

**T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN HASTALARDA
POZİTİF HAVA YOLU BASINÇ TEDAVİSİNİN OKSİDATİF
STRES VE HAVA YOLU İNFLAMASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.HARUN KARAMANLI**

MAYIS 2011 ANKARA

**T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN HASTALARDA
POZİTİF HAVA YOLU BASINÇ TEDAVİSİNİN OKSİDATİF STRES
VE HAVA YOLU İNFLAMASYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.HARUN KARAMANLI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ DR.DUYGU ÖZOL**

MAYIS 2011 ANKARA

TEŞEKKÜR

Yanında çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeki YILDIRIM'a,

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Duygu Özo'l'a,

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocam Doç. Dr. Bülent Bozkurt'a

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım, hemşireler ve personellere,

Tezimin laboratuvar aşamasında değerli yardımlarda bulunan Biyokimya A.D.'dan sayın dekanımız Ramazan Yiğitoğlu ve Dr. Sema Uysal'a

Tezimin oluşumu sırasında desteklerini yanımda hissettiğim SFT ünitesi çalışanı Nalan Kapusuzoğlu'na; Uyku Bozuklukları Ünitesi çalışanları A.Başak Daşkın ve Abdulkadir Demirci'ye,

Göğüs Hastalıkları ihtisasım boyunca desteğini fedakarlığını esirgemeyen sevgili eşim ve canım oğluma, en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
ŞEKİL –TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
I.GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
II.1. Normal Uyku.....	4
II.3. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS).....	6
II.3-1 Tanımlar	7
II.3-2 Tanı Kriterleri:.....	7
II.3-4. Epidemiyoloji	8
II.3-5 OSAS’ın Klinik Özellikleri.....	9
II.3-6 OSAS’a eğilimi artıran faktörler:	10
II.3-7 Fizyopatoloji.....	12
II.3-8 OSAS Sonuçları	13
II.3-9 OSAS tanısında polisomnografi (PSG)	24
II.3-10 OSAS Tedavisi	25
III. MATERYAL VE METOTLAR.....	33
IV SONUÇLAR.....	40
V. TARTIŞMA	51
VI.KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

3-NT:3-nitrotirozin

8-IP:8-izoprostan

AHI:Apne Hipopne İndeksi

AI: Arousal indeksi

BKI :Beden kitle indeksinde

CPAP:Devamlı pozitif havayolu basınç

CRP: C-Reaktif Protein

ESR:Eritrosit sedimentasyon oranı

HIF-1 alfa:Hipoksi inducible faktör alfa

IH: İntermitant hipoksiye

IL-6:İnterlökin-6

MIN O₂ SAT:Gece en düşük oksijen saturasyonu

NFk-B :Nükleer faktör kappa-B

NO:Nitrik oksit

ODI:Oksijen Desatürasyon İndeksi

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

OSATO₂:Ortalama Oksijen saturasyonları

PSG:Polisomnografi

RNS:Reaktif nitrojen ürünleri

ROS:Reaktif oksijen ürünleri

TNF- α :Tümör nekrozis faktör alfa

TST-SaO₂ \leq %90:Gece boyu desatüre halde geçirilen toplam uyku zamanı

ÜSY:Üst solunum yolu YSH: Yoğunlaştırılmış solunum havası

ŞEKİL –TABLO LİSTESİ

Şekil 1:İH ile seçici olarak aktive olan inflamatuar yolak	17
Şekil 2: OSAS hastalarında damar duvarındaki değişiklikler	18
Şekil3:OSAS sonuçlarının potansiyel moleküler mekanizmalarını	31
Şekil 4: Çalışma protokolü akış şeması	34
Şekil 5: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası AHİ,ODİ ve Aİ değerleri	41
Şekil 6:PAP tedavisi öncesi –sonrası YSH nitrotirozin seviyeleri	45
Şekil 7: PAP tedavisi öncesi –sonrası serum nitrotirozin seviyeleri	45
Şekil 8:PAP tedavisi öncesi –sonrası YSH 8-IP seviyeleri	46
Şekil 9:PAP tedavisi öncesi –sonrası serum 8-IP seviyeleri	46
Şekil 10:PAP tedavisi öncesi – sonrası YSH IL-6 seviyeleri	47
Şekil 11:PAP tedavisi öncesi – sonrası serum IL-6 seviyeleri	47
Şekil 12- PAP tedavisi öncesi – sonrası YSH TNF alfa seviyeleri	48
Şekil 13- PAP tedavisi öncesi – sonrası serum TNF alfa seviyeleri	48
Şekil 14: PAP tedavisi öncesi –sonrası CRP seviyeleri	49
Şekil 15: PAP tedavisi öncesi –sonrası sedimantasyon seviyeleri	50
Tablo 1 : OSAS ciddiyet skorlaması	15
Tablo 2: Hastaların cinsiyetlerine göre demografik özellikler	40
Tablo 3: PAP tedavisi ile PSG değerlerindeki değişim	41
Tablo4:Obez-non obez grupların demografik,OSAS şiddeti değerleri ve belirteçler açısından karşılaştırılması	43
Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası topluca YSH’da bakılan belirteçler	44
Tablo 6:Tedavi öncesi ve sonrası topluca serumda bakılan belirteçler	44

ÖZET

Amaç:

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku sırasında üst hava yollarındaki tıkanıklıklar nedeni ile tekrarlayan solunumsal bozukluklar (apne, hipopne) sonucu gelişen ve belirgin vücut sistemini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada amacımız, öncelikle, uyku laboratuvarımızda yatarak tetkik edilen, benzer yaş ve beden kitle indeksine sahip; orta veya ağır dereceli uyku apnesi olan 35 hastanın yoğunlaştırılmış solunum havası (YSH) ve serum örneklerinde tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α), interlökin - 6 (IL-6), CRP, 8-izoprostan (8-IP) ve nitrotirozin değerlerine 3 aylık düzenli CPAP tedavisinin etkisini araştırmak planlandı.

Materyal Metot:

Çalışmaya tüm gece polisomnografi (PSG) ile orta ve ağır derecede toplam 35 yeni OSAS tanısı konulan hasta alındı. PSG tetkiki takip eden sabah kan ve YSH örnekleri alındı. TNF alfa, IL-6, CRP ve sedimantasyon (inflamatuvar belirteçler), 8-IP, nitrotirozin (oksidatif stres belirteçleri) hastaların serum ve YSH örneklerinde yüksek duyarlı kitlerle ölçüldü. 3 ay boyunca düzenli CPAP tedavisi kullanım (haftada en az 5 gün ve gecede 4 saatten fazla) sonrası aynı belirteçlere bakıldı.

Sonuçlar:

Tüm EBC belirteçlerinin CPAP tedavisi ile gerilediği ve serum nitrotirozin ve 8-izoprostan seviyeleri belirgin derecede azaldığı tespit edildi. Sedimantasyon, CRP, IL-6 ve TNF-alfa tedavi sonrası aynı kaldı. Nitrotirozin seviyesi ortalama oksijen saturasyonu ($p<0,01$), minimum oksijen saturasyonu ($p<0.05$) ve %90 saturasyon altında geçirilen toplam uyku zamanı ($p<0.01$) arasında korelasyon tespit edildi.

CPAP tedavisi OSAS hastalarında hava yollarında inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltır. Böylece bu tedavi serumda sistemik oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olur. Nitrotirozin seviyeleri OSAS şiddeti ile korelasyon gösterir.

Anahtar kelimeler: Uyku apnesi, inflamasyon, CPAP

SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), is characterized by recurrent respiratory disorders (apnea, hypopnea) in upper airway obstruction during sleep and induced a significant health problem affecting many body systems. The aim of the study was to examine the influence of three months regular treatment of continuous positive airway pressure (CPAP) on exhale breathing condensate (EBC) and serum TNF- alpha, IL-6, 8-isoprostan and peroxynitrite value in 35 moderate and severe OSAS patients with similar age and body mass index.

Methods

Total of 35 patients who were newly diagnosed as moderate and severe OSAS with full night polysomnography were included to the study. fasting blood and EBC samples were collected in the morning after polysomnography. Circulating to determine inflammation; levels of tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin-6 (IL-6), CRP and sedimentation were measured and determine oxidative stress 8- isoprostane, nitrotirozin levels were measured with high sensitivity. After treatment with three months CPAP(at least 5 days in a week and more than 4 hours nightly) all these measurements were repeated.

Results

We found that all markers in EBC significantly decreased with CPAP treatment and also serum nitrotyrosine and 8-isoprostane levels were significantly decreased with treatment. Levels of sedimentation, CRP, IL-6 and TNF-alpha were remained same after treatment. We found that only nitrotyrosine levels were significantly correlate with mean saturation O₂ (p<0.01), minimum O₂ saturation (p<0.05) and % time in SpO₂ 90%(p<0.01).

Conclusions

CPAP treatment decreases inflammation and oxidative stress levels in airways in OSAS patients. Also this treatment helps to decrease systemic oxidative stress levels in serum. Nitrotyrosine levels correlated well with severity of OSAS.

Keywords: sleep apnea ,CPAP, inflammation

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku sırasında solunum şeklinde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolar uykuda solunum bozukluklarını oluşturur ve en sık % 90 oranında izlenen, Obstriktif uyku apne sendromudur (OSAS) [1].

OSAS uykuda üst solunum yollarının (ÜSY) tekrarlayıcı tamamen veya kısmi olarak tıkanmaları ile seyreden beraberinde oksijen düşüklüklerinin eşlik ettiği bir klinik durumdur [2]. OSAS'ın en çok rastlanan gece semptomu horlama iken, gündüz semptomu ise artmış uykululuk halidir [3]. Kuzey Amerika'da OSAS yaygınlığı, erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 olarak saptanmıştır [4]. Toplum sağlığı açısından giderek önem kazanan OSAS trafik kazalarının %30'undan sorumlu tutulmaktadır. Uykuda solunum bozukluğu olan kişiler 7 kat daha fazla trafik kazası yapma riski taşımaktadırlar [5].

OSAS'da apne esnasında oluşan hipoksemi sonucu pulmoner ve sistemik arter basıncında artma ve kalp hızında değişiklikler gibi hemodinamik komplikasyonlar görülebilir. Sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, aritmi, ani ölüm, serobrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile OSAS arasında anlamlı etkileşim bulunmuştur. Bunun yanında metabolik, gastrointestinal, hematolojik sistemleri de etkileyebilmektedir [6].

Son on yılda ilgi çeken konulardan biri de OSAS da tekrarlayıcı solunum olayları sonucu oluşan arousalları, hipoksi ataklarının ve uyku yoksunluğunun yol açtığı sistemik inflamatuvar değişikliklerdir [7]. Sistemik inflamasyonun OSAS'da hastalığın belirtilerinin ve kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Manyetik rezonans (MR) ile OSAS'lı hastaların ÜSY'de daralmanın lateral faringeal duvarda kalınlaşma ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu kalınlaşmanın bir kısmı inflamasyona bağlı gelişen ödemdir. OSAS'da inflamasyonun varlığı üst solunum yolu yumuşak dokusunda gösterilmiştir. Apneli hasta ve horlayan hastalarda yapılan incelemede; damar duvarında konjesyonla birlikte ödem ve genişleme varlığı saptanmıştır [8]. Horlama etkisi ile oluşan travma, plazma hücreleri ve T lenfositler bağ dokusu yapımını artırmaktadır. OSAS'lılarda horlamanın yol açtığı travmaya bağlı etkilenen bölgesinde nazal inflamasyon oluştuğu görülmüştür [9]

Sistemik inflamatuvar cevabın bir parçası olarak, oksijen/nitrojen serbest radikalleri salan beyaz kan hücrelerin aktivasyonu vardır. Her ÜSY tıkanması ile azalan oksijen saturasyonu, sonra hızla normale döner. Tekrarlayıcı oksijen saturasyon değişiklikleri sonrası hipoksi dokularda zarara yol açar, bu durum tekrarlanan iskemi-reperfüzyon zararının benzeri olarak düşünülmektedir. Bu tarz zararlar reoksijenizasyon sırasında serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu reaktif türlerin, nükleik asitler, lipitler ve proteinlerin yapısal bozukluğunun gelişmesine ve böylece birçok sistemik rahatsızlıklarının gelişiminde role sahip oldukları bilinmektedir [10]

Tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apneli hastalarda, hipoksi/reoksijenizasyon olayları her uyku saatinde sıkça meydana gelmektedir. Ağır OSAS'li hastalarda artan serbest radikal düzeyi, düşük antioksidan kapasitesini göstermekte olup, oksidatif stres

oluşumunun nedenidir. Oksidatif stres ya da özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik, obstrüktif uyku apneli hastalarda hipoksi ve eşlik eden hastalıklar arasındaki patofizyolojik ilişkide önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stresin; lipit peroksidasyonu, enzim inaktivasyonu ve aktivasyonu, DNA hasarı ve yaşlanma ile ilişkili olduğu bulunmuştur [11].

Çalışmamızda; OSAS tanısı almış hastalarımızda uygulanan devamlı pozitif havayolu basınç (Continuous Positive Airway pressure - CPAP) tedavisinin hem havayollarında, hem de serumda sistemik inflamasyona ve oksidatif stres üzerine etkisini belirlemeyi amaçladık. Bunun için hastalarımızın tedavi öncesi ve düzenli 3 aylık tedavi sonrası hasta serumlarında ve yoğunlaştırılmış nefes havasında (YSH) oksidatif belirteç olarak peroksinitrit ve 8-izoprostan (8-IP); inflamasyon belirteci olarak TNF - α (tümör nekrozis faktör- alfa), IL-6 (İnterlökin-6) ,CRP ve sedimantasyon düzeyleri ölçüldü.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. Normal Uyku

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kesilmesidir. Uyku, hayatımızın üçte birini geçirdiğimiz ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgudur. Uyku fizyolojisinin açıklanması EEG uygulamaları ile anlaşılabilmiştir. 1965 yılında ilk olarak Gastaut tarafından uykunun solunum üzerine olan etkileri araştırılmış ve polisomnografi (PSG) uygulamaları başlatılmıştır [12].

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” (rapid eye movement, REM) ve olmadığı “yavaş dalga uykusu” (non rapid eye movement, NREM) olmak üzere iki evre olarak tanımlanır.

a) NREM Uykusu: Üç evreden oluşur. Uykunun %75-80’ini oluşturur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilir.

-NREM Evre 1: Gece uykusunun %2-5’ini,

-NREM Evre 2: Gece uykusunun %45-55’ini,

-NREM Evre 3: Gece uykusunun %20-25’ini oluşturur.

b) REM Uykusu: Tonik ve fazik REM olarak iki bölümde incelenir. Uykunun %20-25’ini oluşturur. Uyku süresince, REM dönemi 90–120 dakikalık periyotlarla gerçekleşir ve 5–30 dakikalık sıkluslar halinde 4–6 kez tekrarlanır. [13].

II.2 Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması

1. İnsomniler
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
 - A. Santral uyku apne sendromu
 - a. Primer santral uyku apne sendromu
 - b. Tıbbi sorunlara bağlı diğer santral uyku apneler
 - c. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı santral uyku apne sendromu
 - d. İnfant primer uyku apnesi
 - B. Obstrüktif uyku apne sendromu
 - a. Erişkin obstrüktif uyku apne sendromu
 - b. Çocukluk obstrüktif uyku apne sendromu
 - C. Uykuya ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi sendromları
 - a. Uykuya bağlı idyopatik non-obstrüktif hipoventilasyon
 - b. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon
 - c. Tıbbi durumların neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon/hipoksemi
 - d. Akciğer parankim ve vasküler patolojilerin neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon / hipoksemi
 - e. Alt solunum yolları obstrüksiyonunun neden olduğu hipoventilasyon/hipoksemi
 - f. Nöromusküler ve göğüs duvarı rahatsızlığının neden olduğu hipoventilasyon /hipoksemi

3. .Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
4. Sirkadyen ritim uyku bozuklukları
5. .Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
- 7.İ zole semptomlar, normal varyantlar
- 8 .Diğer uyku bozuklukları [12]

II.3. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)

OSAS uyku esnasında tekrarlayıcı tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur [12]. OSAS terimi ilk kez Guilleminault tarafından kullanılmıştır.

II.3-1 Tanımlar

Apne: Bu obstrüksiyona bağlı olarak, inspirasyonda en az 10 saniye süre ile hava akımının %90'dan fazlası azalması apne olarak adlandırılır.

Hipopne: Hipopne için ölçüm farklılığından kaynaklanan 2 farklı tanımlama yapılmıştır.

1.Nazal basınç kanülü temelinde yapılan kayıta, uyku sırasında solunum amplitüdünün başlangıç değere göre en az %30 azalması, obstrüktif olayın en az 10 saniye sürmesi, öncesi bazal oksijen satürasyonuna göre satürasyonda %4 azalma ve olayın en az %90'lık kısmının hipopne kabul edilen amplitüd azalma ölçütlerini karşılaması

2.Nazal basınç kanülü temelinde yapılan kayıta, uyku sırasında solunum amplitüdünün başlangıç değere göre en az %50 azalması, obstrüktif olayın en az 10 saniye sürmesi, olay öncesi bazal satürasyona göre satürasyonda %3 lük azalma ve olayın en az %90'lık kısmının hipopne kabul edilen amplitüd azalma ölçütlerini karşılaması[14].

Apne Hipopne İndeksi(AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

Arousal: Uykudan aniden uyanma ya da derin uykudan bir önceki faza, daha yüzeysel bir uyku evresine ani geçiştir. Apne ve hipopneyi sonlandıran uyana yazma olarak tanımlanır. NREM fazında EEG'de 3 sn.den fazla süren alfa veya teta aktivitesine geçiş, REM fazında ise EMG aktivitesinde azalma ile belirlenir. Arousal oksijen desatürasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar, uyanmaya neden olarak uykuyu böler, verimliliğini azaltır ve gündüz aşırı uyku haline neden olur. Arousalın, apneyi takiben üst hava yolu açıklığının yeniden sağlanması için gerekli olduğuna inanılır. Halen tartışmalar olmasına karşın arousal oluşmasında birden fazla mekanizma rol oynuyor gibi düşünülmektedir. Bunlar; hipoksi, hiperkapni ve artmış hava yolu direncidir [15].

Solunum çabasında artma ile ilişkili Arousal (RERA) : Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasındaki artış ile karakterize ve arousala sonlanan bir durumdur. En az 10 sn. sürmelidir.

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory disturbance index(RDI)): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'ların toplamına denir.

II.3-2 Tanı Kriterleri:

OSAS tanısı için aşağıdaki kriterlerin varlığı gerekir (A+B ve D veya C ve D)

A. Hasta şu durumlardan en az birisini belirtmelidir:

- Uyanırken istem dışı uyku epizotları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk yakınmaları
- Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma
- Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi

B. PSG (polisomnografi)de aşağıdakilerin gösterilmesi:

- Bir saatlik uykuda polisomnografik olarak 5 veya daha fazla başka nedenle açıklanamayan skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA (arousal ile ilişkili solunum olayı) olması
- Her solunum olayında, solunum çabası saptanmalıdır (RERA).

C. PSG (polisomnografi)de aşağıdakilerin gösterilmesi:

- Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne, RERA) olması
- Her solunum olayında, solunum çabası saptanmalıdır (RERA).

D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.

