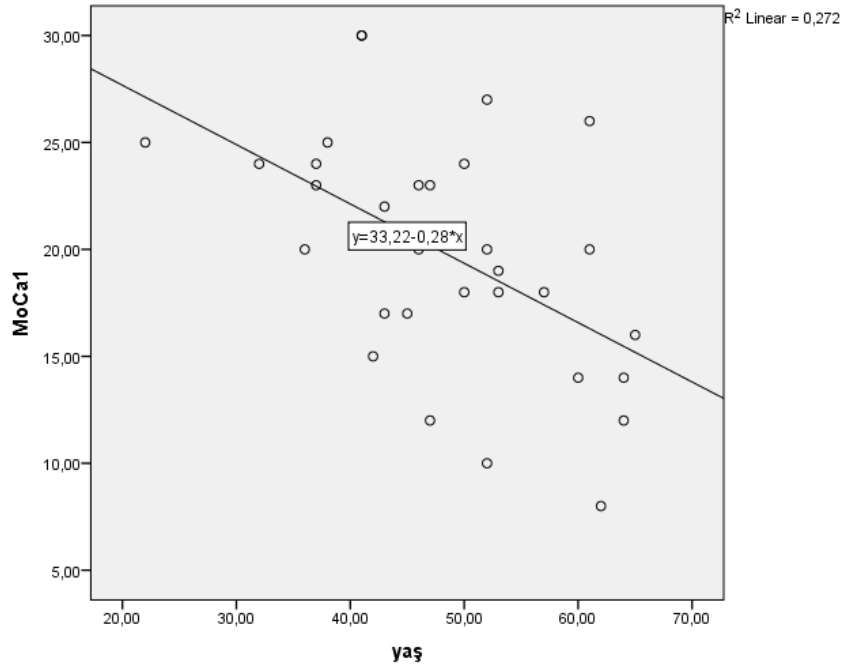
” Mini Mental Test

”” Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

\* $p < 0,05$  anlamlı

””” Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

”””” Glial Fibriller Asidik Protein



**Şekil 14.** Yaş ile MoCa testi 1 puanı arasındaki ilişki



#### 4.4. AHİ ile nörokognitif fonksiyonları ölçen testlerin ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması

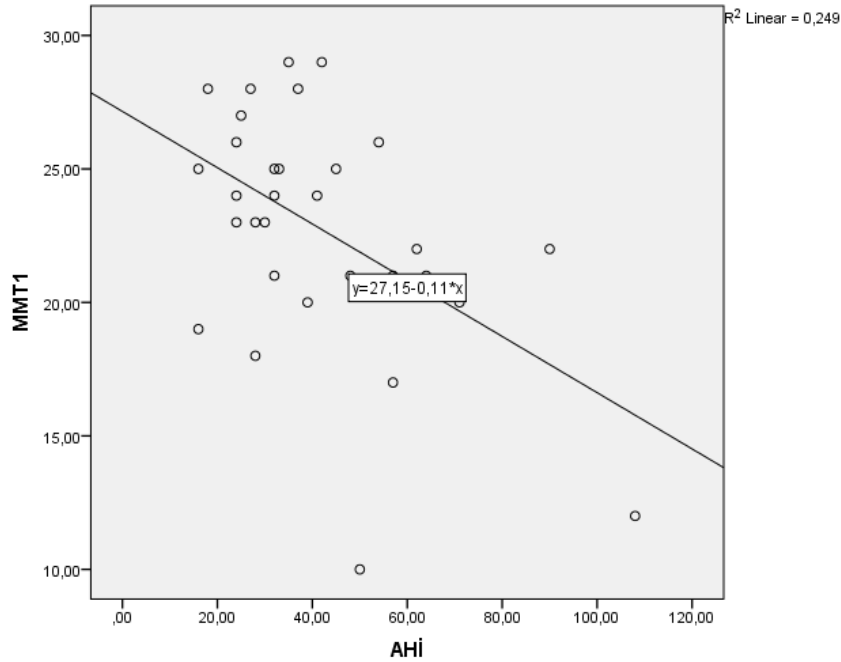
AHİ ile tedavi öncesi MMT 1, MoCa test 1, MCFSI test 1 puanları ve serum GFAP düzeyi korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı.

**Tablo 21.** AHİ ile anketlerin ve serum GFAP düzeyinin korelasyonları

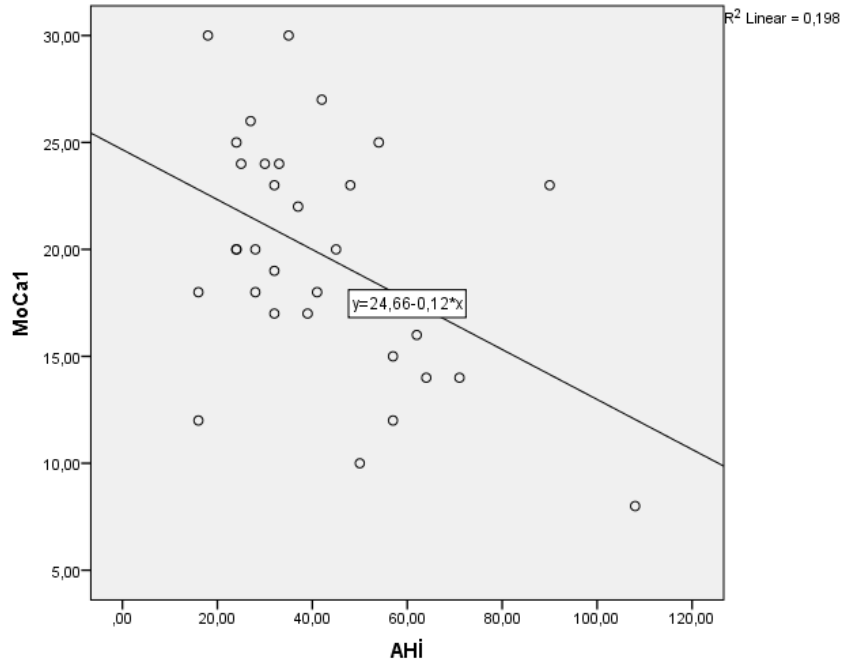
	Apne Hipopne İndeksi (AHİ)	
	Korelasyon katsayısı	p
MMT <sup>1</sup> 1 puanı	-0,390	0,030*
MoCa <sup>2</sup> 1 puanı	-0,372	0,039*
MCFSI <sup>3</sup> 1 puanı	0,048	0,797
Serum GFAP <sup>4</sup> düzeyi (ng/mL)	0,117	0,529

\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı      <sup>1</sup>Mini Mental Test      <sup>2</sup>Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği  
\*p<0,05 anlamlı      <sup>3</sup>Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi      <sup>4</sup>Glial Fibriller Asidik Protein

AHİ değeri ile tedavi öncesi uygulanan MMT 1. kontrol puanları arasında korelasyon analizi kullanılarak bakıldığında orta derecede (r= -0,390) negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,030). AHİ arttıkça MMT puanı düşmektedir. AHİ azaldıkça MMT puanı artmaktadır (Tablo 21, Şekil 15). AHİ değeri ile tedavi öncesi MoCa testi 1. kontrol puanları arasında orta derecede (r= -0,372) negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,039). AHİ arttıkça MoCa puanı düşmektedir. AHİ azaldıkça MoCa puanı artmaktadır (Tablo 21, Şekil 16) Bu sonuçlar nörokognitif fonksiyon kaybını gösterir.



**Şekil 15.** AHİ ile MMT 1 puanı arasındaki ilişki



Şekil 16. AHİ ile MoCa testi 1 puanı arasındaki ilişki

AHİ ile tedavi öncesi 1. kontrol MCFSI puanları ve serum GFAP düzeyi arasında korelasyon analizi kullanılarak bakıldığında korelasyon saptamadık (  $r = 0,048$  ,  $p = 0,797$ ;  $r = 0,117$  ,  $p = 0,529$  ) (Tablo 21).

#### 4.5. Eğitim durumu ile nörokognitif fonksiyonları ölçen testlerin ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması

Eğitim durumu ile tedavi öncesi MMT 1, MoCa test 1, MCFSI test 1 puanları ve serum GFAP düzeyi korelasyon analizi kullanılarak karşılaştırıldı.

Tablo 22. Eğitim durumu ile anketlerin ve serum GFAP düzeyinin korelasyonları

	Eğitim durumu	
	Korelasyon katsayısı	p
MMT <sup>1</sup> 1 puanı	0,540	0,0001**
MoCa <sup>1</sup> 1 puanı	0,597	0,0001**
MCFSI <sup>1</sup> 1 puanı	-0,228	0,105
Serum GFAP <sup>1</sup> düzeyi (ng/mL)	0,177	0,201

\*\* $p < 0,01$  iyi derecede anlamlı

\* $p < 0,05$  anlamlı

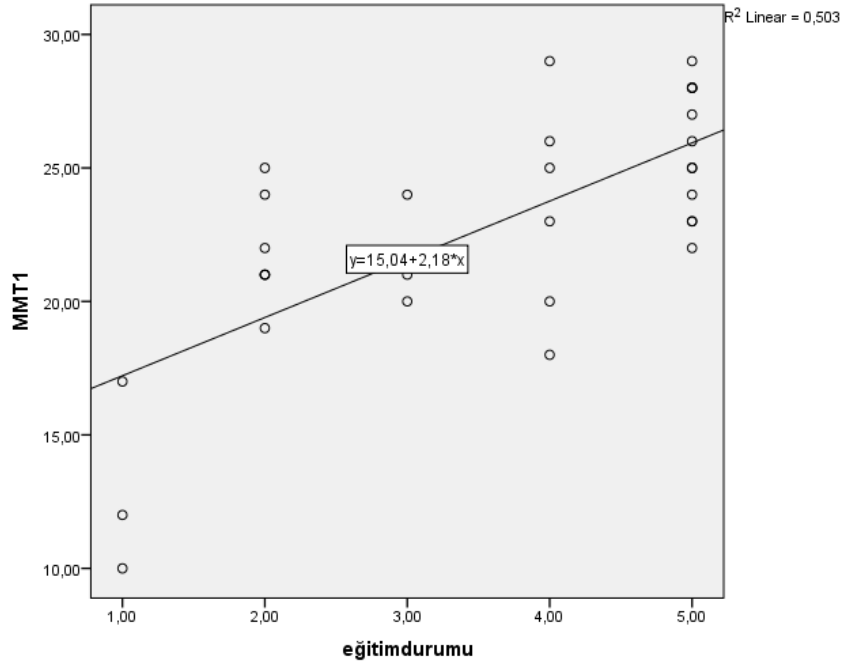
<sup>1</sup>Mini Mental Test

<sup>1</sup>Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

<sup>1</sup>Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

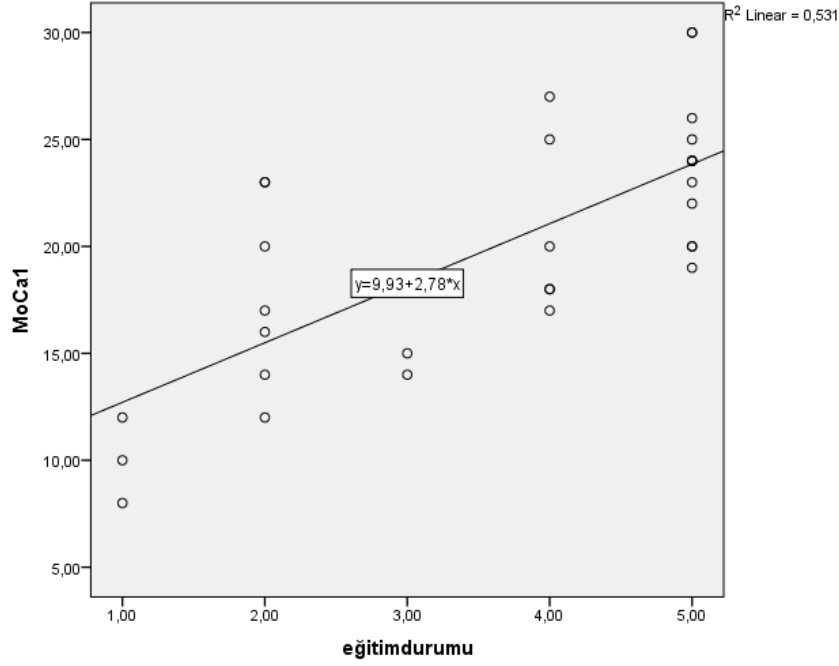
<sup>1</sup>Glial Fibriller Asidik Protein

Hastaların eğitim durumu ile tedavi öncesi MMT 1. kontrol puanı korelasyon analizi kullanılarak bakıldığında güçlü derecede ( $r= 0,540$ ) pozitif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,0001$ ) (Tablo 22, Şekil 17). Söz konusu durum eğitim düzeyi arttıkça mini mental test puanının artmasından kaynaklanmaktadır. Eğitim durumu ile tedavi öncesi MoCa testi 1. kontrol puanları arasında güçlü derecede ( $r= 0,597$ ) pozitif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,0001$ ). Söz konusu durum eğitim düzeyi arttıkça MoCa puanının artmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 22, Şekil 18).



Şekil 17. Eğitim durumu ile MMT testi 1 puanı arasındaki ilişki

(Eğitim durumu açıklama: 1-hiç okula gitmemiş, 2-ilkokul mezunu, 3-ortaokul mezunu, 4-lise mezunu, 5-üniversite mezunu)



**Şekil 18.** Eğitim durumu ile MoCa testi 1 puanı arasındaki ilişki

(Eğitim durumu açıklama: 1-hiç okula gitmemiş, 2-ilkokul mezunu, 3-ortaokul mezunu, 4-lise mezunu, 5-üniversite mezunu)

Eğitim durumu ile tedavi öncesi MCFSI testi 1. kontrol puanları arasında korelasyon analizi kullanılarak bakıldığında korelasyon bulunmamıştır ( $r = -0,228$ ,  $p = 0,105$ ). Eğitim durumu ile serum GFAP düzeyi arasında da anlamlı korelasyon bulunmamıştır ( $r = 0,177$ ,  $p = 0,201$ ) (Tablo 22).