Tablo 1. Osas Ciddiyet Skorlaması

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

II.3-4. Epidemiyoloji

Günümüzde OSAS'ın prevalansı erişkin popülasyonda; kadında % 1,2–2,5 ve erkekte % 1–5 olarak kabul edilmektedir. Bugüne dek, epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yaşları 30 ile 60 arasında değişen,

602 erkek ve kadın olgu PSG ile değerlendirilmiş; erkekte % 24, kadında % 9 oranında obstrüktif uyku apnesi tespit edilmiştir. Bu grupta gündüz aşırı uykululuk sırasıyla % 22 ve % 17, OSAS prevalansı da erkekte %4, kadında % 2 bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek prevalans 45–64 yaşları arasında % 4,7 olarak saptanmış, 64 yaş ve üzerinde ise % 1.7 olarak bulunmuştur. 1993 yılında Young ve ark [16] çalışmasında orta yaşta bayanlarda ve erkeklerde apne- hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 ve gündüz uykululuk hali ile tanımlanan OSAS prevalansı sırasıyla % 2 ve % 4 oranında tespit edilmiştir. 30-60 yaş arası habitüel horlaması olan 1490 katılımcı 4 yıllık süreçte uyku labratuvarında çalışmaya alınmıştır. Erkeklerin % 24'ünde ve kadınların % 9'unda AHI ≥ 5 olarak; erkeklerin % 9' unda ve kadınların % 4 ünde AHI ≥ 15 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OSAS prevalansı % 1.8 olarak bildirilmiştir [17]

II.3-5 OSAS'ın Klinik Özellikleri

Majör Semptomlar:

1. Horlama
2. Tanıklı apne
3. Gündüz aşırı uykululuk hali

Horlama: Uyku esnasında yumuşak damağın vibrasyonu sonucu oluşan sesin orofarengal pasajdan geçmesi ile oluşmaktadır. OSAS'ın en erken ve en sık semptomudur. Horlaması olan kişilerin %35'inde apne, apne tespit edilen olguların ise %75'inde horlama tespit edilmiştir [18]. Horlama uyku apneli hastalarda sık görülür ve yokluğu OSAS gelişimini azaltır. Birçok hasta horlamalarını küçümsediği akılda tutulmalıdır. Bazı çalışmalar gürültülü horlamanın istatistiksel olarak uyku apnesi ve horlama birlikteliğini 7 kat artırdığı göstermiştir [19].

Tanıklı Apne: Hastanın yakınları tarafından fark edilen ve hastanın hekime başvurmasını sağlayan semptomdur. Apne epizotları genelde 10 - 60 saniye arasındadır, nadiren 2 dakikaya uzayabilir. Hasta yakınları, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burundan solunumun durmasına rağmen göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Yapılan bir çalışmada tanıklı apnenin, horlamaya göre OSAS'ın daha iyi bir belirleyicisi olduğu görüldü [20]. Klinik olarak OSAS şüphesi bulunan ve BMI >35 olan 99 morbid obez hastanın katıldığı bir çalışmada AHI'nin tek prediktörünün tanıklı apne olduğu sonucuna varılmıştır [21].

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali: Gündüz aşırı uykuluk hali olanlarda OSAS prevalansı erkeklerde % 84, kadınlarda % 60 olarak tespit edilmiştir [22]. Uyku apneli hastalarda gündüz uykululuk hali epidemiyolojik çalışmalarda % 38-73 arasında bulunmuştur [23].

Diğer semptomlar: Nokturnal aritmi, atipik göğüs ağrısı, uykuda boğulma hissi ile uyanma ve nefes darlığı, sabah baş ağrıları, yorgun uyanma, depresyon, gece terlemeleri, noktürnal öksürük, reflü, noktüri, libido azalması, ağız kuruluğu sayılabilir. Uyku apneli hastalarda gece noktüri şikayeti retrospektif bir çalışmada % 49 olarak tespit edilmiştir [24].

II.3-6 OSAS'a eğilimi artıran faktörler:

I. Yaş:

Yaşla beraber OSAS prevalansı artmaktadır. İki farklı yaş grubunda; çocukluk çağında tonsiller hipertrofi veya çene anomalilerine bağlı olarak ve 45-65 yaşları arasında görülme sıklığı artar.

II. Cinsiyet:

Genel popülasyonda OSAS'lı erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptanmıştır [5]. Bu farklılığın; adipoz doku dağılımı, üst hava yolları anatomisi ve kas fonksiyonu, ventilasyon kontrolü, seks hormonlarının etkisi ve leptin düzeylerine bağlanmaktadır [25]. Hormonların etkisi açısından incelendiğinde hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda cinsiyete bağlı koruyuculuğun ortadan kalktığı görülmüştür [26]. Erkeklerin farens uzunluğunun daha fazla olması apne riskini artırmaktadır [17].

II. Obezite:

Beden kitle indeksinde (BKI)'de 1 birimlik artış OSAS riskinde 4 katlık artış yapmaktadır [5]. Yine kiloda % 10 artış OSAS gelişimi için 6 kat artışa yol açmaktadır [27]. Kilonun vücutta dağılımı önemlidir. Bu nedenle, santral obezite ile OSAS birlikteliğine parafaringeal yağ dokusu artışına bağlı olarak uyku apnesinin daha fazla geliştiği düşünülmüştür [28].

IV. Sigara ve Alkol:

Wetter yaptığı çalışmada sigara içicilerinde 3 kat daha fazla OSAS riski olduğunu tespit etmiştir[29]. Deneysel çalışmalara alkolün AHI'yi artırdığını göstermiştir. Uyumaya yakın alkol alımının, uykudaki apne sıklığı ve sayısını artırdığı tespit edilmişse de alkolün uyku üzerindeki uzun dönem etkileri halen bilinmemektedir [30].

V. Anatomik Faktörler

Boyun Çapı, OSAS için en güçlü belirleyici antropometrik ölçümlerden biridir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir [31].

VI. Mekanik Faktörler

Supin pozisyonda orofaringial alanın % 29 oranında daraldığı tespit edilmiştir. OSAS hastalarında supin pozisyona göre lateral pozisyonda yatmakla AHI yada RDI ölçümlerinde % 40-50 oranında azalma tespit edilmiştir [32].

II.3-7 Fیزیopatoloji

OSAS oluşum mekanizmaları halen tam anlamı ile anlaşılammıştır. Genellikle kabul gören, ÜSY'nun açıklığı ve stabilitesinin inspirasyon sırasında ritmik olarak aktive olan orofarengial dilatör ve abdükör kasların aktivitesine bağlı olduğudur. Bu kasların oluşturduğu kuvvet ÜSY'da belirli bir alana uygulandığında ÜSY'nu kollapse etmekte, diyafram, interkostal kaslar tarafından oluşturulan negatif basınçla bu kollaps aşılmaya çalışılmaktadır [33].

Uyku apne sendromundaki tekrarlayıcı tıkanmaların en sık yeri farenkstir. Farenksteki obstrüksiyona neden olan 3 temel fizyopatolojik faktör:

- 1.Farenks bölgesindeki kasların tonusunun uyku sırasında azalması veya kaybolması,
- 2.İnspirasyon sırasında oluşan intratorasik negatif basınç (Bernoulli fenomeni)
- 3.Üst solunum yolundaki anatomik değişikliklerdir [34].

Farenks, kemik ve kartilaj yapısı içermeyen 20'den fazla karmaşık kas yapısı ile ÜSY'nın kollabe olmaya en eğilimli bölümüdür. İnspirasyon sırasında akciğerlerin genişlemesi ile beraber artan negatif hava yolu basıncı, farenksin kollapsını uyku sırasında kolaylaştırmaktadır[35].

Uyku sırasında 5, 9, 10 ve 12. kafa sinirleri ile motor korteks – talamus gibi üst yapılardan gelen farenks kaslarını inerve eden desenden motor uyarıların azaldığı ve farenks kas yapısının EMG aktivitesinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. OSAS'ı olmayan hastalarda uyku sırasındaki nöronal uyarılardaki azalmanın etkisi minimal

olurken, duyarlı bireylerde inspiryum sırasındaki artan negatif basıncın etkisini yenmek için gereken farenks dilatör kas tonusu sağlanamamaktadır. Uyanıklık sırasında OSAS'lı hastaların ÜSY kas aktivitesi, kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Dar olan farenksi açık tutmaya çalışmak ya da azalmış kas kontraksiyonlarını tanzim etmek için bunun bir telafi mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların uzun süredir horlayan hastalardan oluştuğu düşünülerek, horlama sonucu ÜSY'nda oluşan devamlı titreşimlerin bu dokularda nöropatolojiye yol açtığı, horlayan hem hayvan hem de insanlardan alınan kas -sinir liflerinde hasar ve motor nöronda hızlı kapanan tip 2 fiberlerde artış histopatolojik olarak gösterilmiştir. Oluşan motor nöron hasarı sonucu OSAS'ın ortaya çıktığı öne sürülmektedir.

Farenks açıklığını sağlayan dilatör kas refleksi başlıca transmural negatif basınç artışına, soğuk havaya, kandaki parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselme ve parsiyel oksijen basıncındaki düşmeye duyarlıdır. Uyku sırasında bu reflekslerde azalma olurken özellikle OSAS'lı hastalarda transmural negatif basınç ve kandaki parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselmeye karşı daha belirgin duyarsızlaşma tespit edilmiştir. ÜSY'undaki direnç artışı ile zamanla kaslarda yorgunluk ve telafi olarak kas hipertrofisi gelişebilmekte, böylece hem anatomik hem de nörolojik faktörler etiyolojide beraber rol oynamaktadır. Yapılan görüntüleme çalışmaları anatomik olarak OSAS'lı hastaların uvula ve hipoglossus kasında hipertrofi bulmuştur, ancak bunun neden değil sonuçta olabileceği unutulmamalıdır [36].

II.3-8 OSAS Sonuçları

II.3.8.1. Artmış Toraks İçi Negatif Basınç Ve Sempatik Aktivite

Kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması bu durum sonucu intratorasik negatif basınç artışı zorlu soluma esnasında solunum kasları veya pulmoner

epitelyal hücreler artmış transpulmoner basınç ile hipersitokinemiye neden olabileceği düşünülmüştür. Vassilokopoulos ve ark[37] OSAS hastaları ile artmış reaktif oksijen ürünleri (ROS) ve sitokinler arasındaki ilişki hakkında çalışmalar yapmışlardır. Direnç gösteren solunumun etkisi ile plazma sitokin seviyeleri ve monosit fonksiyonları artmaktadır. Zorlu solunum IL-6 ve IL-1 β 'yı artırmış 30 dk gecikmeli olarak da TNF alfa artmıştır.

Sık tekrarlayan apne ve arousallara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu oluşur[38]. Apne esnasında fizyolojik strese bağlı sempatik aktivitede artış dominant hale gelir. Bu artış arousal sonrası sistemik vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve taşikardi ile sonuçlanır. OSAS şiddetli ise sempatik aktivite uyanıklık esnasında da etkisini devam ettirir. Bu durum sık arousallar ve intermittan hipoksilerden kaynaklanır.

II.3.8.2. Artmış oksidatif stres

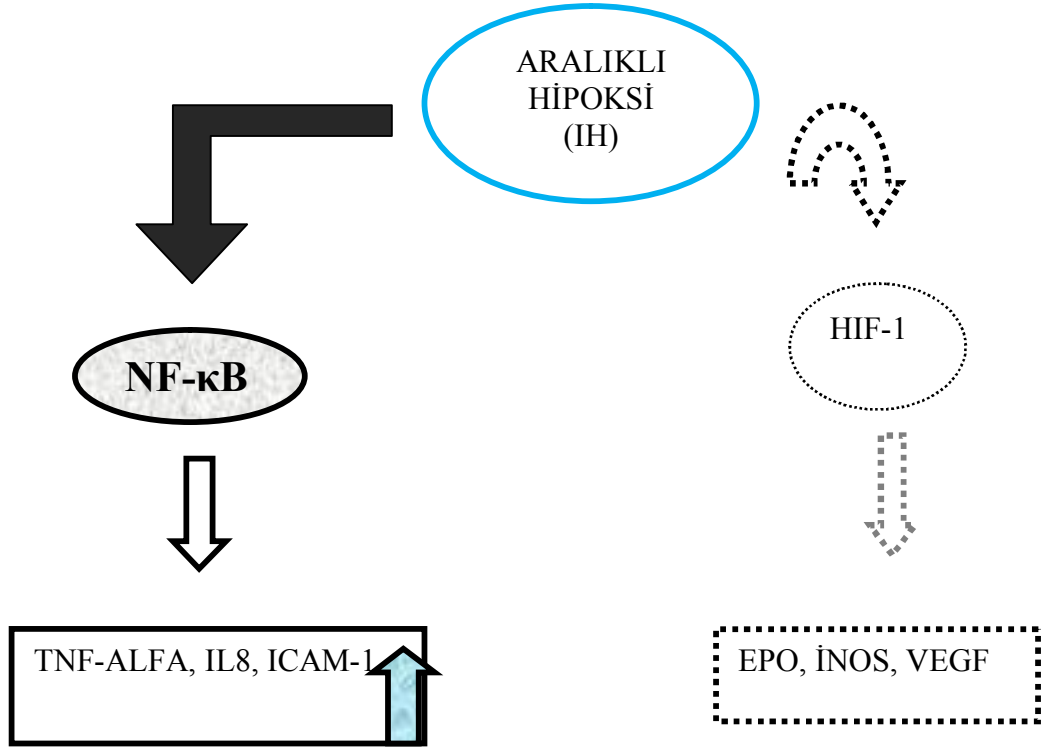
Reaktif oksijen ürünleri, hipoksi/reoksijenizasyon, hipoksi/reperfüzyon, inflamatuvar hastalıkla, diyabet, sigara, obezite, hiperkolestrolemi, ağır metallere maruziyet, radyoterapi sonrası gibi durumlarda ortaya çıkar. Bazı ROS molekülleri şunlardır: hidrojen peroksid, süperoksid, peroksinitrit, hidroksil radikali vb. Bunlar transkripsiyonel yolları aktive ederek oksidatif hasarlanmaya, redoks adaptif gen ekspresyonuna yol açarlar[39]. Enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemleri ile bu ROS'lar elimine edilir. ROS normal hücre sel solunumda düşük seviyede üretilir.

OSAS hastalarında bu redoks dengesi bozulur. Bu hastalarda uykuda gelişen tekrarlayıcı hipoksi/reoksijenizasyon epizotları intermitan hipoksiye (IH) neden olur [40]. IH sonucu ROS üretimini artırır ve metabolik - moleküler ürünlerin artışına neden olur. Böylece hücre sel ve doku hasarı gelişir [41]. OSAS hastalarındaki ROS ve oksidatif stres, sinyal yolunu aktive eder böylece hipoksi ve /veya inflamatuvar adaptif yol aktive olur [39]. Endotelyal hücreler, lökositler ve trombositler aktive olur [42]. Aktive olmuş

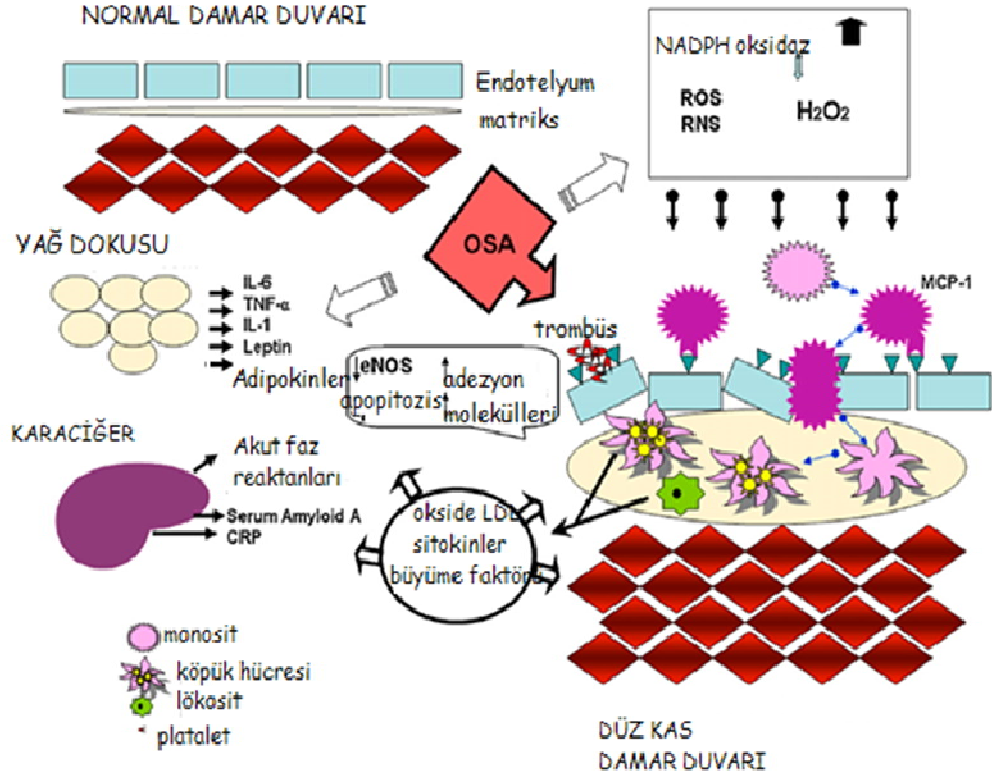
bu hücrelerin katkısı ile oksidatif stres artar, salınan ROS ve lökositler, trombositler ve endotel hücrelerin üzerindeki eksprese olan adezyon molekülleri arttır ve endotel hücreler lökositler arası etkileşim ile inflamatuvar cevapta artış gerçekleşir[43]. OSAS hastalarında İH ile karakterize olduğu ve bu durumun birçok enzimatik yolu etkilediği doku kültür ve hayvan modellerinde gösterilmiştir. OSAS hastalarında mitokondriyal disfonksiyon sitokrom oksidaz redoks durumu değişiklikleri tespit edilmiştir [44]. McGown ve ark yaptığı çalışmada intermittan hipoksik durumda mitokondri disfonksiyonel duruma gelmektedir [45]. Yuan ve ark yaptığı çalışmada [46] İH maruz bırakılmış fare hücrelerinde mitokondriyal süperoksit seviyelerinin artışı izlenmiştir. NADPH oksidaz inflamatuvar fagositik hücreler tarafından antimikrobiyal ROS üretimini sağlayan enzimdir. Yine endotel hücreleri tarafından bu enzimin izoformları salınır. Hipoksi ve reoksijenizasyon esnasında endotel ve lökositlerden NADPH oksidaz salınım stimülasyonu olur. OSAS hastalarında hem nötrofillerde hem de monositlerde 2-3 kat ROS salınımına neden olan NADPH enzim aktivitesi gösterilmiştir [47]. Bu enzimin başka bir çalışmada[48], İH maruziyeti sonrası oksidatif ve proinflamatuvar cevapta süperoksit üretiminde anahtar rol aldığı gösterilmiştir.

OSAS hastalarında, tekrarlayan apne ve hipopneler, ROS molekülleri sinyal yollarını ve redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri regüle eden gen ekspresyonunu artırır[49]. OSAS hastalarında makro moleküller olan lipidler, proteinler, DNA ve karbonhidratların artmış oksidatif stres nedeni ile oksidasyonu gelişir. Lipidler en fazla okside olma eğilimindedir [50]. Yine DNA oksidasyonu OSAS hastalarında artmış 8 hidroksi 2 deoksiguaninin üriner artışı ile gösterilmiştir [51]. OSAS hastalarında oksidasyon artışını dengeleyecek antioksidan mekanizmaların azaldığı gösterilmiştir. Antioksidan mekanizmalardan olan HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) üzerindeki antioksidan enzim paraoksonse-1 (PON-1) azalmıştır [50]. OSAS hastalarında temel

redoks regüle edici transkripsiyon faktörleri; hipoksi inducible faktör alfa (HIF-1 alfa), aktive protein -1 (AP-1) ve nükleer faktör kappa-B (NFkB) olarak tespit edilmiştir. Hayvan deneyleri veya invitro deneylerde devamlı hipoksi ya da iskemiye yol açan durum sonrası reoksijenizasyon periyodları geliştirilerek, OSAS hastalarının İH paterni taklit edilmeye çalışılmıştır. Redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerin ürünleri olan eritropoetin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), inflamatuvar sitokinler ve adezyon molekülleri OSAS hastalarında ortaya çıkar [40]. Bu konuda Yuan ark hücre kültürlerini İH maruz bırakması ile uyku apnesini taklit etmiştir. Sonuçta AP-1 ve HIF-1 alfa aktivasyonu gelişmiştir [52]. Ryan ve arkadaşları[53] ise akut İH'ye maruz bırakılmış HeLa hücrelerinde kontrol grubu olan devamlı hipoksiye maruz veya normal oksijenlendirilen HeLA hücrelerine göre NF-kB aktivasyon artışını göstermiştir. Redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri olan HIF-1 alfa, NF-kB ve AP-1 OSAS hastalarında artar. Bu özel sinyal yolu İH ile etkilenir ve OSAS patolojisini anlamamıza katkı sağlar.



Şekil 1: İH ile seçici olarak aktive olan inflamatuvar yolak.İH selektif olarak NF-κB aktivasyonunu tercih eder ve sonuçta proinflamatuvar medyatörler olan TNF alfa ,İL-8 ve İCAM-1üretimi gerçekleşir.İleri derecede hipoksiye adaptasyon durumunda ise hipoksi inducible faktör -1(HIF-1) aracılığı ile eritropetin (EPO),indüklenebilir nitrik oksid sentetaz(iNOS) ve vasküler büyüme faktörü(VEGF) için gen transkripsiyonu gerçekleşir.



Şekil 2: OSAS hastalarında damar duvarındaki değişiklikler şematize edilmiştir: OSAS da artmış reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen metabolitlerinin (RNS) uyarılması ile NADPH oksidaz aktivasyonu ve hidrojen peroksit (H_2O_2) formları artar. OSAS da adipoz doku biyolojik olarak etkilenir, IL-1, IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinleri salgılar. Karaciğerde akut faz reaktanları olan serum amiloid A ve C reaktif proteini (CRP) oluşumu artar ve dolaşıma salınır. Monositler aktive olarak inflamasyona katkı sağlar ve endotelial nitrik oksit sentetaz eNOS aktivitesini azaltır ve endotelial hücre apoptozisini tetikler. Aktive monositler endotelial sıkı bağlantılar arasından migrasyon yaparak damar duvarını geçer ve yağ birikimi yapan aktive makrofajlara dönüşür ve köpük hücrelerine dönüşür. Bu hücreler ise bir araya gelerek trombositlerle etkileşerek aterosklerotik lezyonu başlatır.

II.3.8.3.OSAS Hastalarında artmış inflamasyon:

Redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerinin IH ile uyarılması hücre, doku ve tüm organlarda inflamatuvar cevapta artışa neden olur. NF-kB ve AP-1 ile bazı gen ürünlerinin artması adezyon molekülleri ve proinflamatuvar olan sitokinlerin artışına yol açar. İnflamatuvar cevap artışı olur [49]. IH cevap sonucu oluşan endotel hücreleri ve lökositler ROS ürünleri OSAS şiddeti ile doğru orantılı olarak artar.

Dolaşımdaki aktive olmuş lökositler ve eksprese olmuş adezyon molekülleri ile endotel hücrelere tutunarak mikrovasküler kapiller akımı bloke ederler [54] . Sonuçta serebrovasküler ve kardiyovasküler morbiditeler gerçekleşir [42].

Çalışmamızda yer alan inflamatuvar ve oksidatif belirteçler hakkında bilgi verecek olursak;

C-Reaktif Protein (CRP):

CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden (pentamerden) meydana gelmektedir. 19 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir, diurnal değişimlere uğramamaktadır[55]. CRP insanlarda, infeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. CRP düzeyleri hasta özelliklerinden ve yaşam stilinden etkilenmektedir. CRP salınımı, vücutta inflamasyona yanıt olarak salgılanan sitokinlerin etkisi ile karaciğerde, koroner arter düz kas hücrelerinde ve inflamasyon olan dokuda gerçekleşmektedir [56].

CRP sistemik inflamasyon belirteci olarak oldukça duyarlıdır. Yükselmesi plazma akut faz reaktanı olarak insanlarda inflamasyon aktivitesinin yükseldiğini gösterir. 16000 kişi üzerinde yapılan çalışmada yüksek BKİ ile CRP yüksekliği arasında ilişki tespit edilmiştir [57]. CRP değerlerinde yükselme kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalitede artma ile beraberlik gösterir. Shamsuzzaman ve ark [58] 22 yaşından

büyüklerde OSAS tanısı almış hastaların CRP seviyelerini (0.33 mg/dl) kontrol grubuna göre(0.09 mg/dl) yüksek bulmuşlardır.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH):

Kırmızı kan hücrelerinin agregat oluşturmaya meyillerinin ölçümüne eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) denir ve laboratuarlarda geniş kullanım alanı vardır. ESR birçok doku nekrozu ve inflamasyonu ile karakterize akut ve kronik hastalıklarda tespit edilmiştir [59]. Normal ESR erkekler için 0-10 mm/saat ve kadınlar için ise 0-15 mm/saat'dir [60].

ESR seviyeleri OSAS hastalarında hipoksemi şiddeti veya kardiyovasküler olaylar risk [61] sınıflamasında ucuz ve geniş kullanımı olan bir parametre olarak kullanılmıştır.

TNF-alfa

TNF alfa proinflamatuvar sitokin olup disfonksiyonel endotel gelişimi gibi kardiyovasküler patolojinin başlaması ve ilerlemesinde katkı sağlar [62]. İnflamatuvar lökositler ve adipositler başta olmak üzere birçok hücreden salınır. TNF alfa endotel hücrelerinde oksidatif stresi indükler, endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu regüle eder ve NF- κ B (Nükleer faktör kappa -B) ve AP-1 (aktive protein -1) bağımlı bağımsız yolların ürettiği sitokinlerin üretimini stimüle eder. TNF alfa'nın aracı olduğu vasküler oksidatif stresin artışı ve NO biyoyararlanımının azalması, trombozis, vasküler remodeling ve endotel hücre ölümü gibi durumlar endotel disfonksiyonuna yol açar. Diğer inflamatuvar medyatörlerden IL-6 ve IL-8, E selektin, doku faktörü ve kaspaz TNF alfa tarafından indüklenir [63]. Artmış ROS üretimi TNF-alfa aracılı ya da diğer indükleyen faktörler (hipoksi gibi) NF- κ B yoluyla sitokin kaskadını stimüle eder. Bu lökositlerdeki ROS üretim stimülasyonu ve adezyon molekülleri ekspresyonu ve ek olarak inflamatuvar sitokinlerin ilavesi fasit bir daire oluşturur. OSAS hastalarında TNF-

alfanın normal nokturnal pikinin olmadığı ve ek olarak gün boyu yüksek seyrettiği tespit edilmiş.

TNF-alfa seviyelerinin kas yorgunluğu ile beraberliği olan inflamatuvar hastalıklarda yükseldiğini hayvan deneylerinde göstermişlerdir[64]. Örneğin farelere verilen TNF-alfa sonrası diyaframatik kontraktilite belirgin olarak azalmıştır [65]. Fare diyafram ve bacak kaslarının, TNF alfa ile tetanik gücünde %20 oranında azalma gösterilmiştir [66]. Bu durum OSAS hastalarında yükselen TNF alfa seviyesinin farensk inspiratuvar kas disfonksiyonuna böylece uyku esnasında apneik epizotlara neden olabileceği düşünülmüştür.

Bir çok çalışmada TNF alfa antagonist medikasyonlarının uykusuzluk etkisi gösterdiği görülmüştür. Özellikle antiromatolojik ajanlardan TNF antagonistleri bu sınıftandır. Örneğin etanercept, dimerize eriyik olan TNF reseptör II versiyonu, infliximab anti TNF-alfa monoklonal antikorudur. Vgontzas ve ark., obez OSAS hastalarında etanercept uygulaması sonrası uykululuk halinin belirgin azaldığını göstermişlerdir. Bu etki CPAP etkisinden daha efektif olduğu görülmüş [67]. Zamarron ve ark uyku bozukluğu ve uyanıklığın romatoid artritde infliximab tedavisi ile birlikteliğini göstermişlerdir. Düzeltme bulgularının eklem bozukluğundaki iyileşmeden ziyade dolaşımdaki TNF alfa inhibisyonu üzerinedir [68].

8-İSOPROSTAN (8IP)

8-IP hücre membranı fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 tarafından üretilen araşidonik asit üzerindeki oksidatif stresin etkisi ile oluşan formudur [69]. İn vivo lipit peroksidasyon oksidatif stres ürünüdür. 8-IP seviyesi sabah saatlerinde akşam saatlerine göre belirgin yüksek tespit edilir. 8-IP oksidatif stres hava yolu mukozasında artmış oksidatif stresin kantitatif ölçümünde kullanılabilir [69]. 8-izoprostan konsantrasyonu YSH ile plazma da benzer olarak bulunmuştur. Plazmada sistemik oksidatif strese cevap

olarak, YSH de lokal havayollarında lipit peroksidasyon sonucu daha belirgin olarak ölçülür.

İnterstisyel akciğer hastalıkları ve kistik fibroziste BAL sıvısında, KOAH ve sigara içenlerin idrarında, astım, KOAH, kistik fibroziste [70], ARDS ve OSAS [71] hastalarının YSH 'ında artmış 8-IP seviyesi oksidatif stres belirteci olarak tespit edilmiştir [72].

Orta ve ağır dereceli OSAS hastalarında, benzer kiloda olan kontrol grubuna göre 8-IP belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir [71]. Obez ve hafif OSAS grubundaki 8-IP seviyesi obez OSAS'ı olmayan gruptan anlamlı derecede fazla tespit edilmiştir. Bu da hem OSAS 'un hem de obezitenin lipit peroksidasyonu ve oksidatif stresi etkilediğini göstermektedir. AHI değerinin, 8-IP üriner ekspresyonunun bağımsız belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir. Bazı otörlere göre bu yüzden 8-IP obezite ve OSAS da CRP değerlerinden daha duyarlı kabul edilir [73].

INTERLÖKİN-6 (IL-6)

Dört α -helikal uzun zincir içermektedir. Lenfoid ve non-lenfoid birçok hücre tipi tarafından üretilen pleotropik bir sitokindir. Sağlıklı insanlarda IL-6 24 saatlik değişimde bifazik olarak saat 8:00 - 21:00 de azalmış ve saat 19:00 ve 5:00 pik yapmış halde salınır [74]. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, immunoglobulin sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları ve hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardı. IL-1 ve TNF- α gibi IL-6 da vücut savunmasında çok önemli bir yeri olan immün-inflamatuar yanıtı düzenleyen sitokin kaskatının bir molekülüdür [75]. Akut faz cevap sırasındaki etkileri IL-1 ve TNF alfa gibi birkaç diğer sitokin ile sinerjik aktiviteyi içermektedir [76].

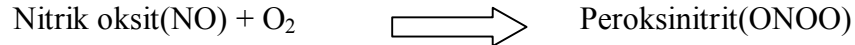
IL- 6 sirkadyen olarak uykululuk halinde ve uyku yoksunluğuna akut cevap olarak salınır. Uyku yoksunluğu IL- 6 seviyelerini etkiler. IL-6 da uyku yapısını etkileyerek yavaş dalga ve hızlı göz hareketlerinin olduğu REM uykusunda değişikliğe

yol açar [77]. Uyku kaybı ile gece IL- 6 seviyelerinde azalma tespit edilmiştir [78]. Tersine artmış gündüz seviyeleri yorgunluğa ve uykululuk haline neden olur. IL-6 artışı uyku parametrelerinin saptandığı PSG ile erişkinlerde çeşitli klinik durumlarda örneğin alkolizm [79] ve özellikle gündüz uykululuk halinde artmış olarak tespit edilmiştir [74]. IL-6 artışına maruz kalan dokularda kardiyovasküler problemler, insülin rezistansı ve osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur [74].

Ratlarda yapılan akut fiziksel stres deneylerinde artmış plazmada IL-6 seviyeleri tespit edilmiştir [80]. Benzer olarak 2 saatlik akut mental strese maruz kalmış insanlarda IL-6 konsantrasyonları artmış tespit edilmiştir [81]. Uyku bozukluğu stresin diğer bir formudur ve IL- 6 seviyeleri ile ilişkilidir. Uyku eksikliği kronik stres etkisi ile IL-6 cevabında sağlıklı insanlara göre artışa yol açar.

NİTROTİROZİN

Süperoksit radikalleri lipit membran peroksidasyonuna, protein ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliğe ve gen transkripsiyonuna neden olabilen sitotoksik ürünlerdir. Artmış stres durumlarında inducible-nitrik oksit sentetaz (iNOS) enzimi artarak nitrik oksit (NO) ile süperoksitin (O_2^-) birleşmesi ile peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturur. Peroksinitrit ve onun dekompozisyon ürünleri, lipit peroksidasyonunu başlatabilen ve sürdürebilen güçlü oksidan türleridir. Peroksinitrit, akciğer epitel hücrelerinde doz-bağımlı olarak lipit peroksidasyonuna yol açabilir. Peroksinitritin akciğerdeki oksidatif hasarda rolü olduğuna ve havayolu aşırı duyarlılığında, pulmoner inflamasyonda, sürfaktan proteini hasarında veya epitel hasarında yer aldığına dair bulgular vardır. Peroksinitrit antioksidanları oksitleyerek antioksidan kapasiteyi düşürür.



Peroksinitrit, proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitleri de içeren birçok biyomolekül ile reaksiyona girebilir. Peroksinitrit proteinleri okside eder. Proteinleri, protein olmayan SH gruplarını H_2O_2 göre 1000 kadar hızlı okside etmektedir. Peroksinitritin yarı ömrü çok kısadır ve nitronyum iyonuna dönüşerek tirozini 3 pozisyonunda nitratlayarak 3-nitrotirozin oluşturur. Böylece tirozinin fosfatlanması engellenmekte ve hücre sinyalizasyonu bozulmaktadır. Nitrotirozin [83] in vivo peroksinitrit oluşumunun göstergesi olarak yaygın olarak kullanılır. Birçok akciğer hastalıklarında nitrotirozin düzeylerinin arttığı bulunmuştur [84].

Peroksinitritten nitrotirozin oluşumunda nötrofillerden salgılanan miyeloperoksidaz enziminin katalizleme görevinde bulunduğu tespit edilmiştir. Bu NO ürünlerinin yarılanma ömürleri 4-7 saat kadardır [85].

II.3-9 OSAS tanısında polisomnografi (PSG)

Polisomnografi (PSG), uyku ile ilgili parametrelerin laboratuvar ortamında tüm gece boyunca kaydedilmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Uyku apnesinden şüphelenen hastalarda tanı için altın standart uyku laboratuvarında uygulanan polisomnografidir. ICSD 2 (uluslar arası uyku hastalıkları sınıflaması) klinik bulgularla beraber PSG de saate 5 den fazla apne tespit edilmesi OSAS için tanı kıstaslarıdır. Oral/nazal hava akımı ve torako-abdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apnenin olup olmadığı, apne çeşidi ve apne süresi değerlendirilir. EEG, EMG ve EOG ile uyku

evrelemesi yorumlanır [86]. Kan oksijen saturasyonu ölçümüyle postapneik ve /veya nonapneik desatürasyon varlığı tespit edilir.

OSAS ön tanısı olanlarda aşağıdaki durumlarda PSG uygulama endikasyonu vardır:

1. Açıklanamayan gün boyu aşırı uykululuk.
2. Açıklanamayan pulmoner hipertansiyon veya polisitemi.
3. Açıklanamayan hiperkapniyle birlikte seyreden alveoler hipovekilasyon

OSAS'ta Karakteristik PSG Bulguları:

1. Yüzeysel uykuda (NREM evre1, 2) artma, derin uyku (NREM evre3) ve REM periyodunda azalma izlenir.
2. Sık tekrarlayan apneler, hipopneler ve arousallar görülür.
3. Tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizotları izlenir.
4. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri izlenir.
5. Apne sırasında bradikardi ve sonrasında apneik sonrası dönemde taşikardi, aritmiler görülebilir.
6. Düzensiz ve gürültülü horlama duyulur [87].

Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda uygulanacak CPAP titrasyonu için PSG gereklidir. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için de takip PSG'leri rutin olarak uygulanmalıdır[88].

II.3-10 OSAS Tedavisi

OSAS tedavisinde

-Hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması

-Farmakolojik tedavi

-Cerrahi tedavi

-Ağız içi araçlar

-CPAP ; gibi seçeneklerinden biri ya da birkaçı birlikte uygulanabilir.

II.3-10.a. Hazırlayıcı faktörlere yönelik tedavi

1.Kilo Verme: Obezite, OSAS gelişiminde rol oynayan majör risk faktörlerinden biridir. Morbid obezlerde % 33 oranında OSAS kliniğine rastlanmıştır Zayıflayan OSAS'lılarda apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenizasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği bilindiği için hastalar mutlaka kilo vermeye yönlendirilmelidir.

2.Alkol, Hipnotik İlaçlar ve Sigaranın Bırakılması:

3.Pozisyon tedavisi: Bazı hastaların anamnez ve polisomnografik olarak sırtüstü (supin) yatar pozisyonda şikayetlerinin arttığı tespit edilmiştir. Yatış pozisyonuna geçildiğinde yer çekiminin de etkisine bağlı olarak hem apneli hem de normal bireylerde farenks açıklığı daralır. Bu daralma sırtüstü pozisyonda, lateral yatış pozisyonuna göre daha fazladır. Ayrıca sırtüstü pozisyonunda dil arkaya kayarak pasajın daha da daralmasına neden olur. Hastanın sırtüstü yatmasının engellenerek OSAS ağırlığının azaltılacağı düşüncesiyle pijama sırtlarına dikilerek tespit edilen sert bir cisim (ör: tenis topu), veya yatak başlarını yükseltmeleri semptomların ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir [89]. Özellikle hafif dereceli OSAS'lılar da bu yöntemle % 64-66 oranında gün boyu uyku halinin düzeldiği bildirilmiştir[90].

2.3-10.bEşlik eden tıbbi sorunların tedavisi:

Özellikle hipotroidizm ve akromegali önemlidir. Bu hastalıkların tedavisi ile OSAS ortadan kaldırılabilir.