#### **4.6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası nörokognitif fonksiyon ölçen anketler ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması**

Hastaların tedavi öncesi ilk kontrollerindeki serum GFAP düzeyi, MMT puanı, MoCa testi puanı, MCFSI puanı 3 aylık CPAP tedavisi sonundaki ikinci kontrolleri ile karşılaştırıldı. Hastalarda düzelme saptanıp saptanmadığına, farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadıklarına bakıldı. Hastaların aldıkları puanlar ortalama ve ortanca değerleri bölüm 4.1' de anlatılmıştır (Tablo 10).

Araştırmaya katılan tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrasında MMT puanları değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamsız

bulunmuştur. ( $p=0,113$ ) (Tablo 23). Tüm hastalara bakıldığında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında MMT puanlarında düzelme saptanmamıştır.

Araştırmaya katılan tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrasında MoCa test puanları değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,029$ ) (Tablo 23). Söz konusu farklılık MoCa puanlarının tüm çalışma grubunda artışından kaynaklanmıştır. Tedavi öncesine göre 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında MoCa test puanlarında anlamlı olarak artış saptanmıştır. 3 aylık CPAP tedavisi ile nörokognitif fonksiyonlarda iyileşme gözlemlenmiştir.

Araştırmaya katılan tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrasında MCFSI test puanları değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,001$ ) (Tablo 23). Söz konusu farklılık MCFSI puanlarının tüm çalışma grubunda azalışından kaynaklanmıştır. Tedavi öncesine göre 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında MCFSI puanlarında anlamlı olarak azalma; yani hastaların nörokognitif fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır.

Araştırmaya katılan tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrasında GFAP düzeyi değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p=0,202$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23.** Araştırmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında MMT, MoCa test, MCFSI test puanının ve serum GFAP düzeyinin değişiminin değerlendirilmesi

	SIRALAR	n	Ortalama kademe	Kademeler toplamı	Z	P
<b>Son MMT- İlk MMT</b>	Negatif	9	12,6	113,5	-1,585	0,113
	Pozitif	17	13,97	13,9		
	Eşit	5				
	Total	31				
<b>Son MoCa- İlk MoCa</b>	Negatif	9	11,9	107,5	-2,180	0,029*
	Pozitif	19	15,7	298,5		
	Eşit	-				
	Total	31				
<b>Son MCFSI - İlk MCFSI</b>	Negatif	21	14,5	306,5	-3,332	0,001**
	Pozitif	5	9,0	45,0		
	Eşit	5				
	Total	31				
<b>Son GFAP - İlk GFAP</b>	Negatif	17	19,1	325,5	-1,519	0,129
	Pozitif	14	12,1	170,5		
	Eşit	-				
	Total	31				

MMT : Mini Mental Test

MoCa : Montreal Cognitive Assesment

MCFSI : Mail-in Cognitive Function Screening Instrument Components

GFAP: Glial Fibriller Asidik Protein

\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı

\*p<0,05 anlamlı

#### 4.7. Hastaların düzenli/düzensiz CPAP kullanımlarına göre genel verilerinin karşılaştırılması

Hastalar CPAP kullanımlarına göre 2 gruba ayrıldı. Günde 4 saat ve haftada 5 günden fazla CPAP kullanan grup düzenli, diğerleri düzensiz gruba alındı. Düzenli CPAP kullanan grubun yaş ortanca değeri 48,5 iken düzensiz kullanan grubun 32 saptandı. Düzenli ve düzensiz tedavi alan hastaların vücut kitle indeksi 33,6 ve 33,8 kg/m<sup>2</sup> ile benzerdi. Düzenli grupta 4 kadın 18 erkek, düzensiz grupta 3 kadın, 6 erkek birey vardı. Düzenli grupta 7 hasta hiç sigara içmemiş, 7 hasta içip bırakmış, 8 hasta da halen içiyordu. Düzensiz grupta ise 2 hasta hiç sigara içmemiş, 1 hasta içip bırakmış, 6 hasta ise halen içiyordu. Düzenli grupta 2 hasta okuryazar değil, 5 hasta ilkokul, 3 hasta ortaokul, 4 hasta lise ve 8 hasta üniversite mezunuydu. Düzensiz grupta ise 1 hasta okuryazar değil, 2 hasta ilkokul, 2 hasta lise, 4 hasta üniversite mezunuydu (Tablo 24 ).

Hastaların tedavi öncesi MMT puanları düzenli ve düzensiz CPAP kullanan gruplarda sırasıyla ortancaları 22,5 ve 25 puan idi. MoCa testi puanları sırasıyla 19 ve 20 puan idi. MCFSI test puanları ise sırasıyla ortanca değerleri 7,2 ve 6 idi (Tablo 24).

Polisomnografik verilerde AHİ ortanca değerleri sırasıyla düzenli ve düzensiz grupta 37 ve 32 saptandı. Arousal indeksleri düzenli grupta ortanca 5,8, düzensiz grupta 4,7 saptandı. Uyku etkinlikleri %88,4 ve %92,2 idi. Total uyku süreleri düzenli grupta ortanca 512, düzensiz grupta 485 dk idi. Ortalama desaturasyon indeksi (ODİ) düzenli grupta ortanca 44,7 iken düzensiz grupta 53,4 saptandı. Ortalama saturasyon %93,8 ve %93,4 ile benzerdi. Minimum desaturasyon sırasıyla %76,5 ve %76 ile benzerdi. Hastaların desaturasyon süresi sırasıyla ortanca değeri düzenli grupta 34,6 ve düzensiz grupta 37,8 dk idi (Tablo 24).

GFAP düzeyleri düzenli grupta ortanca 7,8 ng/mL, düzensiz grupta 5,7 ng/mL idi. Hb düzeyleri sırasıyla 14,9 ve 15,2 g/dL ile, hematokrit düzeyleri %45,2 ve %45,7 ile MPV ise 8 ve 8,1 fL ile iki grup arasında benzerdi (Tablo 24)

**Tablo 24.** Araştırmaya katılan hastaların düzenli/ düzensiz CPAP kullanım durumlarına göre verileri

	<i>Düzenli CPAP kullananlar</i>		<i>Düzensiz CPAP kullananlar</i>	
<b>Yaş</b>	48,5 (22,0- 65,0)*		32,0 (32,0 – 53,0)*	
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	n=4	%13 #	n=3	%9,7 #
<b>Erkek</b>	n=18	%58 #	n=6	%19,3 #
<b>BMI (kg/m2)</b>	33,6 (27,1 – 52,5)*		33,8 (26,6 – 39,8)*	
<b>Sigara</b>				
<b>Hiç içmemiş</b>	n=7	%22,6 #	n=2	%6,5 #
<b>İçip bırakmış</b>	n=7	%22,6 #	n=1	%3,2 #
<b>Halen içiyor</b>	n=8	%25,8 #	n=6	%19,3 #
<b>Eğitim Durumu</b>				
<b>Okuryazar değil</b>	n=2	%6,5 #	n=1	%3,2 #
<b>İlkokul mezunu</b>	n=5	%16 #	n=2	%6,5 #
<b>Ortaokul mezunu</b>	n=3	%9,7 #	n=0	%0 #
<b>Lise mezunu</b>	n=4	%13 #	n=2	%6,5 #
<b>Üniversite mezunu</b>	n=8	%25,8 #	n=4	%13 #
<b>Polisomnografik veriler</b>				
<b>AHI</b>	37,0 (16,0 – 108,0)*		32,0 (18,0 – 50,0)*	
<b>Arousal İndex</b>	5,8 (0,2 – 37,6)*		4,7 (0,5 – 14,5)*	
<b>Uyku Etkinliği (%)</b>	88,4 (54,8 – 98,6)*		92,2 (59,0 – 100,0)*	
<b>Total Uyku Süresi (dk)</b>	512,7 (54,8 – 98,6)*		485,5 (393,0 – 566,0)*	
<b>ODİ<sup>†</sup></b>	44,7 (14,4 – 119,5)*		53,4 (18,2 – 58,5)*	
<b>Ortalama Saturasyon (%)</b>	93,8 (85,0 – 96,0)*		93,4 (91,0 – 95,0)*	
<b>Minimum Desaturasyon (%)</b>	76,5 (60,0 – 85,0)*		76,0 (69,0 – 86,0)*	
<b>Desaturasyon Süresi (dk)</b>	34,6 (2,2 – 177,8)*		37,8 (1,4 – 94,4)*	
<b>Nörokognitif fonksiyon ölçen anketler</b>				
<b>MMT<sup>*</sup> tedavi öncesi</b>	22,5 (12,0 – 29,0)*		25,0 (10,0 – 29,0)*	
<b>MoCa<sup>**</sup> tedavi öncesi</b>	19,0 (8,0 – 30,0)*		20,0 (10,0 – 30,0)*	
<b>MCFSI<sup>***</sup> tedavi öncesi</b>	7,2 (2,5 – 24,0)*		6,0 (0,0 – 12,0)*	
<b>Laboratuvar</b>				
<b>GFAP<sup>****</sup> tedavi öncesi(ng/mL)</b>	7,8 (0,3 – 16,5)*		5,7 (0,5 – 20,1)*	
<b>Hb (g/dL)</b>	14,9 (11,5 – 17,3)*		15,2 (11,5 – 17,3)*	
<b>Hematokrit (%)</b>	45,2 (34,4- 50,1)*		45,7 (35,1 – 51,0)*	
<b>MPV (fL)</b>	8,0 (6,6 – 10,5)*		8,1 (7,4 – 10,4)*	

\*Ortanca (min-max) değer verilmiştir.

# n=hasta sayısı ve %:frekans şeklinde verilmiştir

\*Mini Mental Test

\*\*Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

\*\*\*Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

\*\*\*\*Glial Fibriller Asidik Protein

†Ortalama Saturasyon İndeksi



#### 4.8. Hastaların düzenli/ düzensiz CPAP kullanımlarına göre tedavi öncesi ve sonrası nörokognitif fonksiyon ölçen anketlerin ve serum GFAP düzeyinin karşılaştırılması

Düzenli CPAP kullanan grupta ve düzensiz CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve 3 aylık CPAP tedavisi sonrası MMT, MoCa testi, MCFSI testi ve serum GFAP düzeyi ile karşılaştırmalar yapıldı.

**Tablo 25.** Araştırmaya katılan hastaların düzenli ve düzensiz CPAP kullanımına göre tedavi öncesi ve sonrası değerleri

<b>Düzenli CPAP kullananlar</b>		
	<b>Tedavi öncesi”</b>	<b>Tedavi sonrası”</b>
<b>MMT</b> <sup>*</sup>	22,5 (12,0 – 29,0)	25,0 (18,0 – 30,0)
<b>MoCa</b> <sup>**</sup>	19,0 (8,0 – 30,0)	23,0 (12,0 – 30,0)
<b>MCFIS</b> <sup>***</sup>	7,2 (2,5 – 24,0)	5,5 (1,5 – 26,0)
<b>GFAP(ng/mL)</b> <sup>****</sup>	7,8 (0,3 – 16,5)	5,9 (0,5 – 16,6)
<b>Düzensiz CPAP kullananlar</b>		
<b>MMT</b> <sup>*</sup>	25,0 (10,0 – 29,0)	21,0 (9,0 – 27,0)
<b>MoCa</b> <sup>**</sup>	20,0 (10,0 – 30,0)	20,0 (7,0 – 26,0)
<b>MCFIS</b> <sup>***</sup>	6,0 (0,0 – 12,0)	5,0 (0,0 – 12,0)
<b>GFAP(ng/mL)</b> <sup>****</sup>	5,7 (0,5 – 20,1)	3,3 (1,4 – 14,7)

“Ortanca (min - max ) değerler verilmiştir.

\*Mini Mental Test

\*\*Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

\*\*\*Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

\*\*\*\*Glial Fibriller Asidik Protein

Mini Mental Testte maksimum alınabilecek puan 30 olup, 23 ve daha az puanın bilişsel bozukluğu gösterdiği belirtilmektedir. Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi MMT puanı ortanca değeri 22,5 olup 3 aylık CPAP tedavisi sonrası 25 saptanmıştır. Düzensiz CPAP kullanan grupta ise tedavi öncesi ortanca değer 25 puan olup 3 ay sonrasında 21 puan saptanmıştır (Tablo 25).

MoCa testinden alınabilecek en yüksek toplam puan 30’dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir. Ancak 26 puanın altındakilerde hafif bilişsel bozukluğun göstergesi olarak yorumlanır (80). Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi MoCa test puanı ortanca değeri 19 olup tedavi sonrası 23 saptanmıştır. Düzensiz CPAP kullanan grupta ise tedavi öncesi ortanca değer 20 puan olup 3 ay sonrasında 20 puan saptanmıştır (Tablo 25).

MCFSI testinde puan düzeyi ile kognitif etkilenme ile ters ilişkiye sahiptir. 5 puan ve üzeri puan anormal kabul edilmektedir. Düzenli CPAP kullanan hastaların

tedavi öncesi MCFSI test puanı ortanca değeri 7,2 olup tedavi sonrası 5,5 saptanmıştır. Düzensiz CPAP kullanan grupta ise tedavi öncesi ortanca değer 6 puan olup 3 ay sonrasında 5 puan saptanmıştır (Tablo 25).

Serum GFAP düzeyi düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ortanca değeri 7,8 ng/mL olup tedavi sonrası 5,9 ng/mL saptanmıştır. Düzensiz CPAP kullanan grupta ise tedavi öncesi ortanca değer 5,7 ng/mL olup 3 ay sonrasında 3,3 ng/mL saptanmıştır (Tablo 25).

#### 4.8.1. Düzenli CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi

Düzenli CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası MMT, MoCa testi, MCFSI testi ve serum GFAP düzeyi ile karşılaştırmalar yapıldı.

**Tablo 26.** Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında nörokognitif fonksiyon ölçen anketler ve serum GFAP düzeyi değişiminin değerlendirilmesi

	SIRALAR	N	Kademe ortalama	Kademeler toplamı	Z	P
<b>Son MMT</b> - <b>İlk MMT</b>	Negatif	1	6,5	6,5	-3,332	0,001**
	Pozitif	16	9,1	146,5		
	Eşit	5				
	Total	22				
<b>Son MoCa</b> - <b>İlk MoCa</b>	Negatif	2	3,5	7,0	-3,548	0,0001**
	Pozitif	17	10,7	183,0		
	Eşit	3				
	Total	22				
<b>Son MCFSI</b> - <b>İlk MCFSI</b>	Negatif	18	3,5	11,2	-3,046	0,002**
	Pozitif	3	10,7	9,5		
	Eşit	1				
	Total	22				
<b>Son GFAP</b> - <b>İlk GFAP</b>	Negatif	11	14,2	157,0	-0,990	0,322
	Pozitif	11	8,7	96,0		
	Eşit	0				
	Total	22				

MMT: Mini Mental Test

MoCa: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

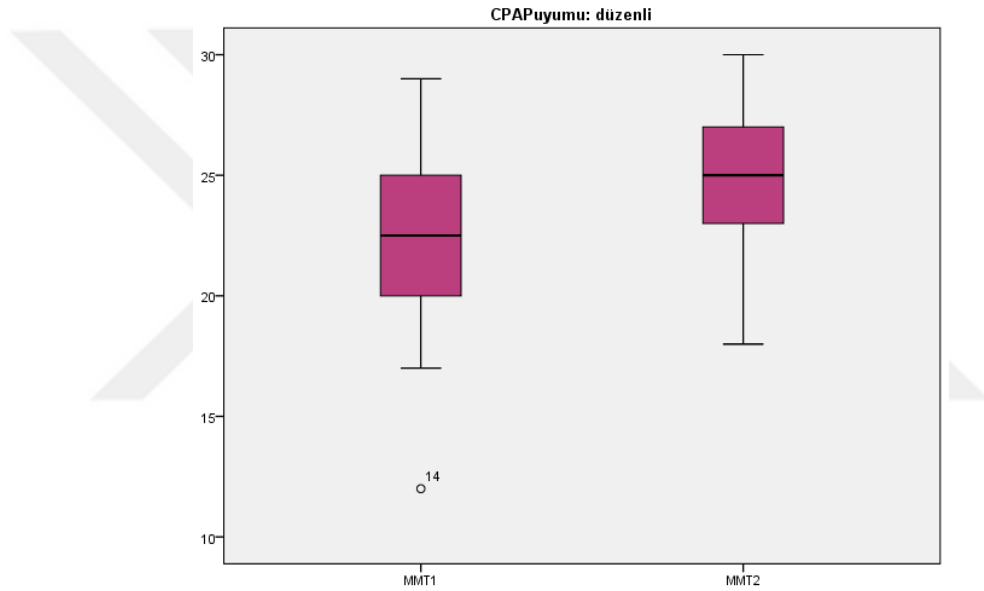
MCFSI: Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

GFAP: Glial Fibriller Asidik Protein

\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı

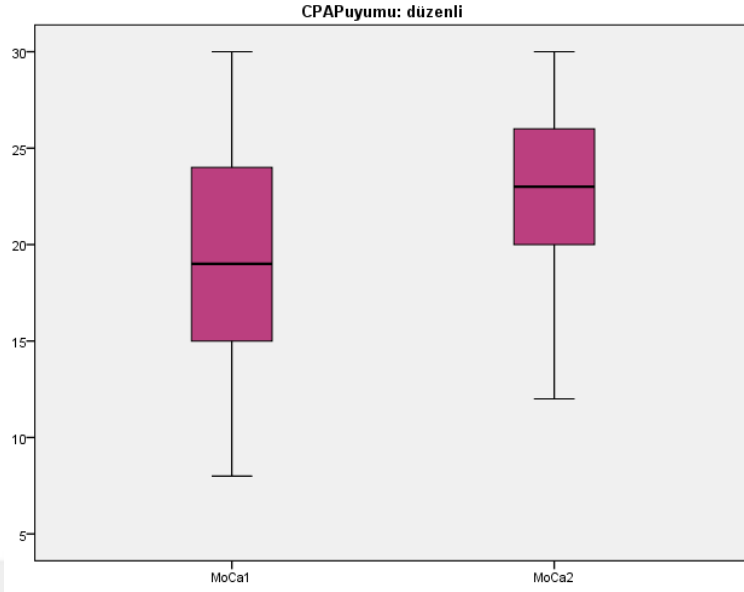
\*p<0,05 anlamlı

Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MMT puanının değişiminin değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,001$ ) (Tablo 26, Şekil 19). Söz konusu farklılık MMT puanlarının düzenli CPAP kullananlar grubunda artışından kaynaklanmıştır. Hastalar düzenli tedavi ile daha iyi puanlar elde etmişlerdir. Tüm hastalara bakıldığında MMT puanı değişiminde fark saptanmayıp hastaları düzenli düzensiz gruba ayırdığımızda MMT’de anlamlı değişim saptanmıştır.



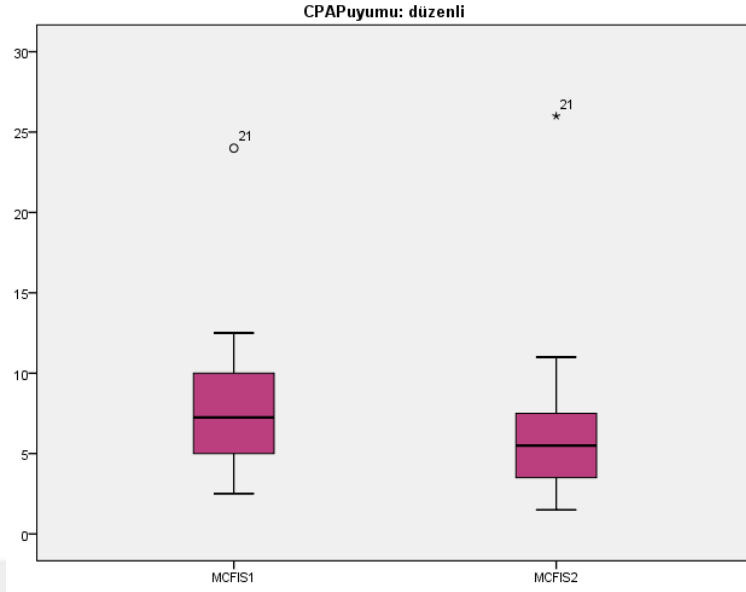
Şekil 19. Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MMT puan dağılımları

Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MoCa test puanının değişiminin değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,0001$ ) (Tablo 26, Şekil 20). Söz konusu farklılık MoCa test puanlarının düzenli CPAP kullananlar grubunda artışından kaynaklanmıştır. Hastalar düzenli tedavi ile daha iyi puanlar elde etmişlerdir.



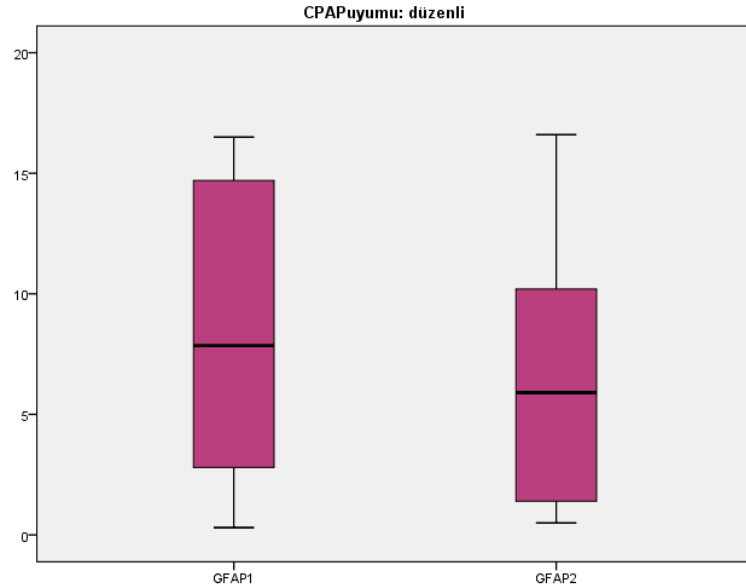
**Şekil 20.** Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MoCa testi puan dağılımları

Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MCFSI puanının değişiminin değerlendirilmesinde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,002$ ) (Tablo 26, Şekil 21). Söz konusu farklılık MCFSI puanlarının düzenli CPAP kullananlar grubunda azalışından kaynaklanmıştır. Hastalar düzenli tedavi ile daha iyi puanlar elde etmişlerdir.



**Şekil 21.** Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MCFIS1 testi puan dağılımları

Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum GFAP değerinin değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p=0,498$ ) (Tablo 26, Şekil 22).



**Şekil 22.** Düzenli CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum GFAP düzeyi dağılımları

#### 4.8.2. Düzensiz CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi

Düzensiz CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası MMT, MoCa testi, MCFSI testi ve serum GFAP düzeyi ile karşılaştırmalar yapıldı.

**Tablo 27.** Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında nörokognitif fonksiyon ölçen anketler ve serum GFAP düzeyi değişiminin değerlendirilmesi

	SIRALAR	N	Kademe ortalama	Kademeler toplamı	Z	P
<b>Son MMT</b> - <b>İlk MMT</b>	Negatif	8	5,0	40,0	-2,092	0,036*
	Pozitif	1	5,0	5,0		
	Eşit	0				
	Total	9				
<b>Son MoCa</b> - <b>İlk MoCa</b>	Negatif	7	5,3	37,5	-1,786	0,074
	Pozitif	2	3,7	7,5		
	Eşit	0				
	Total	9				
<b>Son MCFSI</b> - <b>İlk MCFSI</b>	Negatif	3	3,6	11,0	-0,962	0,336
	Pozitif	2	2,0	4,0		
	Eşit	4				
	Total	9				
<b>Son GFAP</b> - <b>İlk GFAP</b>	Negatif	6	5,6	34,0	-1,364	0,173
	Pozitif	3	3,6	11,0		
	Eşit	0				
	Total	9				

MMT: Mini Mental Test

MoCa: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

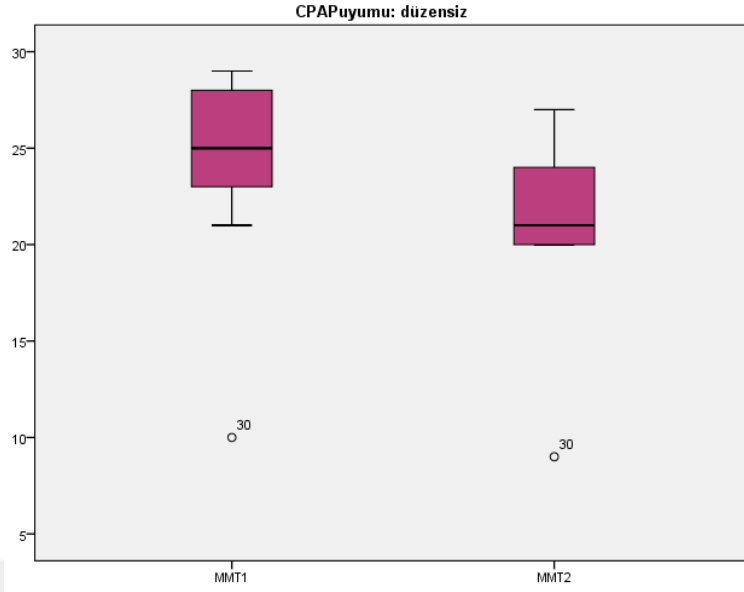
MCFSI: Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

GFAP: Glial Fibriller Asidik Protein

\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı

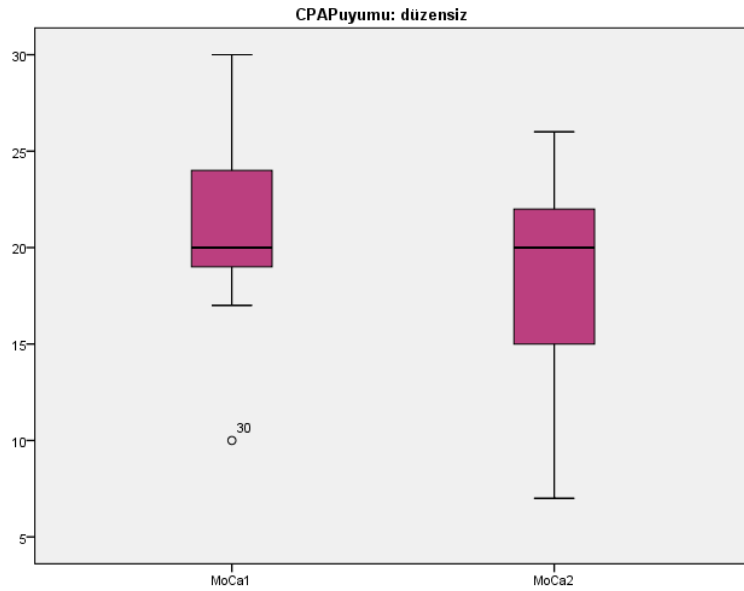
\*p<0,05 anlamlı

Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MMT puanının değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,036) (Tablo 27, Şekil 23). Söz konusu farklılık MMT puanlarının düzensiz CPAP kullananlar grubunda düşüşünden kaynaklanmıştır. Hastalar düzensiz tedaviden hem fayda görmemiş hem de aldıkları puanlar azalmıştır.