2.3-10.c.Farmakolojik tedavi

Bu konuda asetozolamid ve medroksiprogesteron asetat ile yapılmış çalışmalar mevcuttur[91]. Kısmi cevaplar alınsa da istenen düzeyde olmamıştır. Yine trisiklik

antidepresanlar kullanılmış, ancak bu ilacın apne süresini uzattığı oksijen desatürasyonlarına neden olduğu görülmüştür [92]. Serotoninin ÜSY nöromotor aktivitesini arttırıcı etkisi vardır. Bu nedenle serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar OSAS tedavisinde kullanılmış, ancak klinik çalışmalarda etkili olmadıkları görülmüştür [93]. Ancak henüz deneme aşamasında olan ve ilk sonuçlarının yüz güldürücü olduğu söylenen ilaç çalışmaları da vardır [94]

Oksijen tedavisi erken dönemde oksihemoglobin saturasyonu ve total AHİ'yi iyileştirmiş ancak santral ya da mikst apneleri obstrüktif olaylara dönüştürmüştür. Daha sonra aynı grupta yapılan çalışmada oksijenin apne üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir [95].

2.3-10.d. Ağız içi araçlar

Ağız içi araç - apereyler olarak bilinen bu tedavi seçeneğinin amacı, uyku sırasında ağız içine yerleştirilen araçlarla üst solunum yolu yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve ÜSY'nun kollabe olmasına engel olmaktır. Toleransı zor gibi görünse de hasta uyumu genellikle iyidir. Hafif ve orta dereceli OSAS' lılarda, CPAP tedavisi kullanmayan olgularda alternatif bir tedavi seçeneğidir[96].

2.3-10.e. Cerrahi tedavi

Saf horlama hastalığı ve hafif OSAS tedavisinde, hava yolu patolojisi dil kökü veya iskelet sisteminde anatomik bozukluk varsa düzeltici cerrahi yapılabilir. CPAP tedavisini kolaylaştırmak amaçlı düzeltici nazal cerrahiler uygulanmaktadır. Septal deviasyon, rinit, polip, travma gibi nazal obstrüksiyon durumlarında, hipertrofik adenoid vejetasyon, tonsil, mikrognati, makrognati gibi maksillofasiyal anomalilerde düzeltici cerrahi tedavi yapılması CPAP tedavisinin etkinliğini arttırır.[97]

II.3-10.f. Pozitif havayolu basınç tedavisi (CPAP/BİPAP)

OSAS'da temel tedavi yöntemi, uyku sırasında dışarıdan sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulanarak mekanik bir stent etkisi oluşturulacak şekilde üst solunum yolunun açık tutulması esasına dayanır. CPAP tedavisi uyku apnesi için ilk olarak 1981 de tanımlanmıştır[98]. CPAP orta ve şiddetli derecede OSAS için genelde nazal yolla uygulanan altın standart tedavi şeklidir.

1997 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association) yeni adıyla AASM (American Academy of Sleep Medicine)'nin hazırladığı rapora göre CPAP tedavisi aşağıdaki durumlarda uygulanır.

1. Semptomları göz önüne alınmaksızın Apne İndeksi (Aİ) en az 20 veya Apne-Hipopne İndeksi (AHI) en az 30 olan olgular,
2. AHI en az 5 olan ve gündüz aşırı uyku hali olan ya da ek ciddi sistemik hastalığı olan olgular
3. Solunumsal arousal indeksi (Aİ) en az 10 olan ve gündüz aşırı uyku hali olan olgular[99].

AHI < 5 olanlarda ise CPAP endikasyonu nadirdir. Üst solunum yolu direnci sendromu (UARS) olgularında CPAP ilk seçilecek tedavidir. Cerrahi girişimi veya ağız içi aparatı kabul etmeyen veya bu tedavilerin başarısız olduğu basit horlama olgularında da CPAP kullanılabilir. Ayrıca hamilelerde preeklamsi veya kalp yetmezliğinde CPAP tedavisinin klinik iyileşmede etkin rol oynadığı bildirilmektedir.

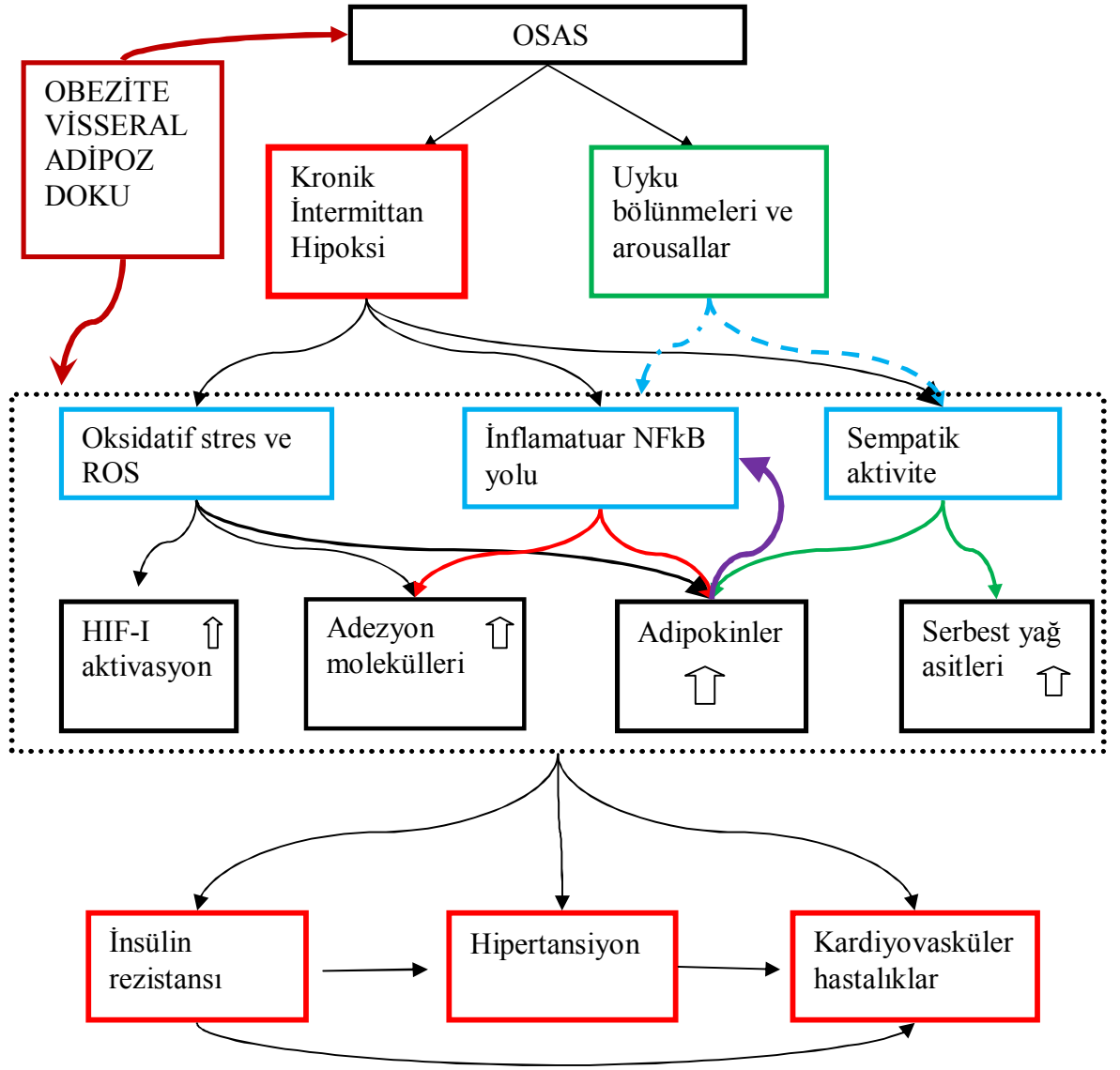
Gece boyunca, tüm uyku evreleri ve vücut pozisyonlarında apne, hipopne ve RERA'ları ortadan kaldıran, yeterli oksihemoglobin saturasyonu sağlayan, arousal'ları yok edip uyku devamlılığını sürdüren ve yapısını düzelten, en düşük CPAP basıncını saptama işlemine ise CPAP titrasyonu denir. CPAP basınç ayarı yapılırken apne – hipopnelerin yok olup, oksijen saturasyonunun düzelmesi esastır. Ancak bunu yaparken

arousalları artırmamak gerekir. Yüksek basınç hastada arousal yaratacağından, tedavi basıncını belirlerken “etkili minimal basınca” göre yapmak uygun olur.

Yapılan çalışmalarda OSAS tanısı alan hastaların %72-91’inin CPAP tedavisine başlamayı kabul ettiklerini göstermektedir [100]. Bir başka bakış açısıyla hastaları dörtte biri CPAP kullanmayı kabul etmemektedir[100]. Bazı araştırmacılar CPAP tedavisinin etkili olabilmesi için gecede en az 6 saat ve haftada en az 6 gün kullanılması gerektiğini savunurken, bir gece kullanılmaması durumunda bile semptomların tekrar başladığını ileri sürenlerde vardır [101]. Gecede 4 saatlik CPAP kullanımını yeterli görenlerin yanında, genellikle çalışmalar CPAP’ın, uyku yapısını düzeltme, yeterli oksijenizasyon ve gündüz semptomlarını gidermek için bütün gece boyunca kullanımını önermektedir [102]. Hastalar 1. ve 3. ay kontrollerinden sonra 6 aylık aralarla izlenmelidir. ÜSY yumuşak doku ödeminin gerilemesine bağlı olarak ve/veya kilo verme gibi ek önlemlerle CPAP basıncı azaltılabilir.

Düzenli ve uygun basınçta CPAP tedavisi alan hastaların, yapılan polisomnografik kontrollerinde; horlama ve artmış solunum çabasının apne-hipopnenin kaybolduğu, oksijen saturasyonunun yükseldiği, EEG’de arousallar kaybolduğu, hızla normal uyku fizyolojisine dönüldüğü izlenir [103]. CPAP’ın etkisiyle arousalların kaybolması ve uyku bölünmelerinin engellenmesi başta aşırı uykuya eğilim olmak üzere gündüz semptomlarının düzelmesine yardımcı olur. CPAP tedavisindeki olguların taşıt kullanırken, mesleğini uygularken ve daha birçok aktivitede performansı artar, hafıza, dikkat, plan yapma yeteneği gibi bilişsel fonksiyonları düzelir [104]. Sabah baş ağrıları ve yorgunluk hissi kaybolur. OSAS’da sempatik tonus artışı ve bunun sonucu olarak sistemik hipertansiyon, kardiyak aritmiye ve angina pectoris neden olabilir. CPAP tedavisi ile bu sempatik deşarj azalır [105] ve pulmoner arter basıncı düşer, böylece sağ ventrikül disfonksiyonu düzelir, hematokrit değeri azalır. OSAS’ın

komplasyonlarından olan hipertansiyonun CPAP ile düzeldiği bilinmektedir [106]. Son 10 yılda yapılan 6 randomize çalışmada CPAP kullanan 300 hasta plasebo veya konservatif tedavi (kilo verme, yatış pozisyonu gibi) verilenlerle karşılaştırılmış ve CPAP'ın özellikle gündüz ařırđ uykuya eğilimi ortadan kaldırarak yaşam kalitesini arttırdđđđ anlaşılmıştır[104]. CPAP etkisi MR görüntüleri konfirme edilmiş haliyle kronik vibrasyon ve havayolu darlıđđđ sonuu gelişen lateral faringeal duvar kalınlđđđ ve st hava yolu demini azalttıđđđ da gösterilmiştir [107].



Şekil 3:OSAS sonuçlarının potansiyel moleküler mekanizmalarının şematizasyonu

OSAS tedavisiz bırakılırsa uykuda azalan hava akımı ile gaz değişiminde düzensizliklere, belirgin hipoksiye, tekrarlayıcı arousallara ve uyku yoksunluğuna yol açar. Hipoksi sonrası kısa reoksijenizasyon peryodları ile OSAS hastalarında artmış oksidatif stres ve inflamasyon ile hücresele düzeyde strese yol açar. Böylece CPAP terapisi oksijen desatürasyonları düzelterek, kardiyovasküler morbidite ve mortalite azalma sağlanır. Kardiyovasküler komplikasyonların patofizyolojik temeli tekrarlayan hipoksi episodları, kısmen beraberinde aralıklı reoksijenizasyon aracılı sempatik eksitasyon, endotel disfonksiyonu ,inflamasyon ve insülin rezistansı gibi multifaktöriyeldir. Ancak altta yatan moleküler mekanizmalar net değildir.

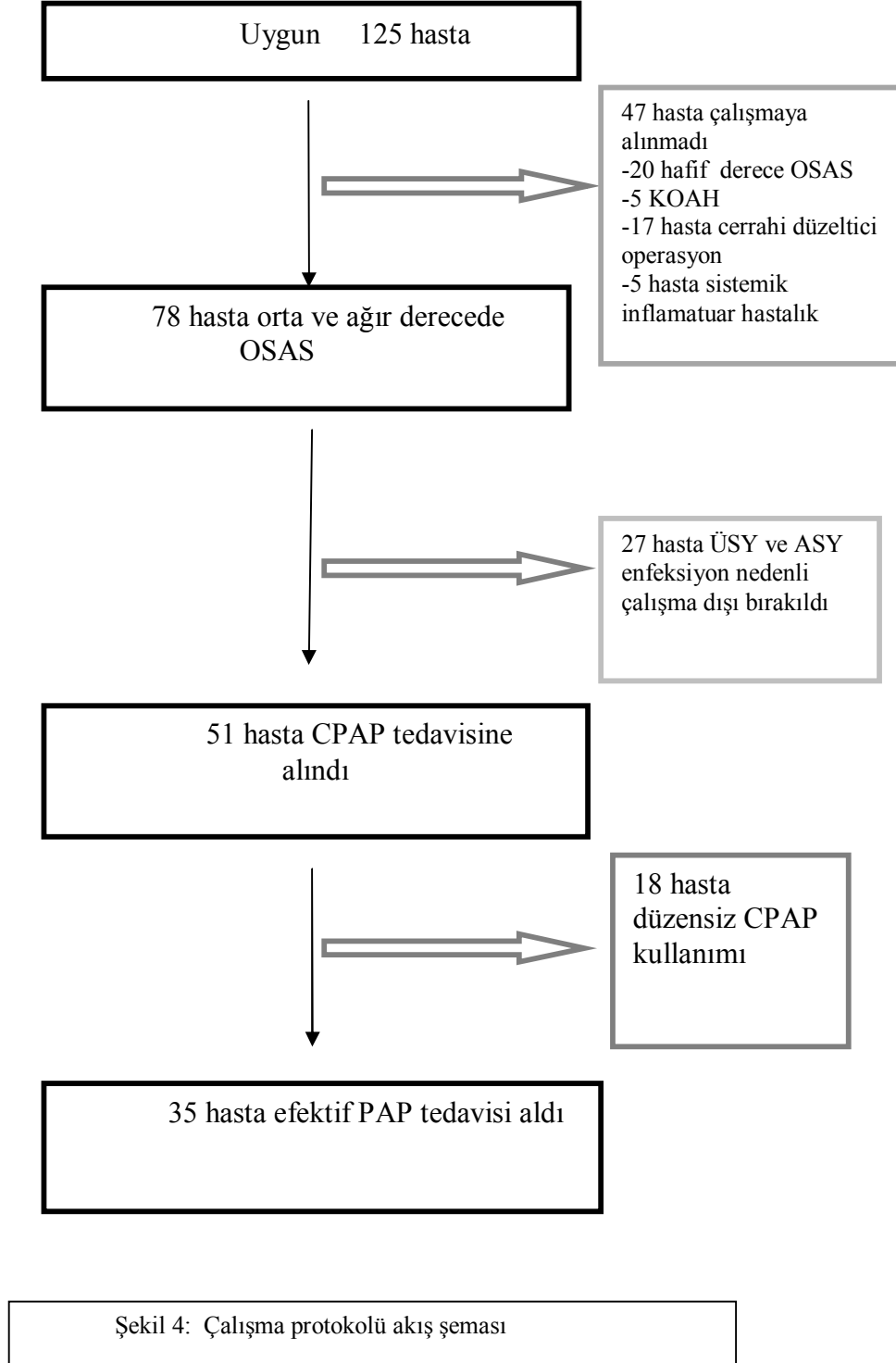
(Amaç başta vardı neden tekrarlama ihtiyacı duydunuz) Bence burayı silin. Çalışmamızda amacımız, CPAP tedavisinin bu olumlu etkilerini gerçekleştirirken altta yatan fizyopatolojik mekanizmayı açıklayabilmek amacı ile etkili olabileceğini düşündüğümüz oksidatif yükün ve inflamasyonun havayollarında ve kan örneklerindeki seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrası değişikliklerini ortaya koymaktır. CPAP tedavisinin oksijen desatürasyonunu ortadan kaldırarak; tekrarlayan hipoksiye bağlı gelişen oksidatif strese engel olup olmadığını, OSAS'ın yol açtığı inflamasyonu etkileyip etkilemediğini objektif olarak gösterebilmek amacı ile OSAS tanısı alan hastaların başlangıç ve uygun basınçta düzenli 3 aydır CPAP kullanım sonrası yoğunlaştırılmış solunum havasında ve serumda nitrotirozin, 8-IP, TNF-alfa, IL-6, CRP, sedimentasyon değerlerini ölçmeyi amaçladık.

III. MATERYAL VE METOTLAR

III.1. Hastalar

Fatih Üniversite Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezinde 01-01-2010 ile 01-06-2010 tarihleri arasında horlama, tanıklı apne gibi yakınmalar sonucu yatarak polisomnografi uygulanan 125 hastadan AASM göre OSAS tanısı alan ve KBB ile yapılan ortak konsey sonucu CPAP tedavisi kullanması planlanan, son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, kronik solunum yolu hastalığı veya sistemik romatizmal veya kollajen bağ dokusu gibi inflamatuvar hastalığı olmayan, antiinflammatuar ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Başlangıçta ve çalışmanın 3. ayında tüm hastalar göğüs hastalıkları hekimleri tarafından ayrıntılı anamnez, muayene ve spirometrik test ile değerlendirildi. Solunum fonksiyon testinde patoloji saptanan, alerji öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yukarıdaki kriterleri sağlayan, CPAP tedavisi verilen 53 hastanın 1 ve 3 ay kontrol viziteleri yapıldı. CPAP tedavisi uyumları değerlendirildi. Total gece kullanım saatleri not edildi. CPAP tedavisi ile AHİ değeri 10³'ün altına inmiş, 3 aylık süre sonunda günlük 4 saatten uzun ve haftalık 20 saatten fazla CPAP kullanımını olan hastalar saptandı. Düzenli CPAP tedavisini kullanmayan veya 3 aylık süre içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği tespit edilen 18 hastanın çalışma dışı kalması ile 35 hasta değerlendirildi.



Tüm hastaların antropometrik ölçümleri aynı kişi tarafından sabah aç, ayakkabılarını ve ağır kıyafetlerini çıkarmış halde yapıldı. Hastaların BKİ değerleri

hesaplandı (kilo(kg)/ boy(m²)). BKI > 30 olanlar obez olarak sınıflandırıldı. Boyun kalınlığı krikotiroid seviyesinden ölçüldü. 3 ay sonunda aynı ölçümler tekrarlandı ve hiçbir hastada 5kg fazla değişiklik saptanmadı.

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

III. 2. Polisomnografi (PSG) :

PSG uygulanması Amerikan Akademi Uyku Tıbbı Standartları ve Uygulama Komitesi, Amerikan Uyku Hastalıkları Cemiyeti rehberlerine göre yapılmıştır(136). Tüm hastalar gece boyu PSG (Astromed Grass teknoloji, Comet PSG, USA) standart elektroansefalogram (EEG), elektrookülogram, elektromiyogram (EMG) ve elektrokardiyogram (EKG) sinyalleri , beraberinde pulsoksimetre ve airflow (kombine oronazal termistör kullanılarak tespit), horlama için mikrofon kullanılarak yapıldı. Toraks kafesi ve abdominal hareketler impedans kemer ile kayıt altına alındı. EEG kayıtları manuel olarak standart kriterlere göre raporlandı [108].

Obstrüktif uyku apnesi göğüs ve karın duvarı hareketleri sürerken hava akımında kesilme %90'dan fazla en az 10 saniye süre ile azalma olarak skorlandı. Santral apne ise hava akımının göğüs ve karın duvar hareketleri ile birlikte en az 10 sn süre ile kesilmesi olduğunda skorlandı. Hipopne 10 saniyeden fazla hava akımında %50 den fazla azalma ile beraberinde %3 lük desatürasyon veya eşlik eden arousal tespiti ile skorlandı. Desatürasyon bazal SaO₂ değerine göre %3 lük azalma olarak tanımlandı. Oksijen desatürasyon İndeksi (ODI), uyku süresince saat başına saptanan oksijen desatürasyonları ortalamasıdır. Çalışmaya AHİ > 15 olan, düzeltici cerrahi önerilmeyen orta ve ağır dereceli olgular alındı. PSG saat 22:00-07:00 arasında uygulanmıştır. Santral apneli hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

III. 3. Akciğer fonksiyon testi

Solunum Fonksiyon Testi bilgisayarlı spirometre(VMAX ENCOR,Viasysis, USA) ile uygulanmıştır. En az üç maksimal ve tekrarlanabilir akım volüm eğrisi vital kapasitede %5'lik hata payı içinde kayıt altına alındı. Volüm eğrisi ile en güçlü VC, maksimal inspiratuar ve ekspiratuar eforlardan FEV₁, FEV₁/VC, VC hesaplanarak daha önce belirlenmiş yüzdeler ile karşılaştırılmıştır [109].

III. 4. Biyokimyasal analizler

Tüm hastaların serum ve YSH örneklemeleri başlangıçta ve PAP tedavilerinin 3 . ayında olmak üzere 2 kez sirkadyen ritme bağlı değişimlerden etkilenmemesi için sabah saat 08-10 arasında alındı. Antekübital bölgeden alınan periferel kan örnekleri hızlıca santrifüj edilerek plazma ve serum birbirinden ayrıldı ve analiz edilene kadar -80°C depolandı.

YSH, sabah saat 8:00'da ekspirasyon havasının gaz olmayan komponentlerini invazif olmayan şekilde toplanmasını sağlayan kondensan (EcoScreen; Jaeger; Wurzburg, Germany) kullanılarak yapıldı. Hastaların solunum kondensatı ağızlık ve çift yollu ve tekrar solumayı engelleyen valf yardımı ile sekresyonu tuzaklayıcıda toplandı. Deneklere 10 dakika boyunca burunlarına klips takılarak normal frekans ve tidal volümde solumaları istendi. Eğer ağız içine tükürük birikirse üfleme ara vermeleri ve ağız içeriklerini yutmaları sağlandı. En az 1 ml kondensat hızlıca depolanmak üzere epondorf tüpüne alınarak ,-80 derecede depolandı.

III. 4.1. Oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerin analizi

III. 4.1.a. Nitrotirozin

Solunum kondensatı ve serumda bakılan oksidatif stres belirteci nitrotirozin ölçümü için spesifik enzim immünoassay kiti(northwest,Vancouver, USA) kullanıldı. Örnek mikrotiter kuyucukta 3- NT'e karşı antikor ile inkübasyona bırakılmış. Yıkama sonrası işaretli antihuman nitrotirozin antikor katılması sonrası, tabaklar inkübe edildi. 3-NT konsantrasyonu enzim katılması sonrası spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Solunum kondensatında ve serumda ölçülebilen en düşük doz sırasıyla 0.3 pg/ml;0.2 pg/ml; olarak tespit edildi.

III. 4.1.b. 8-izoprostan

Solunum kondensatı ve serumda 8-izoprostan konsantrasyonu ölçümü için spesifik enzim immünoassay kiti (Cayman Chemical; Ann Arbor, MI) kullanıldı. Örnek mikrotiter kuyucukta 8-IP karşı antikor ile inkübasyona bırakılmış. Yıkama sonrası işaretli antihuman 8-IP antikor katılması sonrası, tabaklar inkübe edildi. 8-IP konsantrasyonu enzim katılması sonrası spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Solunum kondensatında ve serumda ölçülebilen en düşük doz sırasıyla 0.9pg/ml; 10.68 pg/ml; olarak tespit edildi.

III. 4.1.c. TNF-alfa

Solunum kondensatı ve serumda bakılan inflamatuvar belirteç olan TNF-alfa ölçümü için spesifik enzim immünoassay kiti (Bendermed system, Avusturya) kullanıldı. Örnek mikrotiter kuyucukta TNF-alfa karşı antikor ile inkübasyona bırakılmış. Yıkama sonrası işaretli antihuman TNF-alfa antikor katılması sonrası, tabaklar inkübe edildi. TNF-alfa konsantrasyonu enzim katılması sonrası spektrofotometrik ölçüm yapıldı.

Solunum kondensatında ve serumda ölçülebilen en düşük doz sırasıyla 18.22 pg/ml; 10.59 pg/ml; olarak tespit edildi.

III. 4.1.d. IL-6 ölçümü

Solunum kondensatı ve serumda bakılan inflamatuvar belirteç olan IL-6 ölçümü için spesifik enzim immünoassay kiti (Bendermed system, Avusturya) kullanıldı. Örnek mikrotiter kuyucukta IL-6'e karşı antikor ile inkübasyona bırakılmış. Yıkama sonrası peroksidaz işaretli antihuman IL-6 antikor katılması sonrası, tabaklar inkübe edildi. IL-6 konsantrasyonu enzim katılması sonrası spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Solunum kondensatında ve serumda ölçülebilen en düşük doz sırasıyla 0.1pg/ml; 0.22 pg/ml; olarak tespit edildi.

III. 4.1.e. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

Eritrosit Sedimentasyon Hızı, klasik Westergren metodu ile tayin edildi.

III. 4.1.f.C reaktif protein (CRP)

CRP, İmage nefelometre cihazında(ölçüm aralığı 0.18-1150 mg/L) ölçüldü. Ölçülebilen en düşük değer 1.49mg/l olarak tespit edilmiştir.

III. 5.İstatistiksel yöntemler

Çalışma sonucu elde edilen veriler ortalama (standart sapma) olarak ifade edilmiştir. Parametrelerin aynı grup içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması, independent t testi kullanılarak yapılmıştır. Anlamlı p değeri < 0.05 olarak alınmıştır. Parametreler arasındaki korelasyonların incelenmesinde Pearson

korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 13.0 Paket Programı ile yapılmıştır (SPSS Inc. USA).

IV SONUÇLAR

IV.1. Hastaların karakteristik özellikleri

Çalışmayı tamamlayan toplam 35 hastanın 21 'i erkek 14 'ü kadındı. Hastaların ortalama yaşı $52 \pm 10,3$ yıl idi. Hastalar ortalama beden kitle indeksi ($BKI=33,1\pm7,2$ kg/m^2) idi. 35 hastanın 7 tanesinde tip 2 DM ve 14 tanesinde HT tanısı mevcuttu. OSAS hastalarının karakteristik özellikleri tablo 2 gösterilmiştir. AHİ değeri 15-29,9 olan 11 hasta orta dereceli ve $AHI \geq 30$ olan 24 hastada ağır dereceli OSAS olarak tespit edildi

Tablo – 2 Hastaların Cinsiyetlerine Göre Demografik Özellikleri

HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	ERKEK	KADIN	p
YAŞ ORT (yıl)	50.4±10.6	55.4 ±16.2	anlamsız
BOY (cm)	170.9± 8.4	157.3± 6.3	<0.05
KİLO (kg)	91.4 ±12.3	90.0± 20.8	anlamsız
BKİ (kg/m ²)	31.1 ± 3.7	35.8± 10	anlamsız
BOYUN ÇEVRESİ (cm)	42.11±2,8	40±4,6	anlamsız

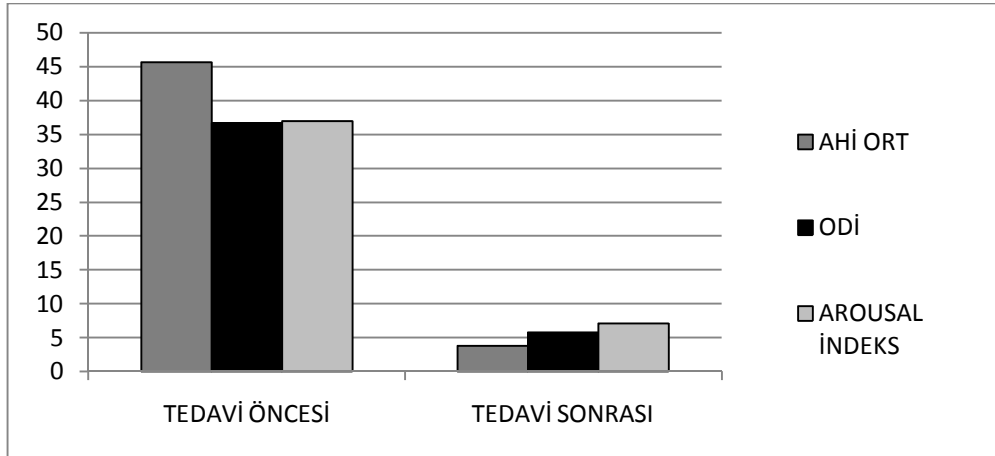
IV.2. Hastaların başlangıç ve tedavi altında bulunan PSG değerleri

Ortalama tedavi öncesi AHİ 45.6 ± 22.1 ve tedavi sonrası PAP cihazı ile bu değer 3.8 ± 2.9 olarak hesaplanmıştır. Başlangıçtaki arousal indeksi (36.9 ± 23), oksijen desatürasyon indeksi 36.75 ± 25.4 bulundu. Tüm başlangıç değerleri PAP tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmiş bulundu ($p<0.05$). Yine Ortalama Oksijen saturasyonları (OSATO₂), gece en düşük oksijen saturasyonları (MİN O₂ SAT), gece

boyu desatüre halde geçirilen toplam uyku zamanı (TST-SaO₂ ≤90) değerlerinde PAP tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı düzelmeler sağlanmıştır (p<0.05).

Tablo 3: PAP Tedavisi İle PSG Değerlerindeki Değişim

PSG	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
AHI ORT	45.6±22.1	3.8±2.9	0.000
ODİ	36.75±25.4	5.8±6.1	0,000
Arousal indeksi	36.9±23.2	7.07±3.9	0.000
ORT SaO ₂ (%)	91.45±4.4	94.4±2.6	0.000
MinSaO ₂ (%)	72.1±13	82.4±13.2	0.000
TSaO ₂ ≤%90 (dk)	28.19±31.1	10.25±26.9	0.000



Şekil 5: Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası AHI,ODİ ve Arousal İndeks Değerleri

Oksidatif stres OSAS harici karıştırıcı faktörler olarak nitelendirilen obezite, yaş, hipertansiyon, DM gibi faktörlerden etkilenmemektedir. Çalışmamızda VKİ ne göre hastaları ikiye ayırdığımızda (VKİ<30 ve VKİ>30 olarak) oksidatif ve inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Hastaların demografik, OSAS şiddeti parametreleri ve serum –YSH tedavi öncesi değerleri karıştırıcı faktörlerden en önemlisi olan obezite açısından değerlendirildiğinde bir tek özellikle yağ dokusundan etkilenen inflamatuvar belirteç olarak bilinen serum IL-6 seviyesinin($t=-2,8, sd=25,9, p<0.05$) obez grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Tablo 4:Obez-Non Obez Grupların Demografik, OSAS Şiddeti Değerleri ve Belirteçler Açısından Karşılaştırılması

Demografik Özellikler - Belirteç	OBEZ n:25 hasta	NON OBEZ n:10 hasta	p
Yaş	53±10	50.9 ± 11.3	P>0.05
Cinsiyet	15E/10K	6E/4K	P>0.05
Boy	163.8 ± 10.7	169.6 ±7.3	P>0.05
Kilo	95.4 ±14.9	79.4 ± 13.1	P<0.01 ☆
Boyun çevresi	41.9 ± 3.7	38.9 ± 3.5	P<0.05 ☆
Başlangıç AHI	45.7 ± 23.8	32.5 ± 21.4	P>0.05
Başlangıç ODİ	40.6 ± 26.2	27 ± 21.6	P>0.05
ORT SaO2%	90.7 ± 4.7	93.1 ± 3.1	P>0.05
NT (YSH)	10.1 ± 12.5	6.2 ± 3.5	P>0.05
NT (Serum)	2.2 ± 4.9	0.8 ± 0.8	P>0.05
8-IP (YSH)	6.0 ± 8.9	4.8 ± 4.6	P>0.05
8-IP(SERUM)	34.5 ± 19.8	35.8 ± 12.0	P>0.05
TNF-alfa(YSH)	28.9 ± 1.4	29.1 ± 1.2	P>0.05
TNF-alfa(SERUM)	23.3 ± 2.4	25.0 ± 1.9	P>0.05
IL-6(YSH)	1.2 ± 2.7	0.74 ± 0.42	P>0.05
IL-6(SERUM)	2.00 ± 1.1	1.3 ± 0.43	P<0.05 ☆
CRP	7.4 ± 8.2	7.9 ± 8.0	P>0.05
Sedimentasyon	21.3 ± 21.3	19.2±14.8	P>0.05

TABLO- 5 Tedavi Öncesi ve Sonrası Topluca YSH'da Bakılan Belirteçler

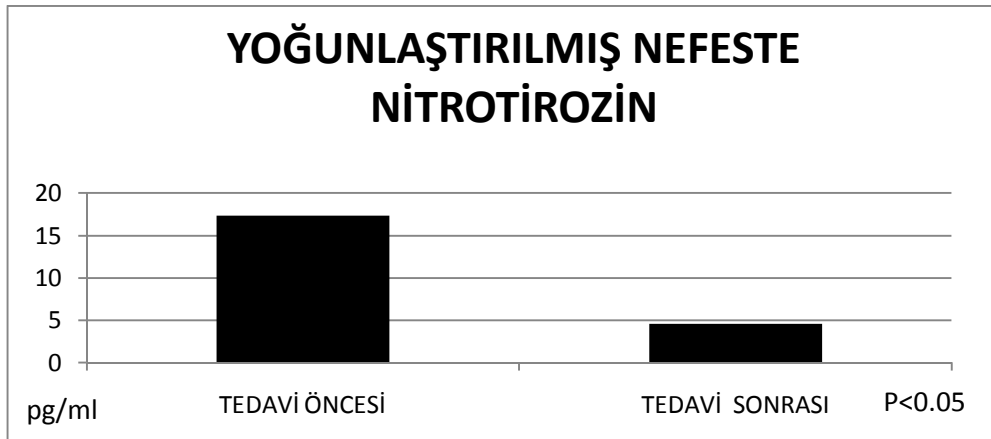
Yoğunlaştırılmış nefes havası (pg/ml)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
NİTROTİROZİN	17.33±30.7	4.55±3.4	0.032
IL-6	1.07±2.32	0.33±0.23	0.000
TNF	28.9±1.35	26.83±1.97	0.000
8-IP	5.69±7.91	3.02±1.62	0.027

TABLO- 6 Tedavi Öncesi ve Sonrası Topluca Serumda Bakılan Belirteçler

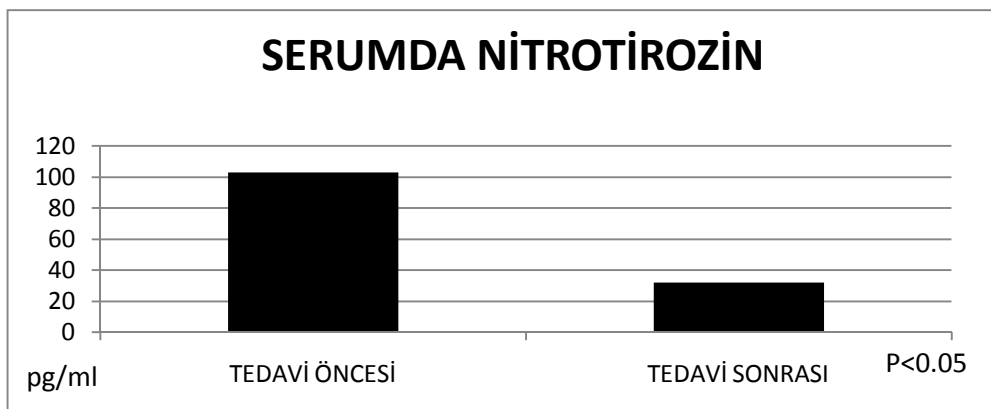
SERUM(pg/ml)	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p
Nitrotirozin	5.59±22.3	0.30±0.44	0.037
IL-6 (pg/ml)	1.86±1.02	2.41±1.48	0.074
TNF (pg/ml)	23.71±2.38	23.5±3.12	0.773
8-IP (pg/ml)	103.4±162.8	32.3±24.06	0,019
CRP (mg/L)	8.3±8.5	6.17±4.3	0.064
Sedimentasyon (ml/s)	21.6±20.55	17.9±16.1	0.054

Nitrotirozin

Nitrotirozin seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası serumda sırasıyla 5.59 ± 22.3 pg/ml ve 0.30 ± 0.44 pg/ml; yoğunlaştırılmış nefeste tedavi öncesi ve sonrası sıra ile 17.33 ± 30.7 pg/ml ve 4.55 ± 3.4 pg/ml bulundu. Aradaki düzelmeye istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.05$). PAP tedavi öncesi YSH ve serum nitrotirozin seviyeleri ile OSAS şiddetinin (AHİ, Aİ) parametreleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Sadece tedavi öncesi YSH nitrotirozin seviyesi ile OSAS şiddetinin değerlerinden OSATO₂ ($r=0.47$; $p=0.004$), MİNO₂SAT ($r=0.34$; $p=0.04$) ve TSaO₂ ≤ 90 ($r=0.50$; $p=0.002$) arasında korelasyon tespit edilmiştir.