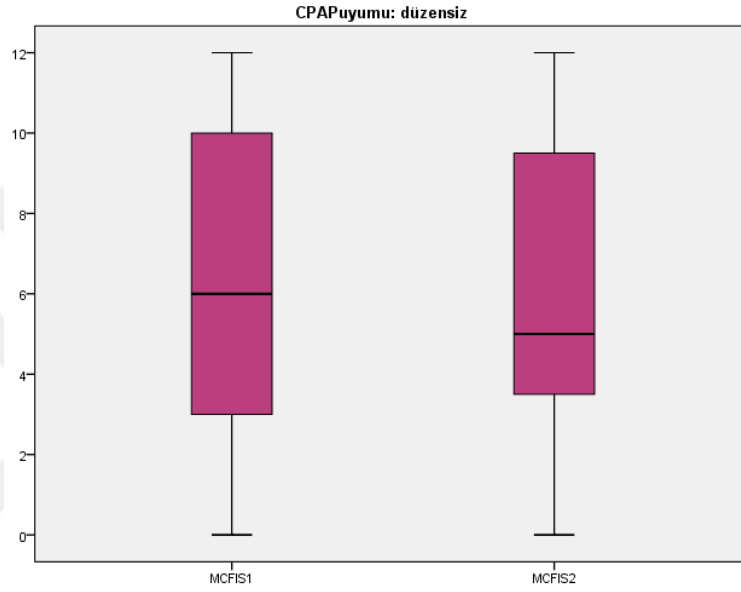
**Şekil 23.** Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MMT puan dağılımları

Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MoCa test puanının değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p=0,074$ ) (Tablo 27, Şekil 24). Düzensiz kullanım ile MoCa testindeki değişim arasında bağlantı kurulamamıştır.



**Şekil 24.** Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MoCa test puanı dağılımları

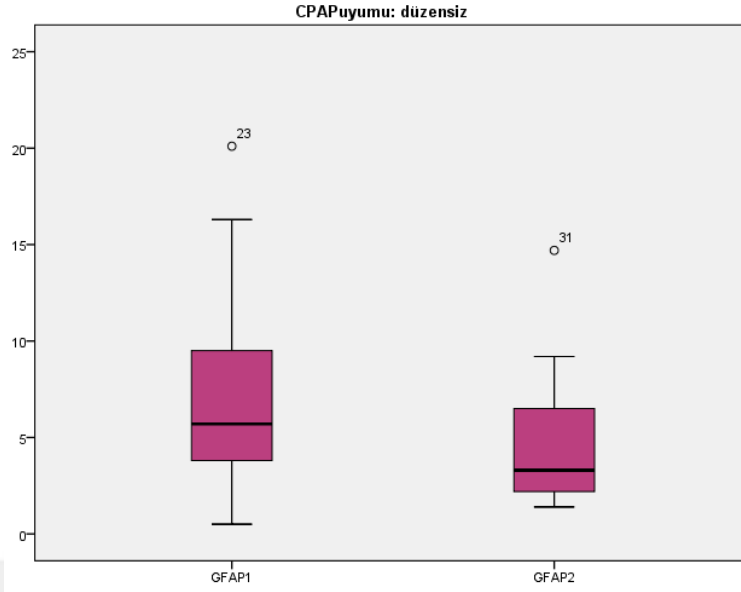
Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MCFSI test puanları değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p=0,336$ ) (Tablo 27, Şekil 25). Düzenli kullanımda düzelen hastalara karşın düzensiz kullanımla arasında bağlantı kurulamamıştır.



Şekil 25. Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası MCFSI test puanı dağılımları

Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum GFAP değerleri değişiminde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ( $p=0,173$ ) (Tablo 27, Şekil 26). Düzenli ya da düzensiz CPAP kullanım arasında GFAP değeri ile bir bağlantı kurulamamıştır.





**Şekil 26.** Düzensiz CPAP kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum GFAP düzeyi dağılımları

#### **4.9. Düzenli ve düzensiz CPAP kullanımında olan hastaların OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi**

Düzenli ve düzensiz CPAP kullanan gruplarda verilerin karşılaştırmaları verildi. Ancak bu gruplarda orta ve ağır OUAS'lı hastalar mevcut olup OUAS derecelerine göre verilerin karşılaştırmaları da yapıldı. Buna göre önce düzenli orta OUAS grubu, ardından düzenli ağır OUAS grubu ele alındı. Sonra düzensiz grup aynı sıralama ile kıyaslandı.

##### **4.9.1. Düzenli CPAP kullanan grupta OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi**

Düzenli CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası anketlerden alınan puanlar ve serum GFAP düzeyinde fark olup olmadığı değerlendirildi.

**Tablo 28.** Düzenli CPAP kullanan hastaların OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketlerin puanları ve serum GFAP düzeyi değişiminin değerlendirilmesi

	ORTA DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR						
	SIRALAR	N	K.O"	K.T. #	Z	P	
<b>MMT puanı</b>	Son MMT - İlk MMT	Negatif	1	2,5	2,5	-1,335	0,176
		Pozitif	4	3,1	12,5		
		Eşit	3				
		Total	8				
		AĞIR DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
	Son MMT - İlk MMT	Negatif	0	0,0	0,0	-3,082	0,002**
		Pozitif	12	6,5	78,0		
		Eşit	2				
		Total	14				
		ORTA DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
<b>MoCa puanı</b>	Son MoCa - İlk MoCa	Negatif	1	1,5	1,5	-2,316	0,021*
		Pozitif	7	4,9	34,5		
		Eşit	0				
		Total	8				
		AĞIR DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
	Son MoCa - İlk MoCa	Negatif	1	2,0	2,0	-2,764	0,006**
		Pozitif	10	6,4	64,0		
		Eşit	3				
		Total	14				
		ORTA DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
<b>MCFSI puanı</b>	Son MCFSI - İlk MCFSI	Negatif	6	4,4	26,5	-2,120	0,034*
		Pozitif	1	1,5	1,5		
		Eşit	1				
		Total	8				
		AĞIR DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
	Son MCFSI - İlk MCFSI	Negatif	12	7,3	88,5	-2,284	0,022*
		Pozitif	2	8,2	16,5		
		Eşit	0				
		Total	14				
		ORTA DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
<b>Serum GFAP düzeyi</b>	Son GFAP - İlk GFAP	Negatif	4	5,0	20,0	-0,280	0,779
		Pozitif	4	4,0	16,0		
		Eşit	0				
		Total	8				
		AĞIR DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
	Son GFAP - İlk GFAP	Negatif	7	9,7	68,0	-0,973	0,331
		Pozitif	7	5,2	37,0		
		Eşit	0				
		Total	14				

MMT: Mini Mental Test

MoCa: Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

MCFSI: Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

GFAP: Glial Fibriller Asidik Protein

"Kademe ortalama

#Kademeler toplamı

\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı

\*p<0,05 anlamlı

Araştırmaya katılan düzenli CPAP kullanan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası MMT puanları arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark orta dereceli OUAS'ı olan grupta anlamlı bulunmazken ( $p= 0,176$ ), ağır dereceli OUAS'ı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0,002$ ) (Tablo 28). Söz konusu farklılık MMT puanlarının düzenli CPAP kullanan ağır OUAS hastası grupta MMT puanı artışından kaynaklanmıştır. Tüm hastalara bakıldığında anlamsız çıkan sonuç orta ve ağır OUAS grubuna ayrılınca ağır OUAS'lı hastalarda anlamlı çıkmıştır. Ağır OUAS'lı hastaların nörokognitif fonksiyon kayıpları gerilemiştir. Orta OUAS'lı grupta anlamlı çıkmamasının nedeni nörokognitif fonksiyon kaybının daha az olmasından kaynaklı olabilir.

Araştırmaya katılan düzenli CPAP kullanan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası MoCa test puanları arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortancalar arası fark orta ve ağır dereceli OUAS olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0,021$ ,  $p= 0,006$ ) (Tablo 28). Söz konusu farklılık düzenli CPAP kullanan orta ve ağır OUAS hastası gruplarda MoCa test puanı artışından kaynaklanmıştır. Hastaların nörokognitif fonksiyon kayıpları gerilemiştir.

Araştırmaya katılan düzenli CPAP kullanan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası MCFSI test puanları arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda, ortancalar arası fark, orta ve ağır dereceli OUAS olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0,034$ ,  $p= 0,022$ ) (Tablo 28). Söz konusu farklılık düzenli CPAP kullanan orta ve ağır OUAS hastası gruplarda MCFSI test puanı azalışından kaynaklanmıştır. Hastalardaki nörokognitif fonksiyon kaybı gerilemiştir.

Araştırmaya katılan düzenli CPAP kullanan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası serum GFAP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda orta ve ağır dereceli OUAS olan grupta serum GFAP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p= 0,779$ ,  $p= 0,552$ ) (Tablo 28).

#### 4.9.2. Düzensiz CPAP kullanan grupta OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketler ve serum GFAP düzeyi

Düzensiz CPAP kullanan grupta tedavi öncesi ve sonrası anketlerden alınan puanlar ve serum GFAP düzeyinde fark olup olmadığı değerlendirildi.

Araştırmaya katılan düzensiz CPAP kullanan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası MMT puanları arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda fark orta ve ağır dereceli OUAS olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,102$ ,  $p=0,115$ ) (Tablo 29).

Araştırmaya katılan düzensiz CPAP kullanan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası MoCa test puanları arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda ortalamalar arası fark orta ve ağır dereceli OUAS olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,109$ ,  $p=0,340$ ) (Tablo 29).

Araştırmaya katılan düzensiz CPAP kullanan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası MCFSI test puanları arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda fark orta ve ağır dereceli OUAS olan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,655$ ,  $p=0,414$ ) (Tablo 29).

Araştırmaya katılan düzensiz CPAP kullanan bireylerin tedavi öncesi ve sonrası serum GFAP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını test etmek için yapılan Wilcoxon işaretlenmiş testi sonucunda orta ve ağır dereceli OUAS olan grupta GFAP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=1,0$ ,  $p=0,07$ ) (Tablo 29).

**Tablo 29.** Düzensiz CPAP kullanan hastaların OUAS derecesine göre tedavi öncesi ve sonrası anketlerin puanları ve serum GFAP düzeyi değişiminin değerlendirilmesi

	ORTA DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR						
	SIRALAR	N	K.O"	K.T. #	Z	P	
<b>MMT puanı</b>	Son MMT - İlk MMT	Negatif	3	2,0	6,0	-1,633	0,102
		Pozitif	0	0,0	0,0		
		Eşit	0				
		Total	3				
		AĞIR DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
	Son MMT - İlk MMT	Negatif	5	3,6	18,0	-1,577	0,115
		Pozitif	1	3,0	3,0		
		Eşit	0				
		Total	6				
		ORTA DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
<b>MoCa puanı</b>	Son MoCa - İlk MoCa	Negatif	3	2,0	6,0	-1,604	0,109
		Pozitif	0	0,0	0,0		
		Eşit	0				
		Total	3				
		AĞIR DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
	Son MoCa - İlk MoCa	Negatif	4	3,75	15,0	-0,954	0,340
		Pozitif	2	3,0	6,0		
		Eşit	0				
		Total	6				
		ORTA DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
<b>MCFSI puanı</b>	Son MCFSI - İlk MCFSI	Negatif	1	2,0	2,0	-0,447	0,655
		Pozitif	1	1,0	1,0		
		Eşit	1				
		Total	3				
		AĞIR DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
	Son MCFSI - İlk MCFSI	Negatif	2	2,2	4,5	-0,816	0,414
		Pozitif	1	1,5	1,5		
		Eşit	3				
		Total	6				
		ORTA DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
<b>Serum GFAP düzeyi</b>	Son GFAP - İlk GFAP	Negatif	1	3,0	3,0	0,0	1,0
		Pozitif	2	1,5	3,0		
		Eşit	0				
		Total	3				
		AĞIR DERECELİ OUAS OLAN HASTALAR					
	Son GFAP - İlk GFAP	Negatif	5	3,8	19,0	1,7	0,07
		Pozitif	1	2,0	2,0		
		Eşit	0				
		Total	6				

MMT: Mini Mental Test

MoCa: Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

MCFSI: Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi

GFAP: Glial Fibriller Asidik Protein

"Kademe ortalama

#Kademeler toplamı

\*\*p<0,01 iyi derecede anlamlı

\*p<0,05 anlamlı

## 5- TARTIŞMA

OUAS tüm dünyada tanınan imkanlar arttıkça prevalansı artan, ve artan obezite ile de insidansı artan bir hastalıktır. OUAS’da gelişen serebral hipoksi, sempatik sistem aktivasyonu, hormonal değişiklikler, endotel disfonksiyonu, uyku kalitesindeki düşüklük, sık uyanayazmalar nörokognitif fonksiyon kaybında suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. Çalışmamızda orta ve ağır dereceli OUAS’lı hastalarda nörokognitif fonksiyon kaybı tespit edilmiştir. OUAS tedavisinde dünyada halen altın standart CPAP tedavisidir. OUAS’ın sistemik etkileri gibi nörokognitif fonksiyon kayıpları da CPAP tedavisi ile kısmi olarak geri döndürülebilir. Özellikle tedaviye uyum ve düzenli cihaz kullanımı bu konuda önem arz etmektedir.

Çalışmamızı yöntemi açısından değerlendirecek olursak alınan tüm hastaların (n=31) sosyodemografik özellikleri, polisomnografik özellikleri, AHİ düzeyine göre OUAS dereceleri, alınan tam kan sayımında Hb, Htc, MPV değerleri, serum GFAP düzeyleri kendi içlerinde karşılaştırılmış, ardından da üç ay CPAP tedavisi sonrasında ikinci kontrolde MMT, MoCa, MCFSI testlerinde ve GFAP düzeyinde bir değişim olup olmadığına bakılmıştır. Hastalar üç ay sonra kontrole geldiklerinde CPAP uyumu açısından değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda günde en az dört saat ve haftada en az beş gün CPAP kullanımı olarak belirlenmiştir. CPAP uyumu ile ilgili literatürde tüm kullanım süresinin % 70’den fazla olması ve tek gecede dört saatten fazla olması olarak belirtilmiştir (38). Yeterli bir komplians için genel görüş; uyku bütünlüğünü sağlayabilmek, gündüz görülen semptomları ortadan kaldırabilmek için CPAP’ın en az altı saat/ gece ve altı gece/ haftada kullanılması yönündedir (38). CPAP uyumu çalışmamızda hastaya sorularak belirlenmiştir. Bunun temel nedeni hastaların hafıza kartlı bir CPAP cihazı temin edememesinden ileri gelmektedir.

Çalışmamızda alınan hasta sayısı olarak literatürde Kanbay ve arkadaşları ve Jurádo-Gámez ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir (40, 7). Prospektif olması ile literatürde Kanbay ve arkadaşları (40), Munoz ve arkadaşları (52), Shih- Wei Lien ve arkadaşları (70), Sonia Ancoli- Israel ve arkadaşları (4), Jurádo-Gámez ve arkadaşları (7) ve Bade C. ve arkadaşlarının (8) çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. CPAP uyumunun belirlenmesi ile de literatürde Kanbay ve arkadaşlarının (40), Shih- Wei Lin ve arkadaşlarının (70) ve Bade C. ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Taradığımız literatürde OUAS'lı hastalarda nörokognitif fonksiyonları ölçen MMT, MoCa testi ve MCFSI testinin üçünü bir arada kullanan çalışmaya rastlanılmamıştır. Nörokognitif fonksiyonları ölçen farklı anketler kullanan çalışmalar da mevcuttur. MMT'yi kullanması ile Kanbay ve arkadaşlarının (40) yaptığı ve Sonia Ancoli- Israel ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmayla, MoCa testini kullanması ile Yanyu H. ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmayla, MMT ve MoCa testini bir arada kullanması ile Barış Argün ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmayla, MCFSI testini kullanması ile Bade C. ve arkadaşlarının (8) yaptığı ve Güzel ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Çalışmaya 24'ü (% 72,4) erkek, 7'si (%22,6 ) kadın olarak 31 hasta alındı. Literatürde OUAS'ın erkeklerde %24 kadınlarda %9 görülme sıklığı mevcuttu (84). Cinsiyet dağılımımız OUAS prevalansı ile benzerdi. Ancak kadın erkek eşitsizliği olması nedeniyle verilerle cinsiyet karşılaştırması yapılmadı. Hedefimiz hastalarda nörokognitif fonksiyon kaybı olup olmadığını belirlemek değil hastaların nörokognitif fonksiyon kayıplarının kendi içlerinde düzeliş düzelmelerini öğrenmek olduğu için sağlıklı kontrol grubumuz yoktu. Çalışmamızın yaş ve cinsiyet verileri literatürde Kanbay ve arkadaşlarının (40) yaptığı ve Jurádo-Gámez ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Çalışmada yaş ortalaması 48,3 ( $\pm$  10,4) saptanmış olup literatürle benzerlik göstermektedir (40, 25, 70, 6, 32, 7). Yaş, hastalığı olmayanlarda dahi nörokognitif fonksiyonların etkin bir belirteçidir. Yaşın nörokognitif testlerle karşılaştırması ile literatürde Yanyu H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Yanyu H. ve ark. çalışmasında MoCa testi, yaş değeriyle anlamlı olarak negatif korelasyon göstermiştir (32). Biz de MoCa testi ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Yani yaş arttıkça MoCa testindeki başarı düşmektedir. Nörokognitif fonksiyonlar yaş ile azalmaktadır.

Çalışmada hastaların BMI ortalaması 34,8 ( $\pm$  5,2) kg/m<sup>2</sup> idi. Çalışmamız BMI bakımından Kanbay ve arkadaşlarının (40) yaptığı ve Munoz ve arkadaşlarının (52) yaptığı çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Çalışmada sigara %29 hasta hiç içmemiş (n= 9), %25,8 hasta içip bırakmış (n=8), %45,2 hasta halen içiyor (n=14)'du. Kanbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sigara yönünden bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir (40).

Çalışmadaki hastaların eğitim durumuna bakıldığında %9,7 (n=3)'si okuryazar değildi, %22,6 (n=7)'si ilkokul mezunu, %19,4'ü (n=6) lise, %38,7'si (n=12) üniversite mezunuydu. Eğitim durumu nörokognitif fonksiyonları etkileyen ana öğelerden birisidir. Eğitim durumunun belirlenerek nörokognitif testlerle karşılaştırması ile literatürde Yanyu H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Eğitim yılı arttıkça MoCa testinden alınan puan anlamlı şekilde artmıştır (32). Eğitim durumu arttıkça uygulanan testlerdeki başarı artmaktadır. Başarı, MMT ve MoCa testinde puanların artmasından, MCFSI testinde ise puanın azalmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda eğitim durumu ile MMT ve MoCa testinde anlamlı artış saptanmış olup MCFSI testinde anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni MMT ve MoCa testinin sorularının objektif olması ve MCFSI testinin subjektif olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda hastaların AHİ düzeyi ortalama 41,5 ( $\pm$  21,2) / h, ortanca (min-max) değeri 35 (16-108) çıkmıştır. AHİ verisi literatürle benzerlik göstermektedir (9, 25, 70, 32). Hastalarımızı AHİ'ye göre orta ve ağır OUAS olarak ayrı ayrı değerlendirip, kendi içlerinde düzenli CPAP kullanım ve düzensiz CPAP kullanım şeklinde ayrı gruplara da ayırarak nörokognitif fonksiyonlardaki başarılarını ve serum GFAP düzeyi ile ilişkisini kıyasladık. Çalışmamızda AHİ azaldıkça, yani OUAS'ın şiddeti azaldıkça hastaların MMT ve MoCa testinde gösterdikleri başarılar anlamlı olarak artmaktadır. Uykuda maruz kalınan oksidatif stres ve hipoksinin yol açtığı hücre hasarı arttıkça hastaların bilişsel fonksiyonları da düşmektedir. Ancak AHİ ile MCFSI puanı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu durumun MCFSI testinin subjektifliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. AHİ ile serum GFAP düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır. Taradığımız literatürde AHİ ile serum GFAP düzeyini karşılaştıran veriye rastlanılmadı.

Çalışmamızda AHİ dışında diğer polisomnografi verileri de analiz ettik. Polisomnografik verilerin dünya standartlarına uyması için bazı bazal değerlere ulaşması gerekmektedir. Yapılan polisomnografinin etkinliği düşükse elde edilen veriler de ona göre değişecektir. Hastalarımızın arousal indeksi ortanca (min- max) 5,2 (0,2-



37,6) idi. Uyku etkinliği ortanca değeri 89,3 idi. Bir gece PSG'de total uyku süresi ortanca değeri 508,9 dk idi. ODİ ortanca değeri 47,7 saptandı. Hastaların ortalama saturasyonu ortanca değeri % 93,8, minimum desaturasyon değeri ortanca %76 idi. Hastaların desature kalma süreleri ortanca değeri 37,8 dk idi (Tablo 3). Çalışmamızda nörokognitif fonksiyon ölçen anketlerimiz ve serum GFAP düzeyi ile PSG verilerini karşılaştırdık. Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT 1 puanı ile minimum desaturasyon arasında anlamlı pozitif, desaturasyon süresi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ağır OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT 1 puanı ile ODİ arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa test puanı ile ODİ ile anlamlı negatif, ortalama saturasyon ve minimum desaturasyon ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Orta OUAS'lı hastalarda MCFSI testi puanı ile ortalama saturasyon arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar OUAS'ta nörokognitif fonksiyon kaybını göstermiştir.

Kanbay ve ark. yaptığı çalışmada arousal indeksi ortalama 22.4 ( $\pm$  18.6), uyku etkinliği ortalaması % 85,6 ( $\pm$  13,9) , total uyku süresi ortalama 5.28 ( $\pm$ 0.54 ) saat saptanmıştır (40). Uyku etkinliği yüzdesi bizim çalışmamızla benzerdir. Çalışmalarında ODİ, ortalama saturasyon ve minimum saturasyon değeri ile MMT puanları kıyaslanmış olup korelasyon analizleri verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ilk değerlerine bakıldığında anlamlı olarak ODİ ile MMT puanı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (40). Bu sonuç bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ağır OUAS'lı hastalarda MMT tedavi öncesi 1. kontrol ile ODİ arasında orta derecede negatif korelasyon bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastaların desaturasyon indeksleri arttıkça MMT puanları düşmektedir. Bu durum hastaların nörokognitif fonksiyon kaybını gösterir. Kanbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bu sonuç benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda orta OUAS'lı hastalarda ise ortalama saturasyon ve minimum desaturasyon süresi ile MMT puanı arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulunmuştur. Yanyu H. ve arkadaşlarının çalışmasında ODİ ortalaması 37.44 ( $\pm$  20.65), minimum saturasyon % 75.05 ( $\pm$  9.09), ortalama saturasyon % 92.65  $\pm$  2.79, total uyku süresi 421.32 ( $\pm$  67.98) dk, desaturasyon yüzdesi % 11.65 ( $\pm$  0.00,69.50) olarak verilmiştir. MoCa testi ile AHİ, ODİ, desaturasyon yüzdesi verileri anlamlı olarak negatif korele bulunmuştur, ortalama saturasyon değeri ile anlamlı olarak pozitif korele bulunmuştur (32). Çalışmamızda orta OUAS'lı hastalarda MoCa puanı ile PSG verileri arasında ilişki bulunamamış ancak;

ağır OUAS'lı hastalarda MoCa puanı ile ODİ arasında anlamlı negatif korelasyon, ortalama saturasyon ve minimum desaturasyon değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Ortalama desaturasyon indeksi arttıkça hastanın uykuda yaşadığı hipoksi artmakta ve MoCa puanı azalmaktadır. Minimum desaturasyon değeri ne kadar az olursa hasta o kadar kötü durumda olup MoCa testinden elde ettiği puan da korele olarak düşük gelmiştir. Yanyu H. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çıkan sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir (32). Jurádo-Gámez ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama oksijen saturasyonu % 92.10 ( $\pm$  2.14), desaturasyon yüzdesi 18.75% ( $\pm$  16.21), toplam uyku süresi 307.61 ( $\pm$  53.01), uyku etkinliği 87.79% ( $\pm$  9.21) olarak saptanmıştır. Nörokognitif testler ile yalnız ortalama oksijen saturasyonu arasında korelasyon yapılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır (7). Çalışmamızın sonuçlarında serum GFAP düzeyi ile polisomnografik veriler arasında anlamlı bir ilişki elde edemedik. Taradığımız literatürde serum GFAP düzeyi ile polisomnografik verileri kıyaslayan farklı çalışmalar saptamadık.

Hastaların tedavi öncesi laboratuvar parametrelerine bakıldığında tam kan sayımı ve serum GFAP düzeyi açısından ayrıca değerlendirildi. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 14,6 g/dL, hematokrit yüzdesi ortalama %44,3, MPV değeri ortalama 8,1 fL, GFAP değeri ortalama 8,1 ng/mL saptanmıştır. Serum GFAP düzeyine baktığımızda orta OUAS'lı hasta grubunda GFAP ile Hb, Htc arasında anlamlı pozitif korelasyon çıkmıştır. GFAP düzeyi arttıkça Hb ve Htc artmaktadır. OUAS düzeyi arttıkça hipoksi artmaktadır. Vücudumuz bu durumu kompanse etmek için oksijen taşıyan Hb miktarını arttıracaktır. Bu durum OUAS ile GFAP arasında dolaylı bir bağlantı kurmaktadır.

Feliciano ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları çalışmada RDW, Hb, Htc, MPV' de OUAS derecesi arttıkça artış saptamışlardır. PAP tedavisi ile de Hb, Htc, trombosit sayısı değerlerinde anlamlı düşüş tespit etmişlerdir (21). Soyaliç H. ve arkadaşları 2015'te çocuklarda adenotonsiller hipertrofisi olan OUAS'lı hastalarda preoperatif MPV değerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamış ve postoperatif üçüncü aydaki MPV düzeyi ve trombosit sayımında preoperatif MPV ve trombosit sayısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (73). Şimşek G. ve arkadaşları 2015'te UPF operasyonu geçiren OUAS'lı hastalarda preoperatif ve postoperatif üçüncü ay kontrolleri karşılaştırıldı. Tüm hastaların kan

parametreleri MPV değerleri dışında anlamlı olarak benzerdi. Hastaların AHİ ve apne epizodları UPF cerrahisinden sonra anlamlı olarak azalırken, oksijen satürasyonu anlamlı olarak arttı. MPV değerleri polisomnografik parametrelerle korele değildi (71). Erdim I. ve arkadaşlarının 2017'deki çalışmasına göre; ortalama RDW, OUAS şiddeti ile anlamlı olarak artmış ve solunum bozukluğu indeksi ve hipoksemik yüklerle pozitif bir korelasyon göstermiştir. PAP tedavisi ile altı ay sonra kırmızı kan hücresi sayısı, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısı anlamlı önemli bir düşüş göstermiştir. Ağır OUAS'lı vakalarda sadece Hb, Htc ve trombosit sayısı anlamlı olarak azalmıştır (20). Özsu S. ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı kesitsel çalışmada yine RDW'nin OUAS'lı hastalarda bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (58). Sökücü N. ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları çalışmada RDW'nin OUAS derecesi arttıkça anlamlı şekilde arttığını, minimum desaturasyon değerini düşürdüğünü, hemoglobinin oksijen doyunluğunu azalttığını, anemisi olan hastada bile durumun anlamlılığını koruduğunu saptamıştır (74). Şükrü E. ve arkadaşlarının 2013'te yaptıkları çalışmada tüm OUAS'lı hastalarda sağlıklılara göre MPV daha yüksek bulunmuş olup ancak; ağır OUAS grubunda ortalama MPV değeri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. MPV ile AHİ ve toplam uyku süresi arasında pozitif korelasyon, MPV ile trombosit sayısı ve minimum oksijen satürasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır (19). Bu çalışmalara göre bizim çalışmamız tam kan sayımında üç aylık CPAP tedavisi sonrasında kontrol değeri almamamız, sağlıklı kontrol grubumuzun olmaması, takipte bu kan parametrelerini kullanmamamız ile farklılık göstermektedir. Literatürde tam kan sayımı parametreleri daha çok OUAS'ın kardiyovasküler komorbidite sonuçlarıyla ilintili saptanmıştır.