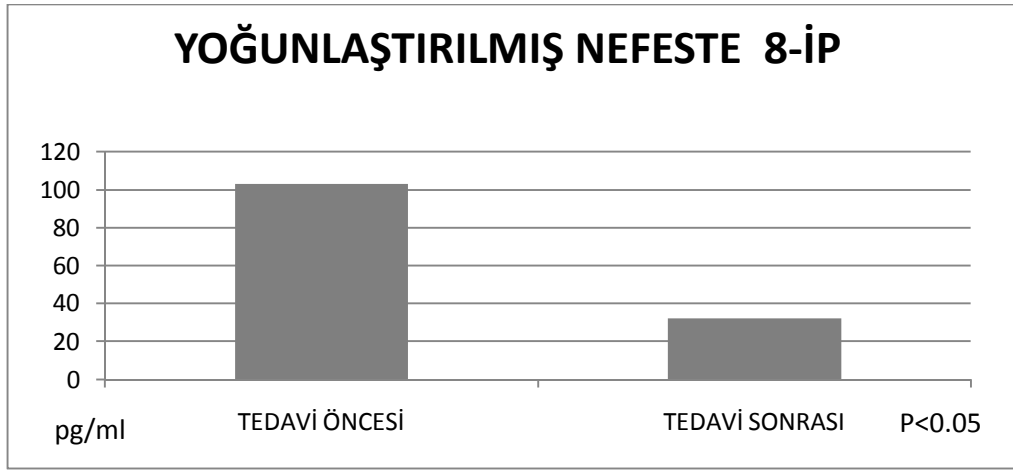
Şekil 6- PAP Tedavisi Öncesi –Sonrası YSH Nitrotirozin Seviyeleri



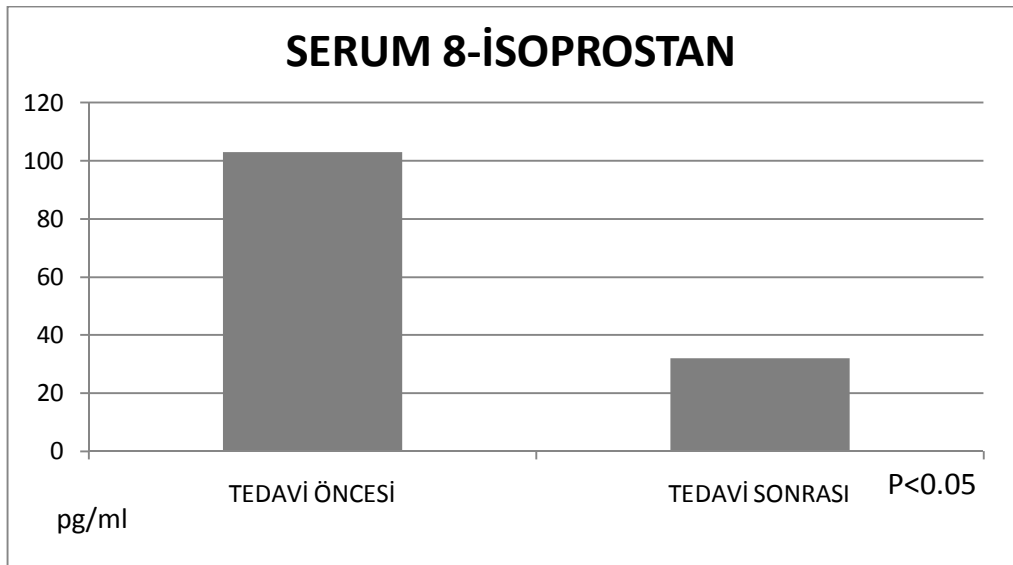
Şekil 7- PAP Tedavisi Öncesi –Sonrası Serum Nitrotirozin Seviyeleri

8-İsoprostan

8-IP seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası serumda sırasıyla 103.4 ± 162.8 pg/ml ve 32.3 ± 24.06 pg/ml; yoğunlaştırılmış nefeste tedavi öncesi ve sonrası sıra ile 5.69 ± 7.91 pg/ml ve 3.02 ± 1.62 pg/ml bulundu. Aradaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.05$). Hastaların PAP tedavisi öncesi YSH ve serum 8-IP seviyeleri ile OSAS şiddetinin tüm değerleri açısından korelasyon tespit edilmemiştir.



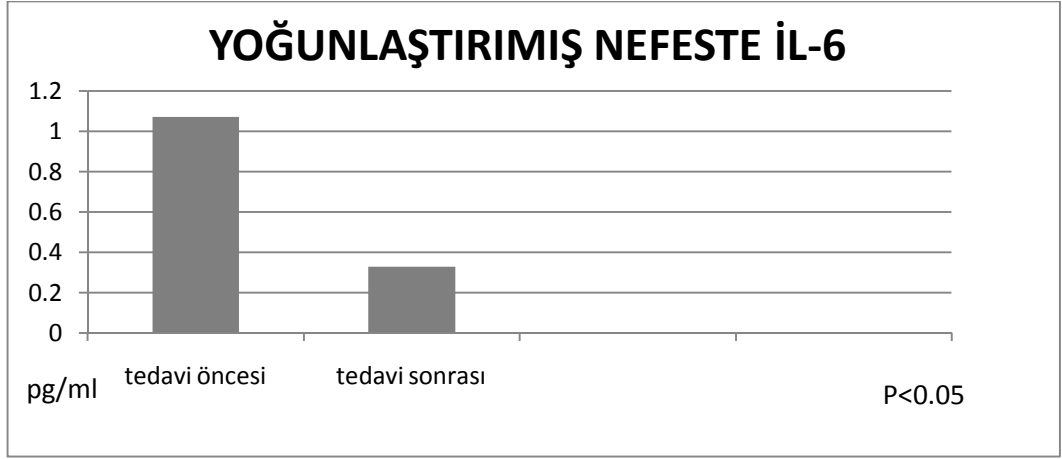
Şekil 8- PAP Tedavisi Öncesi –Sonrası YSH 8-IP Seviyeleri



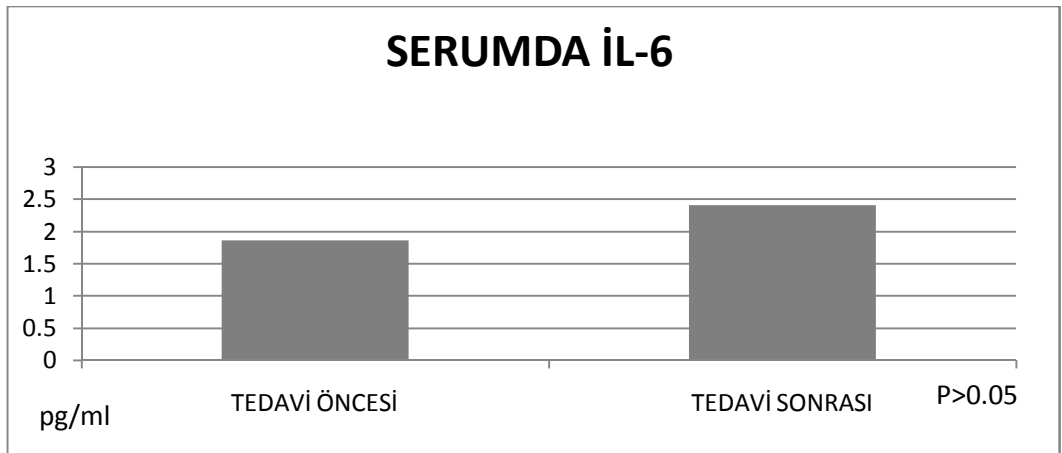
Şekil 9- PAP Tedavisi Öncesi –Sonrası Serum 8-IP Seviyeleri

Interlökin-6

IL-6 seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası serumda sırasıyla 1.86 ± 1.02 pg/ml, 2.41 ± 1.48 pg/ml; yoğunlaştırılmış nefeste tedavi öncesi ve sonrası sıra ile 1.07 ± 2.32 pg/ml ve 0.33 ± 0.23 pg/ml bulundu. Aradaki düzelme serumda istatistiksel olarak anlamlı saptanmaz iken YSH'da anlamlı saptandı ($p < 0.05$) Hastaların PAP tedavisi öncesi YSH ve serum IL-6 seviyeleri ile OSAS şiddetinin tüm değerleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.



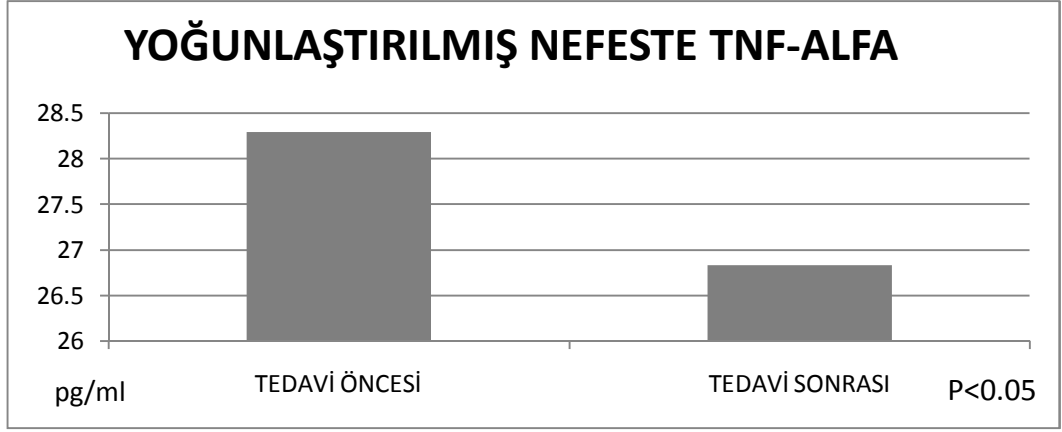
Şekil 10- PAP Tedavisi Öncesi – Sonrası YSH IL-6 Seviyeleri



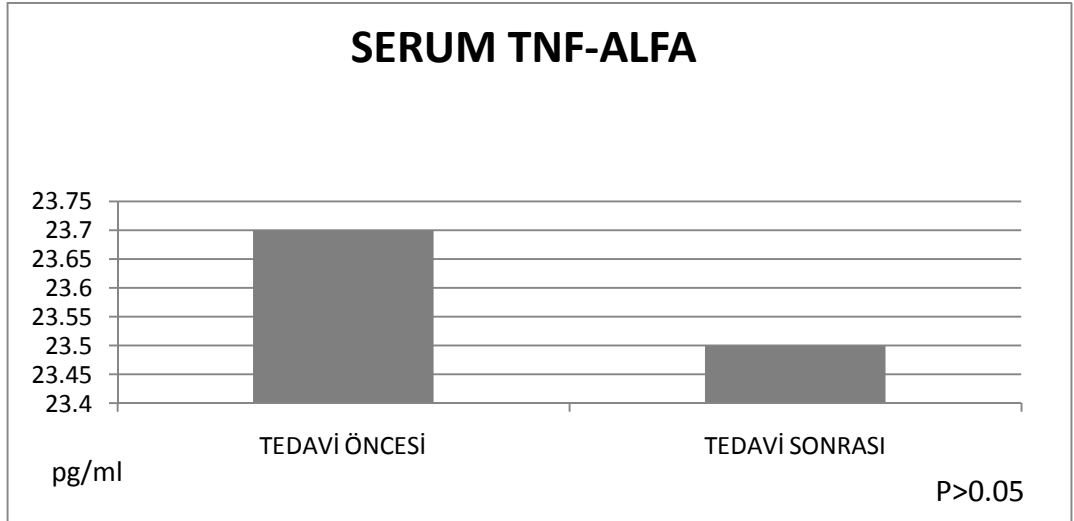
Şekil 11- PAP Tedavisi Öncesi – Sonrası Serum IL-6 Seviyeleri

Tnf-alfa

TNF-alfa seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası serumda sırasıyla 23.71 ± 2.38 pg/ml ve $23,5 \pm 3.12$ pg/ml; yoğunlaştırılmış nefeste tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla $28,9 \pm 1.35$ pg/ml ve 26.83 ± 1.97 pg/ml bulundu. Aradaki düzleşme YSH'da istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Hastaların PAP tedavisi öncesi YSH ve serum TNF-alfa seviyeleri ile OSAS şiddetinin tüm değerleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.



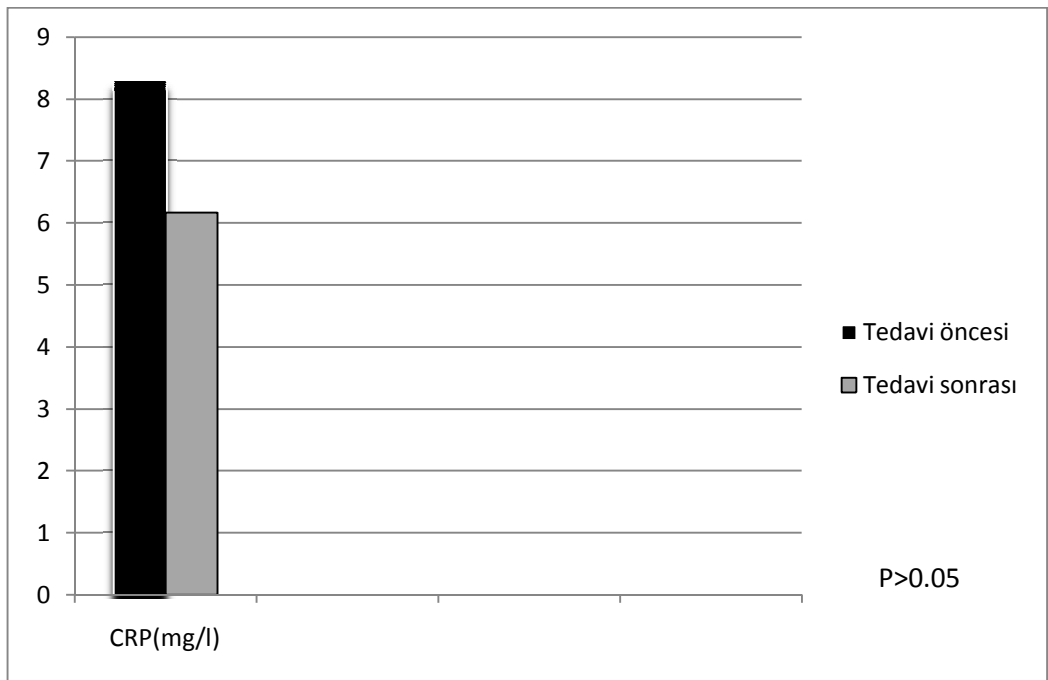
Şekil 12- PAP Tedavisi Öncesi – Sonrası YSH TNF-alfa Seviyeleri



Şekil 13- PAP Tedavisi Öncesi – Sonrası Serum TNF-alfa Seviyeleri

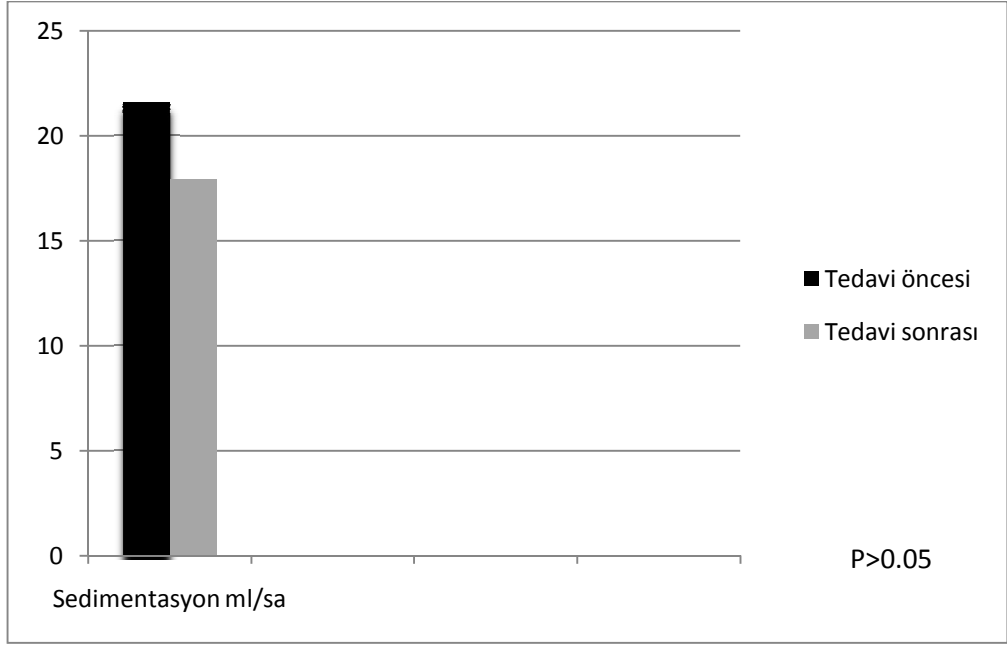
C-Reaktif Protein Ve Sedimentasyon

CRP seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası serumda sırasıyla 8.3 ± 8.5 ve 6.17 ± 4.3 olarak tespit edildi. Aradaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların PAP tedavisi öncesi serum CRP seviyeleri ile OSAS şiddetinin tüm değerleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.



Şekil 14- PAP Tedavisi Öncesi –Sonrası CRP Seviyeleri

Sedimentasyon değerleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 21.6 ± 20.55 mm/saat ve 17.9 ± 16.1 mm/saat olarak tespit edildi. Aradaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların PAP tedavisi öncesi sedimentasyon seviyeleri ile OSAS şiddetinin tüm değerleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.



Şekil 15: PAP Tedavisi Öncesi –Sonrası Sedimentasyon Seviyeleri

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda OSAS hastalarının hava yolları ve serumlarında inflamasyon ve oksidatif ürünlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi incelenmiştir. Beraberinde hastaların OSAS ağırlığı göstergesi olan apne hipopne indeksleri, oksijen desatürasyon indeksleri, ortalama oksijen saturasyonları, en düşük oksijen değerleri, %90 oksijen saturasyonu altında geçirilen total zamanları ve arousal indeks ölçütleri ve bunların oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerle olan korelasyonları araştırılmıştır. Çalışmamızda ayrıca OSAS'ın sistemik - hipertansiyon, serebro vasküler olay, iskemik kalp hastalıkları, aritmi gibi vasküler kaynaklı komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülen oksidatif stres, ve inflamasyon artışının göstergeleri olan belirteçlerin (nitrotirozin, 8-IP, TNF alfa, IL-6, CRP, sedimantasyon) uygulanan PAP tedavisi ile gerilediği gösterilmiştir.

OSAS da reaktif oksijen radikallerinin artışı ile ilişkili temel olarak 4 mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bunlardan ilki tekrarlayıcı hipoksi/reoksijenizasyon episodları esnasında serbest radikallerin üretiminde ve serbest oksijen radikallerinin lipit peroksidasyonu –vasküler hasarlandırıcı etkisinde artıştır [110]. İkincil olarak hipoksik periyodu takip eden apne veya hipopne esnasında oluşan reperfüzyon /reoksijenizasyon esnasında etkilenen endotel hücreler, lökositler, lenfositler ve trombositlerden üretilen serbest radikallerin artışıdır [111]. Üçüncü olarak sempatik aktivitenin artışına bağlı artan katekolaminin indüklediği değişiklikler [112] ve son olarakta uzun süre uyku yoksunluğunun aktive ettiği lipit peroksidasyonun aktive olması, antioksidan savunma sisteminin ve mitokondriyal enzimlerin inhibe olmasıdır [113].