GFAP glial hücre olan astrositin hücre duvarı elemanı olup glial hasarda açığa çıkmaktadır. Literatürde daha çok nörolojik hastalıklarda ve kafa travmalı hastalarda; yani nörolojik hasarın kesin gösterildiği hastalıklarda GFAP yüksekliği saptanmıştır. Axel Petzold'un yaptığı bir derlemede GFAP düzeyinin nöromyelitis opticada, multiple sklerozda, Alexander hastalığında, serebrovasküler patolojilerde (iskemik inme, subaraknoid kanama, intrakraniyel hemoraji), travmatik beyin hasarında, travmatik spinal kord hasarında, Alzheimer hastalığında, hidrosefalide ve diğer bazı durumlarda (meningomyelose, nöral tüp defektleri) yüksek olduğu saptanmıştır. GFAP özellikle akut nöronal hasarda akut faz reaktanı gibi kullanılabilir olduğu raporlanmıştır (62). Fraser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27 ağır travmatik beyin hasarı gelişen

çocukta serum ve beyin- omurilik sıvısında GFAP düzeyleri bakılarak karşılaştırma yapılmıştır. Hasarın birinci gününde GFAP düzeyi maksimum seviyede ölçülmüş olup BOS'ta serumdakinden daha fazla saptanmıştır. Değerler BOS'ta yedi günde, serumda ise yaklaşık 10 günde normalleşmiştir. Travmatik beyin hasarında GFAP düzeyinin hastalığın ağırlığı, prognozu ve takibinde belirteç olarak kullanılması önerilmektedir (24). Stein ve arkadaşlarının yaptığı 76 hasta grubu olan bir çalışmada travmatik beyin hasarı sonrasında gelişen serebral hipoksi derecesini ölçmek için serumda S100 $\beta$ , nöron spesifik enolaz, GFAP düzeyi ve parsiyel oksijen basıncı düzeyleri bakılmıştır. Hastalarda serebral hipoksinin klinik bulguları açığa çıkmadan önce bu markerların yükseldiği saptanmış ve erken prognozu belirlemede, erken müdahale ve önlem şansı doğurduğuna yönelik önemli belirteçler olabileceği sunulmuştur. Özellikle GFAP düzeyinin % 72 sensitiviteyle serebral hasar ortaya çıkmadan yükseldiğine işaret edilmiştir (75). Akdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 55 karbonmonoksit zehirlenmesi olan hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubunda nöron spesifik enolaz, S100 $\beta$  proteini ve GFAP düzeyleri bakılmıştır. Hastalar bilinçli ve bilinci olmayan olmak üzere iki gruba daha ayrılmıştır. Hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek değerler elde edilmiştir. Bilinçli ve bilinci olmayan grup arasında da değerlerde anlamlı fark saptanmıştır. CO zehirlenmesi hipoksiden bağımsız parankim hasarına ve beyinde inflamasyona neden olduğu için bu belirteçlerin hasarın göstergesi olarak kullanılabilirliği vurgulanmıştır (1). Çıkrıklar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada minör kafa travmalı 0-6 yaş grubu çocuklarda 63 hasta ve 30 kontrol grubu alınarak beyin bilgisayarlı tomografileri çekildi. Travmanın 1. ve 3,5. saatlerinde serum GFAP düzeyine bakıldı. Kontrol grup ile travmalı grup arasında da, travmanın her iki saati kıyaslandığında da serum GFAP düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak yine de bir umut olması nedeniyle GFAP markerının önemi vurgulanmıştır (15).

Çalışmamızda tedavi öncesi tüm hastaların GFAP düzeyi ortalama olarak 8,1 ( $\pm$ 5,7) ng/mL, üç aylık CPAP tedavisi sonrası 6,3 ( $\pm$ 5,1) ng/mL'dir. CPAP uyumuna göre hastaları ayırdığımızda düzenli CPAP kullananların tedavi öncesi ortanca (min-max) değeri 7,8 (0,3 – 16,5) ng/mL iken üç aylık CPAP tedavisi sonrası değeri 5,9 (0,5 – 16,6) ng/mL gelmiştir. Düzensiz CPAP kullanan grupta tedavi öncesi değeri 5,7 (0,5 – 20,1) ng/mL iken üç aylık CPAP tedavisi sonrası değeri 3,3 (1,4 – 14,7) ng/mL gelmiştir. Değerlere bakıldığında hastaların ilk kontrollerinde daha yüksek serum GFAP düzeyi bulunmuş ve ikinci kontrollerinde azalmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı

çıkamıştır. Değerlerin anlamlı çıkması; hasta sayısının az olmasından, sağlıklı kontrol grubumuzun olmamasından, hastaların % 35,4 (n=11)'ünün orta OUAS'lı olup nörokognitif fonksiyon kaybının daha az olmasından ve serum toplama aşamasında yaşanan teknik aksaklıklardan kaynaklanmış olabilir. Biz OUAS'ta hipoksik iskemik hasara bağlı astrosit hasarı ve buna bağlı açığa çıkan serum GFAP düzeyinin kanda artması hipotezi ile kurulmuş çalışmamızda anlamlı sonuçlar alamadık. Ancak bu durum OUAS ile serum GFAP düzeyi ilişkisinin olmadığı anlamına gelmemektedir. GFAP ile OUAS'ı değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve üç aylık CPAP tedavisi sonrası nörokognitif fonksiyonlarını ölçen testlerde aldıkları puanları inceledik. Literatürde daha çok orta ve ağır OUAS'larda nörokognitif fonksiyon kaybı olduğu belirtilmiştir. Hastalarımızın %35,4 (n=11)'ü orta, %64,6 (n=20) 'sı ağır OUAS'lıydı. %71 (n=22)'i CPAP tedavisini düzenli, %29 (n=9)'u düzensiz kullanıyordu. Tüm hastalara bakıldığında MoCa ve MCFSI testinde tedavi öncesine göre üç aylık CPAP tedavisi sonrasında anlamlı düzelmeler saptadık. Düzelmeye demek MoCa testinde puanın artmasından, MCFSI testinde puanın azalmasından kaynaklanmaktaydı. MMT puanında ise tüm hastalara bakıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum MoCa testinin MMT'ye göre daha kapsamlı olup var olan nörokognitif fonksiyon kaybını daha çok ortaya çıkarmasından kaynaklı olabilir. Hastaların CPAP uyumu da sonucun bu şekilde çıkmasından sorumludur. Çünkü tüm hastalarda anlamsız çıkan MMT puan değişimi, hastaları düzenli CPAP kullanan ve düzensiz CPAP kullanan gruplar olarak ikiye ayırdığımızda düzenli CPAP kullanan grupta anlamlı olarak artmıştır, düzensiz CPAP kullanan grupta anlamlı olmasa da puan azalışı gerçekleşmiştir. Düzenli CPAP kullanan hasta grubunda hem MMT, hem MoCa testi hem de MCFSI testinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Hastaların OUAS derecesi de MMT puan değişimine etkimıştır. Düzenli CPAP kullanan grupta orta ve ağır OUAS olarak ikiye ayırdığımızda MMT puanında değişime bakacak olursak; düzenli CPAP kullanan orta OUAS'larda fark saptamazken düzenli CPAP kullanan ağır OUAS'lı hastalarda anlamlı düzelmeler saptadık. MoCa testi ve MCFSI testi puanlarında ise düzenli CPAP kullananlarda hem orta hem de ağır OUAS'lı gruplarda anlamlı olarak daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu veriler OUAS'taki nörokognitif fonksiyon kaybının CPAP ile önüne geçilebileceğinin göstergesidir.

Düzensiz CPAP kullanan grupta MMT puanı tedavi öncesine göre üç aylık CPAP tedavisi sonrasında anlamlı olarak daha düşük gelmiştir. Düzensiz CPAP kullanmak nörokognitif fonksiyon kaybını azaltmayıp hastanın daha düşük puanlar elde etmesine sebep olmuştur. MoCa testi ve MCFSI testinde ise düzensiz CPAP kullanan grupta anlamlı fark saptanmamıştır. Düzensiz CPAP kullanan grubu ayrı ayrı orta ve ağır OUAS'lılar şeklinde değerlendirecek olursak MMT, MoCa ve MCFSI testinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Kanbay ve arkadaşları çalışmasında üç aylık düzenli CPAP kullanan hastaların takibi sonrasında MMT puanında anlamlı artış saptamıştır (40). Bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Munoz ve arkadaşları tarafından yapılan bir yıllık CPAP tedavisinin kognitif performans, gündüz uykululuk ve ruhsal durum sonuçlarını değerlendiren prospektif, kontrollü çalışmanın sonucunda ise; OUAS'lı hastalarda CPAP kullanılmasının uykululuk ve uyanıklılığı hem kısa, hem de uzun dönemde iyileştirdiği ancak bu hastalardaki anksiyete ya da depresyona etki etmediği, reaksiyon zamanındaki değişikliklerin klinik güvenilirliğinin ise düşük olduğu ortaya konmuştur (52). Farklı testler kullanmışlardır. Shih-Wei Lin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CPAP kullanımının tedavi öncesi, bir günlük tedavi sonrası ve üç aylık tedavi sonrası şeklinde izlemler yapılmıştır. Bir günlük ya da üç aylık tedavi ile hastalar uygulanan testlerde daha yüksek puanlar elde etmişlerdir. Ancak test içeriğindeki düzelen alanlar farklılık göstermektedir. Mesela bir günlük tedavide dikkat, karar verme, cevap kontrolü konusunda anlamlı düzelme saptanmıştır. Uzun dönem tedavi sonrasında da bu durum korunmuştur. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz grup arasında farklılık saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedaviye uyumsuz grup daha düşük puanlar elde etmişlerdir (70). Argün ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada 10 sağlıklı kontrol, 10 OHS'li, 10 da OUAS'lı hasta dahil edilmiş olup tek gece PAP terapisinin nörokognitif fonksiyonlar, depresyon ve anksiyeteye etkisine bakılmıştır. İçlerinde MoCa ve MMT'nin de olduğu yedi ayrı test uygulanmıştır. Hem OHS hem de OUAS grubunda değerlerde anlamlı düzelmeler, iyileşmeler saptanmıştır. Ancak tedavi süresinin tek gece olması ve kişi sayısının düşük olması ile daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (6). Gámez ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan İspanya'da yapılan çalışmasında hastalar dört ay süre ile CPAP kullanarak takip edilmiştir. Hastalara Luria-Nebraska nörofizyolojik hafıza testleri uygulanmıştır. OUAS'lı hastalar sağlıklı kontrollere göre tüm testlerde anlamlı olarak düşük başarı elde etmiştir.

OUAS'ın derecesi arttıkça performansları kötüleşmiştir. Dört aylık CPAP kullanımından sonra OUAS'lı hastalarda ise kısa süreli hafızada anlamlı olarak düzelme izlenmiştir, diğer fonksiyonlarda anlamlı başarı elde edilememiştir (7). 2014'te yayınlanan Brett C. Bade ve arkadaşlarının OUAS'lı 61 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada OUAS'lı hastalar CPAP uyumlu ve CPAP uyumsuz olarak iki gruba ayrılmışlardır. Kısa ve kolay bir test olması nedeniyle MCFSI kullanılmıştır. CPAP uyumlu hastaların % 84'ünde, CPAP uyumsuz grubun ise % 63'ünde MCFSI skoru normal düzeyde olup kendi içlerinde tedavi öncesinden üç aylık CPAP tedavisi sonrasında göre puanlarda azalma yani düzelme saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (8). Sonia Ancoli-Israel ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada Alzheimer hastalığına sahip olan aynı zamanda da OUAS'lı toplam 52 hastada CPAP tedavisiyle bilişsel işlevlerdeki gelişmeler incelenmiştir. Hastalara MMT de dahil çeşitli testler uygulanmıştır. İlk üç hafta iki hasta grubun yarısına terapötik CPAP ve yarısına plasebo CPAP verilmiştir. Ardından gelen üç hafta boyunca da terapötik CPAP grubundaki hastalar tedavilerine devam etmiş ancak plasebo koldakiler terapötik CPAP'a geçmişlerdir. İlk üç hafta nörokognitif fonksiyonlarda bir farklılık saptanmazken altıncı hafta sonunda hem plasebo CPAP kolunda hem de terapötik CPAP kolunda nörokognitif fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır. Bu düzelme MMT'de saptanmayıp diğer uygulanan testlerde ortaya çıkmıştır (4). Güzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MCFSI testi uygulanmış, OUAS'lı grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak 5 ve üzeri puan anormal değer olarak alındığında hastaların %40,4'ünün (n=19) anormal MCSFI puanları aldıkları görülmüştür (30). Bu çalışmalar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda orta ve ağır OUAS'lı hastalarda görülen nörokognitif fonksiyon kaybının çoğunun CPAP kullanımı ile düzelebileceği gösterilmiştir. Düzenli CPAP kullanan gruplarda tüm testlerde anlamlı düzelmeler olduğu, düzensiz kullanan grupta düzelme olmadığı saptanmıştır. Özellikle tedaviye uyum hasta için en önemli husustur. Hastalara tedavi başlarken ayrıntılı şekilde cihazı kullanma düzeni anlatılmalı ve bu veriler paylaşılmalıdır. Kontrollere çağırılıp hasta takibinde uyum sürekli sorulmalıdır. Serum GFAP düzeyinde tedavi öncesine göre üç aylık CPAP tedavisi sonrasında azalma saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. GFAP düzeyi ile OUAS ilişkisini ortaya koyan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6- SONUÇLAR

1- Çalışmaya katılan 31 hastanın %22,6'sı (n=7) kadın, %77,4'ü (n=24) erkek cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması  $48,3 \pm 10,4$ 'tü. Hastaların % 35,5'u (n=11) orta OUAS, %64,5'u ağır OUAS (n=20) idi. Orta OUAS'lıların hepsi erkek, ağır OUAS'lılardan %'22,6'sı (n=7) kadın, %42'si (n=13) erkekti.

2- Hastaların 9 tanesi hiç sigara içmemiş, 8 tanesi içip bırakmış ve 14 tanesi halen içmekteydi.

3- Hastaların hepsinin kilosu normalden fazlaydı. BMI ortalaması  $35,8 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> idi. Ortanca değeri 33,7, minimum değer 26,6, maksimum değer 52,2 kg/m<sup>2</sup> idi

4- Hastaların 3 tanesi okuma-yazma bilmiyordu, 7 tanesi ilkokul mezunu, 3 tanesi ortaokul mezunu, 6 tanesi lise mezunu ve 12 tanesi üniversite mezunuydu.

5- Hastaların AHİ ortalaması  $41,5 \pm 21,2$  idi. Ortanca değer 35,0 (Min:16,0 – Max:108,0)'di. Arousal indeksi ortanca değeri 5,2 idi. Uyku etkinliği ortanca değeri 89,3 idi. Tanı anındaki polisomnografi kaydında total uyku süresi ortanca değeri 508,9 dk idi. ODİ ortanca değeri 47,7 saptandı. Hastaların ortalama saturasyonu ortanca olarak % 93,8'di. Hastaların minimum desaturasyon değeri ortanca %76 idi. Hastaların desature kalma süreleri ortanca değeri 37,8 dk idi.

6- Hastaların tedavi öncesi ortalama hemoglobin değeri 14,6 g/dL, hematokrit yüzdesi ortalama %44,3, MPV değeri ortalama 8,1 fL, GFAP değeri ortalama 8,1 ng/mL saptanmıştır.

7- Hastaların %29'unda (n=9) CPAP kullanımına uyumsuzluk mevcuttu. Geri kalan %71'i (n=22) CPAP tedavisini düzenli kullanmakta idi. Düzensiz kullananların %22,2'si (n=2) kadın, %77,8'i (n=7) erkekti. Düzenli kullananların %22,7'si (n=5) kadın, %77,2'si (n=17) erkekti. Düzenli kullananların yaş ortalaması  $49,6 \pm 11,2$ , düzensiz kullananların  $45,1 \pm 7,7$  idi.

8- Çalışmada 8 orta OUAS'lı ve 14 ağır OUAS'lı hasta düzenli CPAP tedavisi alıyordu. 3 orta OUAS'lı ve 6 ağır OUAS'lı hasta düzensiz CPAP tedavisi kullanıyordu.

9- Hastaların tedavi öncesi ortalama MMT puanı  $22,7 (\pm 4,4)$  idi. Hastaların ortalama MoCa test puanları ise daha düşük  $19,8 (\pm 5,5)$  saptandı. MCFSI test puanları ise ortalama  $7,5 (\pm 4,5)$  saptandı. Serum GFAP düzeyleri ise  $8,1 (\pm 5,7)$  ng/mL idi.

10- Hastaların üç aylık CPAP tedavi sonrası ortalama MMT puanı  $23,5 (\pm 4,2)$  idi. Hastaların ortalama MoCa test puanları ise  $21,4 (\pm 5,4)$  saptandı. MCFSI test puanları ise ortalama  $6,2 (\pm 4,7)$  saptandı. Serum GFAP düzeyleri ise  $6,3 (\pm 5,1)$  ng/mL idi.



**11-** Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi serum GFAP düzeyi ile laboratuvar verilerinden Hb ve Htc düzeyi ile anlamlı pozitif korelasyon; polisomnografi verilerden total uyku süresi ile anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Ağır OUAS'lı grupta korelasyon bulunamamıştır.

**12-** Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MMT puanı ile polisomnografi verilerden minimum desaturasyon arasında pozitif korelasyon, desaturasyon süresi arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Ağır OUAS'lı hastalarda MMT puanı ile polisomnografik verilerden ODİ ve AHİ arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

**13-** Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MoCa puanı ile polisomnografik verilerle anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ağır OUAS'lı hastalarda MoCa puanı ile polisomnografik verilerden ortalama saturasyon ve minimum desaturasyon arasında anlamlı pozitif korelasyon, ODİ ve AHİ arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

**14-** Orta OUAS'lı hastalarda tedavi öncesi MCFSI puanı ile polisomnografik verilerden ortalama saturasyon arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Ağır OUAS'lı grupta korelasyon bulunamamıştır.

**15-** Hastaların yaşları ile tedavi öncesi MoCa testi puanı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Yaş ile MMT, MCFSI puanı ve serum GFAP düzeyi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**16-** Hastaların AHİ değeri ile tedavi öncesi MMT, MoCa test puanları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. AHİ ile MCFSI puanı arasında ise anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum hastaların iyilik hallerinin MMT, MoCa puanlarında artması ve MCFSI puanında azalmasından kaynaklanmaktadır. AHİ ile serum GFAP düzeyi arasında korelasyon bulunamamıştır.

**17-** Hastaların eğitim durumu ile tedavi öncesi MMT, MoCa test puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Eğitim durumu ile MCFSI puanı ve serum GFAP düzeyi arasında anlamlı sonuç elde edilememiştir.

**18-** Tüm hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında MMT, MoCa, MCFSI puanları ve serum GFAP düzeyleri karşılaştırıldığında MMT puanında hafif artış, serum GFAP düzeyinde ise azalma tespit edilmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. MoCa testi ile MCFSI testi değişiminde ise anlamlı düzelme saptanmıştır.

**19-** Düzenli CPAP kullanan grupta tedavi öncesine göre 3 aylık tedavi sonrasında MMT, MoCa ve MCFSI testi puan değişiminde anlamlı düzelme saptanmıştır. Düzenli kullanan hasta grubu kontrolde anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır. Serum GFAP düzeyi değişimi ise anlamsız bulunmuştur.

**20-** Düzenli CPAP kullanan grup OUAS derecelerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre 3 aylık tedavi sonrasında orta OUAS'lılarda MMT puan değişimi anlamlı bulunmazken ağır OUAS'ta anlamlı düzelme bulunmuştur. Düzenli CPAP kullanan orta ve ağır OUAS'lı her bir grupta MoCa ve MCFSI testinde anlamlı düzelme saptanmıştır. Serum GFAP düzeyi değişimi ise anlamlı bulunmamıştır.

**21-** Düzensiz CPAP kullanan grupta tedavi öncesine göre 3 aylık tedavi sonrasında MMT puanında anlamlı olarak düşüş saptanmıştır. MoCa ve MCFSI testindeki değişim ve serum GFAP düzeyi değişimi ise anlamlı bulunmamıştır.

**22-** Düzensiz CPAP kullanan grup OUAS derecelerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre 3 aylık tedavi sonrasında orta ve ağır OUAS'lı her bir grupta MMT, MoCa, MCFSI testinde ve serum GFAP düzeyi değişiminde anlamlı fark bulunmamıştır.

**23-** Sonuçlar değerlendirildiğinde CPAP tedavisi ile orta ve ağır OUAS'lı hastalardaki nörokognitif fonksiyon kaybının önüne geçmek mümkündür. Özellikle düzenli CPAP kullanımında nörokognitif fonksiyon ölçen testlerin hepsinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Serum GFAP düzeyi ile OUAS arasında ilişki için ise daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1-** Akdemir HU, Yardan T, Kati C, Duran L, Alacam H, Yavuz Y, Okuyucu A. The role of S100B protein, neuron-specific enolase, and glial fibrillary acidic protein in the evaluation of hypoxic brain injury in acute carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(11):1113-20
- 2-** Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Amfilochiou A, Dionellis G, Orphanidou D. Sleep apnea- related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J Sleep Res.* 2005;14(1):69-75.
- 3-** Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Liappas I, Chroneou A, Soldatos C, Roussos C. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2008;12(1):17-24.
- 4-** Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Loredó JS. Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea in Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Study. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(11): 2076–2081.
- 5-** Apte MV<sup>1</sup>, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut.* 1998; 43(1): 128–133.
- 6-** Argun Baris S., Tuncel D., Ozerdem C., Kutlu H., Onyilmaz T., Basyigit I., Boyaci H, Yildiz F. The effect of positive airway pressure therapy on neurocognitive functions, depression and anxiety in obesity hypoventilation syndrome. *Multidisciplinary Respiratory Med.* 2016;11:35.
- 7-** B. Jurádo-Gámez, O. Guglielmi, F. Gude, G. Buéla-Casal. Effects of continuous positive airway pressure treatment on cognitive functions in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Neurologia.* 2016;31(5):311-8.
- 8-** Bade BC, Strange C, Lal C. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Mail-In Cognitive Function Screening Instrument. *Am J Med Sci.* 2014;348(3):215-8.
- 9-** Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep- disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2001;24(1):96-105.
- 10-** Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Berry CC, Dimsdale JE. Neuropsychological effect of one- week continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a placebo- controlled study. *Psychosom Med.* 2001;63(4):579-84.
- 11-** Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the

Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications Version 2.2. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2013.

**12-** Cauter EV. Endocrine physiology. In: Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W.C. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4. Baskı, Philadelphia, 2005; 22: 266-82.

**13-** Chokroverty S: Chapter 2. An Overview of Normal Sleep. In Chokroverty S ed.: Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects. 3. Baskı. Philadelphia: Saunders; 2009: 5-21.

**14-** Chokroverty S: Chapter 7. Physiologic Changes in Sleep. In Chokroverty S ed.: Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects. 3. Baskı. Philadelphia: Saunders; 2009: 80-104.

**15-** Çıkrıklar H, Ekici M, Coşan D, Ekici A, Üstündağ Y, Karaali M, Kaynak M, Uz K, Baydemir C, Yürümez Y. Serum GFAP düzeyi, minör kafa travmalı çocuklarda beyin tomografisine alternatif olabilir mi?. Bozok Tıp Dergisi 2014;4(1):6-12.

**16-** Dinges, D. Probing the limits of functional capability: The effects of sleep loss on short- duration tasks. In Broughton, R., Ogilvie, R. (editörler): Sleep, Arousal and Performance. Boston, Birkhauser, 1992, s. 177-188.

**17-** Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. Sleep Med. 2014;15(1):27-32.

**18-** Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL Glial Fibrillary Acidic Protein: GFAP-Thirty-One Years (1969–2000), Neurochem Res. 2000;25(9-10):1439-51.

**19-** Erden ES, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç H, Demirköse M, Motor S, Genç S. Investigation of the relationship between mean platelet volume and obstructive sleep apnea syndrome” J Clin Exp Invest 2013; 4 (4): 492-496

**20-** Erdim I, Erdur O, Oghan F, Mete F, Celik M. Blood count values and ratios for predicting sleep apnea in obese children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017;98:85-90.

**21-** Feliciano A, Linhas R, Marçôa R, Cysneiros A, Martinho C, Reis RP, Penque D, Pinto P, Bárbara C. Hematological evaluation in males with obstructive sleep apnea before and after positive airway pressure. Rev Port Pneumol (2006). 2017;23(2):71-78.

**22-** Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, Cappa SF. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). Brain Res Bull. 2003;61(1):87-92.

- 23-** Foerch C, Curdt I, Yan B, Neumann-Haefelin T, Steinmetz H, Sitzer M. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:181-4.
- 24-** Fraser DD, Close TE, Rose KL, Ward R, Mehl M, Farrell C, Lacroix J, Creery D, Kesselman M, Stanimirovic D, Hutchison JS; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Severe traumatic brain injury in children elevates glial fibrillary acidic protein in cerebrospinal fluid and serum. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):319-24.
- 25-** George, C. F., Smiley, A. Sleep apnea and automobile crashes. *Sleep* 1999; 22: 790-795.
- 26-** Goss JR, Finch CE, Morgan DG. Age-related changes in glial fibrillary acidic protein mRNA in the mouse brain. *Neurobiol Aging* 1991;12:165-70.
- 27-** Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Petit D, Malo J, Montplaisir J. Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(10):2228-35.
- 28-** Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive Protein, Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Dysfunction in School-aged Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 15;176(2):188-93.
- 29-** Gozal D, Sans Capdevila O, McLaughlin Crabtree V, Serpero LD, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. Plasma IGF-1 levels and cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2009;10(2):167-73.
- 30-** Guzel A, Gunbey E, Koksall N. The performance of critical flicker frequency on determining of neurocognitive function loss in severe obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res*. 2017;26(5):651-656
- 31-** Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği/ Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-81.
- 32-** He Y, Chen R, Wang J, Pan W, Sun Y, Han F, Wang Q, Liu C. Neurocognitive impairment is correlated with oxidative stress in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respir Med*. 2016;120:25-30.
- 33-** Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000;31:2670-7.
- 34-** Hobson, J: *Sleep*. New York, Scientific American Library, 1989.

- 35-** Huang YS, Guilleminault C, Hwang FM, Cheng C, Lin CH, Li HY, Lee LA. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e4944.
- 36-** Hudgel DW, Hendricks C. Palate and hypopharynx sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1542- 7.
- 37-** Incalzi, RA., Marra, C, Salvigni BL, Petrone A, Gemma A, Selvaggio D, Mormile F. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J. Sleep Res.* 2004;13(1):79-86.
- 38-** İtil O, Köktürk O, Ardiç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H. *Uykuda Solunum Bozuklukları*. Ankara, Miki Matbaacılık, Türk Toraks Derneği, 2015
- 39-** Jung CS, Foerch C, Schanzer A, Heck A, Plate KH, Seifert V. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme. *Brain* 2007; 12:1-6.
- 40-** Kanbay A, Demir NC, Tutar N, Köstek O, Özer Şimşek Z, Buyukoglan H, Demir R, Parrino L. The effect of CPAP therapy on insulin-like growth factor and cognitive functions in obstructive sleep apnea patients. *Clin Respir J.* 2017;11(4):506-513.
- 41-** Kaynak, H., Ardiç, S.: *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları*. İstanbul, Türk Uyku Tıbbı Derneği, Nobel Tıp Kitabevi, 2011
- 42-** Kheirandish-Gozal L, McManus CJT, Kellermann GH, Samiei A, Gozal D. Urinary Neurotransmitters Are Selectively Altered in Children With Obstructive Sleep Apnea and Predict Cognitive Morbidity. *Chest.* 2013;143(6):1576-1583.
- 43-** Kryger, M. H., Roth, T., Dement, W. C. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4. Baskı, Philadelphia 205, Elsevier Saunders; s. 1023-1033.
- 44-** Kumral, E. : *Klinik Nöropsikoloji ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar*, Ankara, 2014; Bölüm 10, s: 325.
- 45-** Lazarides E. Intermediate filaments: a chemically heterogeneous, developmentally regulated class of proteins. *Annu Rev Biochem* 1982; 51:219-50.
- 46-** Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;54(3):773-7.
- 47-** MacNish, R: *The Philosophy of Sleep*. New York, W. R. M'phun 1834.
- 48-** Mathieu A, Mazza S, Décary A, Massicotte-Marquez J, Petit D, Gosselin N, Malo J, Montplaisir J. Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function: A comparison between younger and older OSAS patients. *Sleep Med.* 2008;9(2):112-20.