OSAS ilişkili tekrarlayan hipoksi ve reoksijenizasyon epizotların reaktif oksijen ürünlerinin ve lokal oksidatif stresin artışına neden olduğunu destekleyen 2003 de yapılan bir çalışmada [114], 26 OSAS hastasında reaktif oksijen radikallerinin AHI ile

korale olarak serumda arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca OSAS'daki artmış oksidatif stres ürünlerinin polimorfonükleer nötrofiller, monositler ve vasküler endotel kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Schultz ve ark. [110], OSAS hastalarının nötrofillerinden stimülasyon ile salınan süperoksidleri, akciğer kanserli hasta grubu ile karşılaştırmış sonuçta süperoksit salınımının OSAS hastalarında belirgin olarak daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

OSAS hastalarında hava yollarında inflamasyon varlığı daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir[10]. Ancak havayolları çalışmaları açısından bu inflamasyonun özellikle tedaviye cevabının monitörizasyonunda halen bazı zorluklar mevcuttur. [12]. Sunulan çalışmada YSH örneklerde inflamasyon ve oksidatif stres varlığı ve sonrasında PAP tedavisine cevap araştırılmıştır. Çalışmada YSH'in noninvaziv tetkik olması, kolay elde edilebilirliği tercih nedeni olmuştur [115]. Bu teknik ile hava yollarını döşeyen sıvı kompozisyonundaki değişiklikler örneklenebilir hale gelmiştir [72]. Beraberinde bakılacak serum oksidatif stres- inflamatuvar belirteçler aracılığı ile sistemik etkilerde değerlendirilmeye çalışılmıştır.

V.1.OSAS ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres doku anti oksidan kapasitenin azaldığı durumlarda reaktif oksijen radikallerinin artışı ile lipit peroksidasyon, protein oksidasyonu ile sitotoksik doku hasarına ve/veya direkt olarak DNA hasarı sonucunda apoptozise ya da nekroza yol açabilen durumdur. Daha önce OSAS konusunda yapılan birçok çalışmada birçok oksidatif stres belirteçlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu belirteçler arasında en sık

çalışılanları nitrotirozin, 8-IP, H₂O₂, okside düşük dansiteli lipoprotein, tiobarbiturik asidin reaktif ürünleri vb. dir.

OSAS hastalarımızda oksidatif stres belirteci olarak araştırılan 8-IP membran fosfolipidlerinden siklooksijenazdan bağımsız olarak in vivo üretilen serbest radikal benzeri bileşiktir. Lipit peroksidasyonun spesifik ürünlerinden biridir.

Capagnano ve arkadaşlarının [71]18 OSAS hastasında yaptığı çalışmada hem plazmada hem de YSH'da, 8-IP seviyelerinin sağlıklı obez kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir. Petrosyan [116] ve ark. yaptıkları çalışmada, 26 OSAS hastasında oksidatif stres göstergelerinden olan YSH'da 8-IP seviyelerinin AHİ ile korelasyonunun olduğu tespit etmişlerdir. Bu çalışma AHİ ile oksidatif stres ilişkisini ortaya koymuştur. Ancak oksijen saturasyon (ortalama ve en düşük) ile 8-IP arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bu durum oksidatif stres oluşturan yolu desaturasyon sayısının şiddetinden daha fazla etkilediği tartışmasını getirmiştir. Ancak oksidatif stres ile ODİ, TST oksihemoglobin saturasyonu arasında pozitif korelasyon tespit edilmemiştir. Bu sonucu Capagnano [71] ve arkadaşları OSAS da oksidatif stresi esas artıranın oksijen desaturasyon episodlarının sayısı olduğu, hipoksi şiddeti göstergesi olan ODİ ve TST oksihemoglobin saturasyonu değerlerinin etkisinin daha az olabileceği şeklinde açıklamışlardır. Biz çalışmamızda sadece nitrotirozin ile oksijen parametreleri arasında kuvvetli bir korelasyon saptadık, bu duruma hasta sayımızın az olması neden olabilir. Nitrotirozinin peroksinitritin toksik etkilerini göstermede duyarlı bir belirteç olması ve peroksinitrit en güçlü oksidanlar olması sebebi ile de korelasyon saptadık. OSAS hastalarımızın serum ve YSH nitrotirozin seviyeleri hastalık ağırlık göstergeleri ile paralel korelasyonu tespit edilmiştir ve tedavi sonrası istatistiksel anlamlı derecede gerileme sağlanmıştır.

V.2.OSAS ve Obezite

OSAS 'da özellikle oksidatif stres göstergelerinin bazı karıştırıcı faktörler tarafından (özellikle obezite) etkilenmesi nedeni ile sadece obstrüktif apne - hipopne- arousallara bağlı artan oksidatif stres ya da inflamatuvar belirteçlerin artışını tespit etmek zorlaşmaktadır. IL-6 üretimi adipoz dokuda aşırıktan etkilenirken, 8-IP direkt olarak mekanik tıkanıklık sonucu tekrarlayan hipoksi ile ilişkilidir. Oksidatif stres üzerine etkili olabileceği düşünülen obezite açısından çalışmamızda kontrol grubunun olmaması bir eksikliğimizdir, ancak biz tüm değerleri tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere gruplar içinde kıyasladık. Ayrıca izoprostanların BKİ'den az etkilendikleri de bilinmektedir. Christou ve ark nın [118], 2008 de yaptığı çalışmada ise hastalar (VKI<30 ve VKI>30 olarak) obez ve non obez olarak ikiye ayrılmıştır. Obez ve obez olmayan gruplar arasında bakılan oksidatif stres ürünleri açısından fark tespit edilmemiştir. K. Minoguchi [73] (141) ve ark. yaptığı çalışmada, 40 obez OSAS hasta, 18 obez ve 12 nonobez OSAS hastası çalışmaya alınmıştır. Orta ve şiddetli 20 obez OSAS hastasında üriner 8-IP atılımı, ılımlı obez ya da non-obez OSAS hastalara göre yüksek tespit edilmiştir. 8-IP seviyeleri AHİ seviyeleri ile koreledir. Carpagnano ve ark [71] nin yaptığı çalışmada ise 10 obez, 13 nonobez OSAS ve 15 sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır. Obezlerin serumunda ve YSH'ında bakılan IL-6 ve 8-IP seviyeleri sağlıklı gruptan fazla, fakat OSAS grubundan daha düşük seviyede tespit edilmiştir.

V.3.OSAS ve İnflamasyon

Sistemik ve üst hava yollarına sınırlandırılmış inflamasyon OSAS ta mekanik travmaya bağlı beklenen bir bulgudur. OSAS ÜSY'nda mukozal konjesyon ve beraberinde kronik inflamasyon, sonrası ödem ve makrofaj infiltrasyonu ile karakterize

hastalıktır [119]. Üst hava yollarındaki inflamasyon ikinci dereceden yan olay olarak sistemik inflamasyona neden olabilir. OSAS hastalarında sık rastlanan kardiyovasküler komplikasyonların (inme, miyokart enfarktüsü, hipertansiyon gibi) temelinde yatan inflamasyonu açıklamak için birçok çalışma yapılmıştır. OSAS'ın kardiyovasküler hastalık riskini 1.42 kat artırdığı tespit edilmiştir. Bu risk artışına neden olan inflamasyon mekanizmasının açıklanması risk değerlendirme, tedavi takibi yapılabilmesi açısından bazı inflamatuvar belirteçlerin saptanması önem arz etmektedir. Bu konuda yapılan önemli çalışmalardan biri dolaşımda artmış TNF alfa, IL-6 ve CRP seviyeleri ile başta kardiyovasküler komplikasyonların gelişme riskini ortaya koyan Ryan ve arkadaşlarıdır [53].

Hayvan deneylerinde apnelerin tetikleme ile lökosit fonksiyonu etkileyerek sistemik inflamasyona yol açtığını desteklemektedir [120]. Yapılan başka bir klinik çalışmada ise uyku yoksunluğunun monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikleyerek sistemik inflamasyona yol açtığı ve sonrası verilen anti TNF alfa monoklonal antikoru (etanercept) ile de OSAS hastalarının tanı kriterlerinden olan gündüz uykululuk halinde anlamlı iyileşme sağlanmıştır [121].

OSAS hastalarda inflamatuvar belirteç olan TNF alfa seviyelerinin sirkadien ritminin bozulduğu gösterilmiştir [121]. Nokturnal fizyolojik artışlar kaybolur ve ek olarak gün boyu pik seviyede kalır. OSAS hastalarında monositler tarafından TNF alfa üretiminin sabah erken saatlerde belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada TNF alfa seviyeleri artışına OSAS'ın indüklediği hipoksik stresin neden olduğu belirtilmiştir. TNF-alfa'nın NF- κ B bağımlı gen ile ilişkili olduğu ve oksijen desatürasyonundan etkilendiği tespit edilmiştir. NF- κ B'nin OSAS hastalarında TNF-alfa üretimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. İntermittan hipoksinin şiddetinin (ODİ değerinin)

OSAS hastalarında TNF-alfa seviyelerini belirlemede en güçlü uyaran olduğu gösterilmiştir [53]. Ancak yapılan bu çalışmada TNF-alfa düzeylerini etkileyebilecek obezite faktörü tam anlamı ekarte edilememiş ve denekler erkek olarak seçilmiştir. Çalışmamız bahsedilen bu çalışmadan farklılıklar arz ediyordu. Çalışmamıza katılan hastalar cinsiyet açısından homojenize değildi. 10 denek haricinde diğerlerinin VKİ 30 'un üstünde idi. İkincil olarak TNF-alfa seviyelerinin obez ve obez olmayan OSAS hastalarımızda farklılık tespit edilmedi. İlaveten TNF-alfa seviyelerinin hem serum hem de YSH'da seviyeleri intermittan hipoksi şiddeti ve sayısı ile uyumlu olmadığı tespit edildi.

Vgontzas ve ark. [122] OSAS hastalarının tanı kriterlerinden olan gündüz aşırı uykululuk hali ile inflamasyon belirteçleri olan IL-6 ve TNF-alfa arasında korelasyonu araştırmıştır. Serum IL-6 seviyelerinin 10 kişilik uyku apneli hasta grubunda normal sağlıklı gruba göre belirgin artmış olarak tespit etmiştir. TNF-alfa serum düzeylerinin gündüz uykululuk hali, gece uyku bozukluğu derecesi ve hipoksi ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir. TNF- α nin dolaşımdaki konsantrasyonları apneden etkilenmiş obez olgularda nonapneik obez olgulardan daha yüksek bulunmuş; ancak proinflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeylerinin nokturnal hipoksemi, diurnal hipersomni ve sağlıklı insanlardaki dinlendirmemiş uyku ile oluşan gün boyu yorgunluk ile korele olduğu gösterilmiştir.

İnvitro modelde intermittan hipoksi etkisi ile selektif olarak uyarılan nükleer faktör kapa B (NF- κ B)'nin kronik inflamatuvar hastalıklar için anahtar transkripsiyon faktör olduğunu ancak adaptif regülasyon sağlayıcı hipoksi inducible faktör 1 alfa 'nın aktive olmadığını göstermişlerdir [123]. Htoo ve ark. [124]'nın yaptığı çalışmada OSA hastalarında kontrol gruplarına göre NF- κ B aktivitesinin nötrofil hücrelerinde birkaç kat

daha fazla olduğu gösterilmiştir. OSAS şiddeti ile NF-κB aktivasyonu arasında pozitif dereceli korelasyon gösterilmiştir. CPAP tedavisi sonucu nötrofilik NF-κB aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı gerilediği görülmüştür.

Çalışmamızda değerlendirilen diğer inflamatuvar belirteç olan IL-6 proinflamatuvar özelliğindedir. OSAS hastalarında uyku esnasında şiddetli intermittan hipoksi serumda IL-6 seviyelerinin artışına neden olur. IL-6 immün hücreler ve immün yardımcı hücreler olan monosit ve makrofajlar tarafından üretilir; fakat kardiyovasküler komponentler olan endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve iskemik monositler tarafından da sentezlenir. Yukarıda da bahsedildiği gibi OSAS inflamasyonu patogenezinde köşe taşı olan hipoksi ile uyarılan transkripsiyonel faktör olan NF-κB tarafından IL-6 m-RNA ekspresyonu uyarılır. Çalışmamızda inflamatuvar belirteçleri olan IL-6 ve TNF-alfa ile OSAS şiddeti göstergesi olan ile AHİ, ODİ, TST-SaO₂ ≤90, Aİ arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Çalışmamızda ise inflamasyon göstergesi olarak kabul edilen IL-6 seviyesi PAP tedavisi ile YSH da azalma tespit edilirken plazmada azalma tespit edilmemiştir. Özellikle nokturnal hipoksinin nükleer kappa faktör B'yi aktive etmesi ile monositlerden IL-6'nın üretim artışı gerçekleşir. Yağ dokusu dolaşımdaki IL-6'nin önemli bir bölümünden sorumlu olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın PAP tedavisine IL-6 cevabı ve obezite ile ilişkili sonuçları açısından paralellik arz eden Mohamed Ali ve arkadaşlarının çalışma son raporunda herhangi bir komorbiditesi bulunmayan ve dikkatle eşleştirilmiş kontrol grubunda OSAS olan hastalarda gruplar arasında IL-6 seviyelerinde bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca, etkili PAP tedavisinin belirgin etkisi görülmemiş. Bu bulgular çalışmanın kesitsel analizinde BKİ için ayarlama sonrası IL-6 ve OSAS arasında bir ilişki saptanmamıştır [125]. Kohler ve ark'nın [126] 2008'de yaptıkları çalışmada CPAP tedavisinin proinflamatuvar belirteç olan IL-6 üzerine etkisi incelenmiştir. 100 orta

ve şiddetli derecede OSAS hastası çalışmaya alınmış bunların yarısına 4 haftalık CPAP tedavisi ile plazma sitokini olan IL-6 ve CRP seviyelerine bakılmıştır. Çalışmamıza paralel olarak tedavi almayan kontrol grubuna göre CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı düzelme sağlanamamıştır. Drager ve arkadaşlarının 24 şiddetli OSAS hastasında 4 aylık CPAP 'ın CRP üzerine etkisini içeren araştırmada tam tersine belirgin anlamlı olarak düşme tespit edilmiştir. Çalışmamız ile bu çalışma arasındaki farklılığın hastalarımızın inflamatuvar belirteçleri etkileyebilecek komorbid durumlardan (yaş, cinsiyet, HT, DM, obezite vb) tamamen arındırılmış olamamasından kaynaklanabileceğini düşündük. Bu çalışmanın 4 aylık süreçte inflamasyon göstergelerinde belirgin düşme sağlanması çalışmamızda kullanılan 3 aylık PAP sürecinin inflamasyonu istatistiksel olarak anlamlı derecede geriletmede yeterli olmadığını düşündürmüştür. Yokoe ve arkadaşlarının [127] 17 orta ve şiddetli derecede OSAS hastası üzerinde yaptığı çalışmada ise 4 haftalık CPAP tedavisi ile apne ile ilişkili hipoksiyi ortadan kaldırarak hem CRP hem de serum IL-6 seviyelerinde obez kontrol grubuna göre belirgin düşme sağlanmıştır ve CRP ile IL-6 arasında ve CRP ile OSAS ağırlık faktörü olan AHİ arasında korelasyon tespit edilmiştir. IL-6 ve CRP değerlerini etkileyen faktörlerden VKİ' nin bu serum inflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyonu tespit edilmiştir. Mevcut çalışmamızda ise obez ve obez olmayan grup arasında CRP değerleri için fark olmaması örneklem küçüklüğü nedeni ile olabilir. 25 kişilik obez-OSAS grup serum IL-6 seviyelerinin tedavi öncesi obez olmayan gruptan anlamlı derecede fazla olması ise obezitenin özellikle IL-6 seviyelerini diğer belirteçlere göre daha fazla etkilemesinin bir göstergesi olabilir. Aynı çalışmada IL-6 seviyelerini artıran hipoksi etkeni üzerinde durulmuştur. Yokoe ve arkadaşlarının bu çalışmasına ters olarak nokturnal hipoksemi şiddeti ile IL-6 seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Philips ve arkadaşlarının[128], 20 kişilik şiddetli OSAS hastasında yaptığı çalışmada ise 7 gecelik kısa dönem CPAP tedavisi ile RDI (solunumsal desatürasyon indeksleri) belirgin düzelmeye sağlarken IL-6, CRP ve TNF-alfa seviyelerinde değişime saptanmamıştır. Naoto Burioka ve arkadaşlarının [129] yaptığı çalışmada ise şiddetli 9 OSAS hastasında 3 aylık CPAP tedavisi sonrası serum IL-6 seviyelerinde anlamlı azalmalar (%46 oranında)tespit edilmiştir. Bu iki çalışma arasındaki en önemli fark CPAP tedavisinin süreleri ve aynen bizim çalışmamızda olduğu gibi Naoto Burioka ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların bu üç aylı süreçte CPAP kompliancelarının iyi olmasıdır.

CRP proteini inflamasyon için duyarlı bir belirteçtir. OSAS hastalarında artmış bu CRP düzeyleri hipoksik stres ve uyku yoksunluğuna bağlıdır. OSAS hastalarında CRP seviyesi belirlenmesi sağlıklı insanlarla kıyaslanabilir kardiyovasküler riski belirlemede faydalı olduğu tespit edilmiştir [130]. Bazı yazarlar OSA hastalarının yüksek CRP seviyelerini obezite ile ilişkilendirmiştir[131]. Obezite OSAS hastalarında sık görülen durum olup yüksek CRP seviyeleri tespit edilmiştir. Mc Laughlin ve ark CRP' nin obez hastalarda arttığını kilo verme ile de gerilediğini göstermiştir [132]. Shamsuzzaman ve arkadaşlarının [58] yaptığı çalışmada yaş ve BMI karşılaştırmalı kontrol grubuna göre 20 OSAS hastasında CRP artışı tespit edilmiştir. Mekanizma OSAS ile ilişkili olarak tekrarlayan hipoksemik stres ve uyku deprivasyonları plazma IL-6 ve CRP sentezini hipoksik durum esnasında artırılmasına dayanır. IL-6 karaciğerden CRP sentezi için anahtar vazife görür.

Çalışmamızda kronik inflamasyon varlığının uzun zamandır göstergesi olarak kullanılan sedimentasyon sonuçları da değerlendirilmiştir. OSAS hastalarının sedimentasyon düzeyleri ile OSAS şiddeti göstergeleri olan AHİ, ODİ, OSAT, minO₂SAT, Aİ arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Daha önce bu konuda Hoffstein

ve arkadaşlarının [133] yaptığı çalışmada hematokrit değerleri ile %85 saturasyon altında geçirilen total uyku zamanı toplamı arasında korelasyon tespit edilmiştir. Jin-Young Min ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sedimentasyon ile gece oksijen saturasyon arasında korelasyon tespit edilmiştir [134].