- 49-** Mathieu A, Mazza S, Petit D, Décary A, Massicotte-Marquez J, Malo J, Montplaisir J. Does age worsen EEG slowing and attention deficits in obstructive sleep apnea syndrome?. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(7):1538-44.
- 50-** McCarty DE, Chesson AL Jr, Jain SK, Marino AA. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep Med Rev.* 2014;18(4):311-9.
- 51-** McCormick DA, Westbrook GL: Chapter 51. Sleep and Dreaming. In Kandel, ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ eds.: *Principles of Neural Science*. 5. Bask1. New York: McGraw Hill; 2013: 1140-1158.
- 52-** Muñoz A, Mayoralas LR, Barbé F, Pericás J, Agusti AG. Long- term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 676-681.
- 53-** Nair D, Ramesh V, Li RC, Schally AV, Gozal D. Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) Signaling Modulates Intermittent Hypoxia-Induced Oxidative Stress and Cognitive Deficits In Mouse. *J Neurochem.* 2013;127(4):531-40.
- 54-** Nardone R, Bergmann J, Kunz A, Christova M, Brigo F, Tezzon F, Trinkka E, Golaszewski S. Cortical afferent inhibition reflects cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome: a TMS study. *Sleep Med.* 2012;13(7):919-25.
- 55-** Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
- 56-** Nylén K, Csajbok LZ, Ost M, Rashid A, Blennow K, Nellgard B. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38:1489-94.
- 57-** Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis. *Sleep.* 2013;36(9):1297-305.
- 58-** Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2012;190(3):319-26.
- 59-** Öztürk L, Metin G, Çuhadaroğlu Ç. FEF 25-75/ FVC measurements and extrathoracic airway obstruction in obstructive sleep apnea patients. *Sleep and Breathing* 2005; 9: 33-8.
- 60-** Pelin Z, Karadeniz D, Öztürk L. The role of mean inspiratory effort on daytime sleepiness. *Eur Respir J* 2003; 21: 688- 694.
- 61-** Peng Y, Zhou L, Cao Y, Chen P, Chen Y, Zong D, Ouyang R. Relation between serum leptin levels, lipid profiles and neurocognitive deficits in Chinese OSAHS patients. *Int J Neurosci.* 2017;127(11):981-987.

- 62-** Petzold, A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease. *Brain Res.* 2015;1600:17-31.
- 63-** Prilipko O, Huynh N, Thomason ME, Kushida CA, Guilleminault C. An fMRI study of cerebrovascular reactivity and perfusion in obstructive sleep apnea patients before and after CPAP treatment. *Sleep Med.* 2014;15(8):892-8.
- 64-** Puustinen, J., Luostarinen, L., Luostarinen, M., Pulliainen, V., Huhtala, H., Soini, M., & Suhonen, J. “The Use of MoCa and Other Cognitive Tests in Evaluation of Cognitive Impairment in Elderly Patients Undergoing Arthroplasty”. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2016;7(4):183-187.
- 65-** Rechtschaffen A, Siegel J: Chapter 47. Sleep and Dreaming. In Kandel, ER, Schwartz JH, Jessel TM eds.: *Principles of Neural Science.* 4. Baskin. New York: McGraw Hill; 2000: 936-947.
- 66-** Reeves SA, Helman LJ, Allison A, Israel MA. Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:5178-82.
- 67-** Sassani, A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motorvehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2004;27(3):453-8.
- 68-** Sforza E, Haba-Rubio J, De Bilbao F, Rochat T, Ibanez V. Performance vigilance task and sleepiness in patients with sleep- disordered breathing. *Eur. Respir J.* 2004; 24: 279- 285.
- 69-** Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep.* 2005;28(11):1405-11.
- 70-** Shih-Wei Lin, Yu-Ting Chou, Kuo-Chin Kao, Li-Pang Chuang, Chien-Ming Yang, Han-Chung Hu, Chung-Chi Huang, Cheng-Ta Yang, Ning-Hung Chen. Immediate and Long-term Neurocognitive Outcome in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome After Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* (2015) 67(Suppl 1):S79–S85.
- 71-** Simsek G, Haytöglu S, Muluk NB, Arıkan OK, Cortuk M, Kiraz K. Mean Platelet Volume Decreases in Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea After Uvulopalatal Flap Surgery. *J Craniofac Surg.* 2015;26(7):2152-4.
- 72-** Smith ME, McEvoy LK, Gevins A. The impact of moderate sleep loss on neurophysiologic signals during working memory task performance. *Sleep.* 2002 ;25(7):784-94.



- 73-** Soyaliç H, Somuk BT, Doğru S, Gürbüzler L, Göktaş G, Eyibilen A. Evaluation of mean platelet volume and its ratio over platelet count in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2015;25(1):16-21.
- 74-** Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L, Seyhan EC, Altın S. Can red blood cell distribution width predict severity of obstructive sleep apnea syndrome?, *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):521-5.
- 75-** Stein DM, Lindell AL, Murdock KR, Kufera JA, Menaker J, Bochicchio GV, Aarabi B, Scalea TM. Use of Serum Biomarkers To Predict Cerebral Hypoxia after Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2012;29(6):1140-9.
- 76-** Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK Functional imaging of working memory in obstructive sleep- disordered breathing. *J Appl Physiol (1985).* 2005;98(6):2226-34.
- 77-** Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: The Importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003;254(1):32-44.
- 78-** Vos PE, Van Gils M, Beems T, Zimmerman C, Verbeek MM. Increased GFAP and S100beta but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. *Eur J Neurol* 2006; 13:632-8.
- 79-** Walsh SP, Raman R, Jones KB, Aisen PS; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. ADCS Prevention Instrument Project: the Mail-In Cognitive Function Screening Instrument (MCFSI). *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20 (4 Suppl 3): S170-8.
- 80-** Weinstein DE, Shelanski ML, Liem RK. Suppression by antisense mRNA demonstrates a requirement for the glial fibrillary acidic protein in the formation of stable astrocytic processes in response to neuron. *J Cell Biol* 1991; 112:1205-13.
- 81-** Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001; 6:135-46.
- 82-** Xie H, Yung WH. Chronic intermittent hypoxia induced deficits in synaptic plasticity and neurocognitive functions: a role for brain-derived neurotrophic factor. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(1):5-10.
- 83-** Xu M, Yang Y, Zhang J. Levels of neuroglobin in serum and neurocognitive impairments in Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013;17(2):573-82.
- 84-** Young T, Palta M, Dempsey J. The Occurrence of sleep- disordered breathing among middle- aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.

**85-** Young T, Scatrud J, Peppard PE. Risk factors for OSA in adults. JAMA. 2004;291(16):2013-6.



## EKLER

### EK 1: Etik kurul onayı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/96-286

02.05.2016

Sayın Yrd.Doç.Dr.Aygül GÜZEL

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda CPAP Kullanımının Nörokognitif Fonksiyonlar ve Serum Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) Düzeyine Etkisi** başlıklı OMÜ KAİK 2016/74 Karar nolu Biyokimya çalışması +Anket çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergelerine göre 11.02.2016 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

  
Prof.Dr.Darsun AYGÜN  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## EK 2: Mini Mental Test

**Standardize Mini Mental Test**

Ad Soyad : \_\_\_\_\_ Tarih : \_\_\_\_\_  
Yaş : \_\_\_\_\_ Etiler (ya) : \_\_\_\_\_ Meslek : \_\_\_\_\_  
Akrab. Eil. : \_\_\_\_\_ Toplam puan : \_\_\_\_\_

**YÖNELİM**  
(Toplam puan 10)

Hangi yıl gündüzyüz \_\_\_\_\_

Hangi mevsim gündüzyüz \_\_\_\_\_

Hangi ay gündüzyüz \_\_\_\_\_

Bugün ayın kaç \_\_\_\_\_

Hangi gündüzyüz \_\_\_\_\_

Hangi ülkede yaşıyorsunuz \_\_\_\_\_

Su an hangi şehirde bulunmaktasınız \_\_\_\_\_

Su an bulunduğunuz semt neresidir \_\_\_\_\_

Su an bulunduğunuz bina neresidir \_\_\_\_\_

Su an bu binada kaçınca katasınız \_\_\_\_\_

**KAVIT NAKTASI**  
(Toplam puan 3)

Size kıztardan söyleyeceğim üç isim dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarıyın  
(Masa, Bayrak, Elbisel) (20 an süre unutan) Her doğru isim 1 puan

**DİKKAT VE HESAP YAPMA**  
(Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.  
Her doğru işlem 1 puan. (100, 99, 98, 79, 72, 69)

**NATIRLAMA**  
(Toplam puan 3)

**İSİM**  
(Toplam puan 9)

a) Bu görüldüğünüz nesnelere isimleri nedir? (sant, kaleni) 2 puan (20 an süre)

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleleri dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve Ekar İstemiyorum" (10 an süre) 1 puan

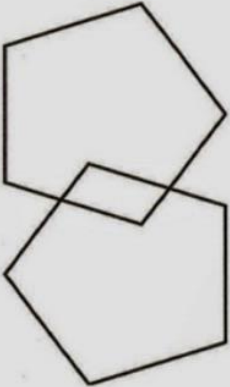
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledığınızı yapın. "Masada duran kağıda sağ kol elinizle alın, iki elinizle ilüye kağıda ve yere bulunan lükten" Toplam puan 3, süre 30 an, her bir doğru işlem 1 puan.

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söyleyen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (sırtılda)

e) Şimdi vereceğim kağıda aldınıza gelen anlamlı bir cümleleri yazın. (1 puan)

f) Size göstereceğim şeklin ayırması için (sırtılda) (1 puan)

**GÖZLERİNİZİ KAPATIN**



### EK 3: MoCa Testi

#### MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:  
Eğitim:  
Cinsiyet:

Protokol:  
Test Tarihi:  
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEMLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN			
<p>Küp Kopyalama</p>		<p>Çevresi Rakamlar Kollar</p> <p>[ ] [ ] [ ]</p>			___/5		
<b>ADLANDIRMA</b>							
		<p>[ ] [ ] [ ]</p>		___/3			
<b>BELLEK</b>							
<p>Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın, 5 dakika sonra tekrar sorun.</p>		BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Puan yok
1. deneme							
2. deneme							
<b>DİKKAT</b>							
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayılan baştan sona doğru saymalı		[ ] 2 1 8 5 4		___/2			
Hasta sayılan sondan başa doğru saymalı		[ ] 7 4 2					
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla harf varsa ise puan vermeyin. [ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB ___/1							
100 den başlayarak yediler çıkarma		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.							
<b>LİSAN</b>							
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[ ] [ ]		___/2			
Aktivite / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[ ] _____ N ≥ 11 kelime		___/1			
<b>SOYUT DÜŞÜNME</b>							
Benzerlik, Örn, muz-portakal = meyve, [ ] tren - bisiklet [ ] saat- otel		[ ] [ ]			___/2		
<b>GEÇİKMELİ HATIRLAMA</b>							
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
Kategori İpucu		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Çoklu seçmeli İpucu							
<b>YÖNELİM</b>							
[ ] Gün [ ] Ay [ ] Yıl [ ] Gün adı [ ] Yarı [ ] Şehir		[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]			___/6		
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30 TOPLAM ___/30							

#### EK 4: MCFSI testi

MCFSI SKORLAMASI				
Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama (Mild Cognitive Function Impairment Screen-MCFSI)				
		Evet (1)	Hayır (0)	Belki (0,5)
1-	Bir yıl önce ile karşılaştırdığınızda hafızanızda önemli derecede azalma hissettiniz mi?			
2-	Soruları tekrar tekrar sorma meyiliniz olduğunu size söylüyorlar mı?			
3-	Koyduğunuz şeyleri sık sık bulamama sorunuz olur mu?			
4-	Son zamanlarda yazılı hatırlatıcıları daha güvenli buluyor musunuz?			
5-	Ailevi günleri, tatilleri ya da randevuları hatırlamak için başkalarından yardım alırsınız mı?			
6-	İsimleri hatırlamada, doğru kelimeyi bulmada ya da cümle tamamlamada çok sıkıntıya sahip misiniz?			
7-	Sürücülükte dahi fazla sıkıntı yaşıyor musunuz?			
8-	Bir yıl önce ile karşılaştırdığınızda paranın yönetiminde daha çok zorlanıyor musunuz?			
9-	Sosyal aktivitelere katılımınız azaldı mı?			
10-	Bir yıl önce ile karşılaştırdığınızda iş performansınızda önemli azalma oldu mu?			
11-	Haberleri, kitapların bölümünü, filmleri veya televizyon programlarını takipte bir yıl önceye göre daha fazla sıkıntı yaşıyor musunuz?			
12-	Şu an ile bir yıl önceyi karşılaştırdığınızda herhangi bir aktivitenizde önemli derecede azalma oldu mu?			
13-	Herhangi bir şehre gittiğinizde kaybolma gibi bir yönelim kaybınız oldu mu?			
14-	Ev aletlerini kullanmakta fazla zorluk yaşıyor musunuz?			
Toplam				