V.4.OSAS- PAP Tedavisi

PAP, OSAS ta üst hava yolları inflamasyonu ve plazma CRP seviyelerini ve proinflamatuvar sitokinleri normalize eden ilk başvurulacak tedavi şeklidir. PAP tedavisi apne ilişkili hipoksilerin engellenir böylece inflamatuvar ve oksidatif stresin önüne geçilir. Yaptığımız çalışmada YSH da tüm oksidatif ve inflamatuvar belirteçlerin hepsi 3 aylık PAP tedavisine anlamlı cevap verdikleri görüldü. Ancak serumdaki IL-6 ve TNF alfa seviyelerinde düşme tespit edemedik. Çalışmaya ek inflamatuvar hastalığı olan veya antiinflamatuvar ilaç kullanan hastaları çalışmadan çıkarmamıza ve çalışmaya dahil edilme kriterlerimiz oldukça sıkı olsa da eşlik eden ek yandaş sorunları tam ekarte edememiş olabiliriz. Bu ters durumu izah etmek için PAP tedavisinde daha uzun süre gerekebileceği düşünülmüştür. Marina Petrosyan ve ark.nın [116] yaptığı çalışmada 26 OSAS hastasında ise 1 aylık CPAP tedavisi ile YSH da baktıkları eNO ve nNO seviyelerinde anlamlı azalma sağlarken, 8-IP, LTB4, H₂O₂ ve nitrat seviyelerinde değişme sağlanamamıştır. Obez olmayan ve apnesi olmayan grup ile obez olup apnesi olmayan grup arasında oksidatif ve inflamatuvar belirteçler açısından fark tespit edilmemiştir.

PAP OSAS hastalarında kullanılan son derece etkili, gece uykuda hava yollarını açık tutarak gün boyu OSAS etkilerini engelleyen tedavi şeklidir. CPAP OSAS hastalarında hastalığa mortalitede gerileme sağlayan bir tedavi şeklidir. Çünkü inflamatuvar mekanizma OSAS hastalarında aktif durumdadır, efektif CPAP tedavisi ile uyku bozuklukları istenen düzeyde düzeltilirse inflamatuvar kaskat kırılmış olur. Etkili bir

sonuç için hastanın CPAP uyumluluğu en önemli etkidir. CPAP uyumluluğu OSAS tedavisinde %30-60 oranında en kritik problem olarak karşımıza çıkar. Kötü uyum ise OSAS tedavisini kısıtlar, komorbid durumların düzelmesini engelleyerek yaşam kalitesini bozar. OSAS tedavisinde CPAP kullanımı süresi farklılık arz etmektedir [101]. Sanca Jelic[135] ve arkadaşlarının Amerika'da 2008 de yaptıkları araştırmada OSAS'ın endotelial nitrotirozin salınımına ve CPAP 'ın etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 30 OSAS hastası ve 15 kontrol sağlıklı ele alınmıştır. OSAS hastalarının nitrotirozin ekspresyonunun kontrol grubuna göre 2-5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiş. OSAS hastalarının AHI seviyeleri ile nitrotirozin seviyeleri arasında doğrusal korelasyon gösterilmiştir. OSAS hastalardan günlük ortalama en az 4 saat CPAP tedavisi kullanabilen 14 kişilik grupta 2 aylık tedavi sonrası nitrotirozin seviyeleri kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur. Böylece CPAP tedavisi ile OSAS hastalarında özellikle kardiyovasküler(iskemik strok, hipertansiyon, miyokardiyal iskemi vb.) komplikasyonların gelişiminde altta yatan endotel disfonksiyonun geri döndürülebildiği gösterilmiştir.

Carpagnano ve arkadaşları [71] tedavi amaçlı uygulanan CPAP tedavisi ile kontrol grubuna göre hem YSH hem de serumda oksidatif stres belirteci 8-IP seviyesinin anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. K.Christou ve arkadaşlarının[118] şiddetli OSAS tanılı 46 hastada uyguladıkları bir gecelik nazal CPAP tedavisi ile artmış oksidatif stres belirteci olan hidroperoksit düzeyi tedavinin akut etkisi ile tedavi öncesi $371,83 \pm 12,83$ UCarr seviyesinden $298,21 \pm 9,62$ UCar seviyesine düşürülmüştür ($p = 0,001$). Devam eden 2 aylık NCPAP tedavisi ile serum hidroperoksit seviyesi $293,72 \pm 6,55$ UCarr değerine kadar düşürülmüştür ($p = 0,001$). Oksidatif stres belirteci hidroperoksit ile PSG ağırlık belirteçleri olan ODI, en düşük oksijen saturasyonu ve ortalama oksijen saturasyonu arasında korelasyon tespit edilmiştir.

PAP tedavisinin konsensüse varılmış OSAS semptomlarını iyileştirici kesin bir kullanım süresi yoktur. Weaver ve ark [101] CPAP etkinliğini kullanım süresi attıkça etkinliğinin arttığını tespit etmişler. Günlük 4 saatlik CPAP kullanımı OSAS hastalarının normal epworth skalasına gelmesini sağlamış. Bizim çalışmamızda günlük 4 saat ve haftalık minimum 20 saatlik kullanım şartı aranmış ve bu süre oksidatif stres belirteçlerinin hem serum hem de hava yollarında anlamlı olarak azaldığı; inflamasyon belirteçlerinin ise sadece havayollarında anlamlı gerilediği görülmüş ancak sistemik inflamasyon üzerine etkisi tespit edilmemiştir.

Çalışmamızın zayıf yönlerinden ilki, OSAS hastaları ile karşılaştırılabilecek sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. İkincisi ise obez apneik ve nonobez apneik grupların randomizasyonun homojen olmamasıdır. Üçüncüsü gruptaki hasta sayılarının daha geniş tutulamamasıdır. Çalışmamızın güçlü yanları ise tedavi için kullanılan CPAP uyumunun tüm grup hastalarında yüksek düzeyde olması ve hem lokal hem de sistemik sonuçlarının üzerine yoğunlaşmamızdır.

Sonuç olarak; OSAS'lı hastalarda YSH tekniği ile noninvaziv olarak havayollarında inflamasyon ve endotel disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Pozitif hava yolu basıncı tedavisi verilmesi ile bu inflamatuvar ve oksidatif stress belirteç düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir.

VI.KAYNAKLAR

1. Schwab RJ, G.A., Pack AL, ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 1998, Mc Graw-Hill Book Company New York. 1617-37.
2. Guilleminault, C., A. Tilkian, and W.C. Dement, The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*, 1976; 27: 465-84.
3. Kales, A., et al., Severe obstructive sleep apnea--II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chronic Dis*, 1985; 38: 427-34.
4. Findley, L.J., M.E. Unverzagt, and P.M. Suratt, Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1988; 138: 337-40.
5. Young, T., et al., The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1230-5.
6. Partinen, M., A. Jamieson, and C. Guilleminault, Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest*, 1988; 94:1200-4.
7. Kiely, J.L. and W.T. McNicholas, Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, 2000. 16: 128-33.
8. S, Ardiç, ed. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon. *Türkiye Klinikleri J Int.Med.Sci* 2007;3: 61-68.
9. Paulsen, F.P., et al., Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166: 501-9.
10. Douglas NJ., P.O., ed. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994, 344. 653-655.
11. Wiegand, L. and C.W. Zwillich, Obstructive sleep apnea. *Dis Mon*, 1994; 40: 197-252.
12. Calverley, P.M., Sleep-related breathing disorders. 7. Sleep and breathing problems in general medicine. *Thorax*, 1995; 50: 1311-6.
13. Roehrs, T., Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone*, 2000; 2: 1-15.
14. Westchester , ed. international Classification of sleep disorder, version 2 American academy of sleep medicine. 2005.
15. Gleeson, K., C.W. Zwillich, and D.P. White, The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 142: 295-300.
16. Young, T., Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing--what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep*, 1993. 16: 1-2.

17. 0.Köktürk,OUAS epidemiyolojisi.Tüberküloz ve Toraks Dergisi1998.46:193–201.
18. Kryger,M.H., Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. Clin Chest Med,1985.6:555-62.
19. Netzer, N.C., et al., Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med, 1999. 131: 485-91.
20. Lindberg, E., et al., Snoring and daytime sleepiness as risk factors for hypertension and diabetes in women--a population-based study. Respir Med, 2007. 101(6): 1283-90.
21. Endeshaw, Y., Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in community-dwelling older adults. J Am Geriatr Soc, 2006. 54: 1740-4.
22. Redline, S. and K.P. Strohl, Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Clin Chest Med, 1998. 19: 1-19.
23. Chervin, R.D., Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest, 2000. 118: 372-9.
24. Hajduk, I.A., et al., Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome--a retrospective study. Sleep, 2003. 26: 61-4.
25. Susheel PP, H.S., Alan RS, Adult obstructive sleep apnea-pathophysiology and diagnosis. Chest 2007. 132: 325-37.
26. Young, T., J. Skatrud, and P.E. Peppard, Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA, 2004. 291: 2013-6.
27. SF Güven, Obezite-hipoventilasyon sendromu. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2002.
28. Mortimore, I.L., et al., Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157: 280-3.
29. Wetter, D.W., et al., Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med, 1994. 154: 2219-24.
30. Tsutsumi, W., et al., Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. Psychiatry Clin Neurosci, 2000. 54: 332-3.
31. Davies RJO, S.J., The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. Eur Respir J 1990. 3: 509–514.

32. Oksenberg A, K.I., Silverberg DS, , Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest* 2000. 118: 1018–1024.
33. Rammers JE, D.W., Sauerland EK Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J appl physiol: . respirat environ exercise physiol*, 1978. 44.
34. Köktürk O, K.N., Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1998. 46: 288-300.
35. Morrison, D.L., et al., Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148: 606-11.
36. Wynne, J.W., Obstruction of the nose and breathing during sleep. *Chest*, 1982. 82(6): p. 657-8.
37. Vassilakopoulos, T. and S.N. Hussain, Ventilatory muscle activation and inflammation: cytokines, reactive oxygen species, and nitric oxide. *J Appl Physiol*, 2007. 102: 1687-95.
38. Basner, R.C., Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 2007. 356: 1751-8.
39. Mac Cord JM, The evolution of free radicals and oxidative stres. *Am J. Med* 2000. 108: 602-659.
40. Lavie L., Obstrüktive sleep apnea syndrome:an oksidative stres disorder. *Sleep Med Rev* 2003. 3: 35-51
41. Babior BM, Phagocytes and oxidative stres. *Am J Med* 2000. 109: 33-34.
42. Lefer DJ., Oxidative stres and cardiac disease *Am J Med* 2000. 109: 315-323
43. Panes, J. and D.N. Granger, Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterology*, 1998. 114: 1066-90.
44. McGova AD, M.H., elwell C, AI Rawi PG, Valipour A Spiro SG,, measurement of changes in cytochrome oxidase redoks state durin obstrüktive sleep apnea using near-infrared spectroscopy. *sleep*, 2003. 26: 710-716.
45. McGown, A.D., et al., Measurement of changes in cytochrome oxidase redox state during obstructive sleep apnea using near-infrared spectroscopy. *Sleep*, 2003. 26: 710-6.
46. Yuan, G., et al., Role of oxidative stress in intermittent hypoxia-induced immediate early gene activation in rat PC12 cells. *J Physiol*, 2004. 557: 773-83.

47. Dyugovskaya, L., P. Lavie, and L. Lavie, Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165: 934-9.
48. Zhan,G.,etal.,NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleepapnea.*AmJRespirCrit CareMed*,2005.172:921-9.
49. Liu,H.,etal.Redox-dependent transcriptional regulation.*Circ Res*,2005.97: 967-74.
50. Lavie, L., A. Vishnevsky, and P. Lavie, Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2004. 27:123-8.
51. Yamauchi, M., et al., Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*, 2005. 127: 1674-9.
52. Yuan G, A.G., McCormick AA, Holcroft JJ, Kumar GK, Prabhakar NR., Role of oxidative stress in intermittent hypoxia-induced immediate early gene activation in rat PC12 cells. *J Physiol*, 2004. 3: 773-83.
53. Ryan, S., W.T. McNicholas, and C.T. Taylor, A critical role for p38 map kinase in NF-kappaB signaling during intermittent hypoxia/reoxygenation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007. 355: 728-33.
54. Babior, B.M., Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*, 2000. 109: 33-44.
55. Volanakis, J.E., Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*, 2001. 38: 189-97.
56. Vigushin, D.M., M.B. Pepys, and P.N. Hawkins, Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*, 1993. 91: 1351-7.
57. Visser, M., et al., Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 1999. 282: 2131-5.
58. Shamsuzzaman, A.S., et al., Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2002. 105: 2462-4.
59. Andresdottir, M.B., et al., Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: The Reykjavik Study. *Am J Epidemiol*, 2003. 158: 844-51.
60. Natali, A., A. L'Abbate, and E. Ferrannini, Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J*, 2003. 24: 639-48.
61. Timmer, J.R., et al., Prognostic value of erythrocyte sedimentation rate in ST segment elevation myocardial infarction: interaction with hyperglycaemia. *J Intern Med*, 2005. 257: 423-9.

62. McKellar, G.E., et al., Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol*, 2009. 6: 410-7.
63. Zhang, H., et al., Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*, 2009. 116: 219-30.
64. Patarca, R., et al., Dysregulated expression of tumor necrosis factor in chronic fatigue syndrome: interrelations with cellular sources and patterns of soluble immune mediator expression. *Clin Infect Dis*, 1994. 18 : 147-53.
65. Wilcox, P., C. Milliken, and B. Bressler, High-dose tumor necrosis factor alpha produces an impairment of hamster diaphragm contractility. Attenuation with a prostaglandin inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153: 1611-5.
66. Reid, M.B., J. Lannergren, and H. Westerblad, Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166: 479-84.
67. Vgontzas, A.N., et al., Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 4409-13.
68. Zamarron, C., et al., Effect of the first infliximab infusion on sleep and alertness in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63: 88-90.
69. Janssen, L.J., Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001. 280: 1067-82.
70. Montuschi, P., et al., Exhaled 8-isoprostane as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis. *Thorax*, 2000. 55: 205-9.
71. Carpagnano, G.E., et al., Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest*, 2002. 122(4): 1162-7.
72. Montuschi, P., et al., Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160: 216-20.
73. Minoguchi, K., et al., Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 2006. 28: 378-85.
74. Vgontzas, A.N., et al., Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84: 2603-7.
75. Elgert KD., ed. *Immunology: understanding the Immun System*. 1996.: New York
76. Burtis C, *Tietz textbook of clinical chemistry* 1999.

77. Spath-Schwalbe, E., et al., Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83: 1573-9.
78. Redwine, L., et al., Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. 85: 3597-3603.
79. Irwin, M., et al., Nocturnal proinflammatory cytokine-associated sleep disturbances in abstinent African American alcoholics. *Brain Behavior and Immunity*, 2004. 18: 349-60.
80. Zhou, D., et al., Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 1993. 133: 2523-30.
81. Steptoe, A., et al., Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clin Sci (Lond)*, 2001. 101: 185-92.
82. Ganas, K., et al., Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir Med*, 2001. 95: 649-54.
83. Moncada, S., Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med*, 1999. 92: 164-9.
84. Ischiropoulos, H. and J.S. Beckman, Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect, or association? *J Clin Invest*, 2003. 111: 163-9.
85. Schulz, R., et al., Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax*, 2000. 55: 1046-51.
86. Aserinsky, E. and N. Kleitman, Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 1953. 118: 273-4.
87. O.Kokturk., Uykunun izlenmesi. *Polisomnografi. . Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999. 47: 499-511.
88. H Fırat, Uykuda solunum bozukluklarında polisomnografi uygulaması, in *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002*: Ankara.
89. Köktürk O, U.Ç.T., Obstrüktif uyku apne sendromu Genel önlemler ve medikal tedavi *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2002. 50.
90. Liistro, G., G. Aubert, and D.O. Rodenstein, Management of sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, 1995. 8: 1751-5.
91. DaBacker WA, V.J.,Willemen M, Wittesaele W.,Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide.*Am J Respir Crit Care Med* 1995. 151: 87-91.

92. Brownell, L.G., et al., Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med*, 1982. 307: 1037-42.
93. Hanzel, D.A., N.G. Proia, and D.W. Hudgel, Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest*, 1991. 100: 416-21.
94. Kraiczi, H., et al., Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 1999. 22: 61-7.
95. Gold, A.R., et al., The effect of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1986. 134: 925-9.
96. Yoshida, K., Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1998. 79: 537-544.
97. Friedman, M., et al., Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000. 122: 71-4.
98. Sullivan, C.E., et al., Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1981. 1: 862-5.
99. Anon, Practise parameters for treatment of OSA in adults. *sleep*, 1997. 20: 406-22.
100. Meurice, J.C., et al., Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest*, 1994. 105: 429-33.
101. Weaver, T.E., et al., Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep*, 1997. 20: 278-83.
102. McArdle, N., et al., Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159: 1108-14.
103. Monasterio, C., et al., Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164: 939-43.
104. Montserrat, J.M., et al., Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164: 608-13.
105. Sin, D.D., et al., Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*, 2000. 102: 61-6.
106. Nieto, F.J., et al., Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*, 2000. 283: 1829-36.

107. Schwab, R.J., et al., Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 154: 1106-16.
108. Rechtschaffen A, K.A., A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: National Institute of Health, 1968.
109. Gibson, G.J., Standardised lung function testing. *Eur Respir J*, 1993. 6:155-7.
110. Schulz, R., et al., Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162: 566-70.
111. Grisham, M.B., D.N. Granger, and D.J. Lefer, Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med*, 1998. 25: 404-33.
112. Marshall, C., et al., Pulmonary artery NADPH-oxidase is activated in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996. 15: 633-44.
113. Somers, V.K., et al., Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, 1995. 96: 1897-904.
114. Lavie, L., Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*, 2003. 7: 35-51.
115. Kharitonov, S.A. and P.J. Barnes, Nitric oxide in exhaled air is a new marker of airway inflammation. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1996. 51: 533-7.
116. Petrosyan, M., et al., Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*, 2008. 12: 207-15.
117. Bolli, R., et al., Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res*, 2002. 55: 506-19.
118. Christou, K., et al., Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*, 2009. 10: 87-94.
119. Sabato, R., et al., Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2006. 65: 102-5.
120. Nacher, M., et al., Recurrent obstructive apneas trigger early systemic inflammation in a rat model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007. 155: 93-6.
121. Entzian, P., et al., Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153: 1080-6.

122. Vgontzas, A.N., et al., Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82: 1313-6.
123. Young, T., et al., Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*, 2002. 162: 893-900.
124. Htoo, A.K., et al., Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath*, 2006. 10: 43-50.
125. Mohamed-Ali, V., et al., Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82:4196-200.
126. Kohler, M., et al., Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2009. 64: 67-73.
127. Yokoe, T., et al., Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*, 2003. 107: 1129-34.
128. Phillips, C.L. et al. The effect of short-term withdrawal from continuous positive airway pressure therapy on sympathetic activity and markers of vascular inflammation in subjects with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*, 2007. 16: 217-25.
129. Burioka, N., et al., Day-night variations of serum interleukin-6 in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome before and after continuous positive airway pressure (CPAP). *Chronobiol Int*, 2008. 25: 827-34.
130. Ridker, P.M. et al. Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 2000. 101: 2149-53.
131. Barcelo, A., et al., Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med*, 2004. 117(2): p. 118-21.
132. McLaughlin, T., et al., Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*, 2002. 106(23): p. 2908-12.
133. Hoffstein, V., S. Mateika, and D. Anderson, Snoring: is it in the ear of the beholder? *Sleep*, 1994. 17: 522-6.
134. Min, J.Y., et al., A Relationship between the Obstructive Sleep Apnea Syndrome and the Erythrocyte Sedimentation Rate. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2009. 2: 126-30.
135. Jelic, S., et al., Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2008. 117: 2270-8.

