



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SERUM ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN
(ADMA) DÜZEYİ İLE OBSTRUKTİF UYKU
APNE SENDROMU AĞIRLIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. SİNEM (BERİK) SAFÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2014



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SERUM ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN
(ADMA) DÜZEYİ İLE OBSTRUKTİF UYKU
APNE SENDROMU AĞIRLIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. SİNEM (BERİK) SAFÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇENT DR. LEYLA YILMAZ AYDIN

DÜZCE-2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Peri Meram Arbak, Prof. Dr. Öner Abidin Balbay, Prof. Dr. Ali Nihat Annakkaya, Yrd. Doç. Dr. Ege Güleç Balbay'a

Tez çalışmamda büyük emeği olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Leyla Yılmaz Aydın'a

Yıllarca birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan hekim arkadaşlarım Dr. Emine Banu Çakıroğlu, Dr. Fatih Alaşan ve Dr. Yağmur Bahar, Dr. Hafize Titiz'e

Bugünlere gelmemde en büyük katkı sahibi olan annem Nigar Berik ve babam Nuri Berik'e

Varlıklarından ötürü sevgili eşim Alper Safçi ve oğlum Alperen Safçi'ye sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Sinem Berik Safçi

ÖZET

SERUM ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN (ADMA) DÜZEYİ İLE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS) AĞIRLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş ve Amaç: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) olan hastalarda ortaya çıkan tekrarlayan hipoksemi ve reoksijenasyon oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyebilir. Oksidatif stres Asimetrik dimetilarginin (ADMA) yapımında rol alan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek ADMA miktarlarında değişime yol açmaktadır. Doku hipoksisi eritropoetin (EPO) üretiminin başlıca uyarandır. OUAS hastalarda da hipoksiye sekonder kan EPO düzeyi yükselir. Yükselen EPO düzeyi dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimini inhibe ederek, ADMA'nın hidrolizini engeller ve serum ADMA düzeyi yükselir. OUAS hastalarının da serum ADMA düzeylerinin bu mekanizmalar ile arttığını düşünmekteyiz. ADMA hastalığın ağırlığını öngörmeye belirteç olarak kullanılabilir.

Çalışmamızın amacı serum ADMA düzeyi ile OUAS ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: OUAS kliniği ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları uyku laboratuvarına son 2 yıl içinde başvuran ve polisomnografiye (PSG) bağlanan ardışık 330 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Uygun şartları sağlayan 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 72 hasta AHİ (Apne-hipopne indeksi) indekslerine göre 5 gruba ayrıldı. Hastaların test sabahı alınan kanlarından, ADMA direkt ELİSA kiti (immunodiagnostik AG) enzim bağlı yarışmalı immün ölçüm yöntemi kullanılarak ADMA düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Hastalarımızın % 26,4'ü normal(n=19) grup, %25'i ağır(n=18), %25'i pozisyonel-REM bağımlı(n=18), %16,7'si hafif(n=12), % 6,9'u orta (n=5) düzeyde OUAS olarak gruplandırıldı. Yaş ortalaması 44,19±14,24 olarak bulundu. Çalışmamıza katılan hastaların %31,9'u kadın(n:23) , 68,1%'i erkek (n:49) idi.. Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) ve ortalama minimum oksijen değerleri kontrol altında iken ADMA ve AHİ değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (r= 0,483; p<0,001). Ortalama SO2 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü (p=0,001). Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) kontrol altında iken ADMA ve Min S02 arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (r= -0,291; p=0,014). Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) kontrol altında iken ADMA ve desaturasyon indeksi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (r= 0,439; p<0,001). ADMA kriteri için uygun cut-off değeri 1,39 olarak belirlendi. Bu değer için Sensitivite değeri %73,58 (%95 Güven Aralığı (GA): %61,71-%85,45) ve Spesifite değeri ise %94,74 (95% GA: %84,70-%100)) idi. Doğruluk ya da doğru sınıflandırma oranı %79,17 olarak bulundu. Pozitif kestirim değeri %97,5 ve negatif kestirim değeri ise %56,25 idi. Pozitif olabilirlik oranı (LR+) 13,98 (LR+>10) ve negatif olabilirlik oranı (LR-) 0,28 (LR-<1) olarak saptandı

Sonuç: ADMA test yönteminin açlık kan şekeri, LDL, trigliserit, TSH, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan kişilerde güçlü ve iyi bir tanı testi kriteri olma özelliklerine sahip olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: OUAS, ADMA, Oksidatif Stress

ABSTRACT

REALTIONSHIP BETWEEN SERUM ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE (ADMA) LEVEL AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (OSAS) SEVERITY

Introduction and Aim: The repetitive hypoxemia occurs in patients with obstructive sleep apnea and reoxygenation can induce oxidative stress mechanisms. Oxidative stress by changing the activity of the enzymes involved in ADMA, leads a change in the amount of ADMA. The main stimulus of erythropoietin (EPO) production is tissue hypoxia. Blood EPO level rises among patients with OSAS due to the hypoxia. Rising levels of EPO restrains hydrolysis of ADMA by inhibiting Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase (DDAH) and serum ADMA level increases. It's thought that this mechanism increases serum ADMA levels in patients with OSAS. ADMA may be used as a marker for determining the severity of the disease.

The aim of our study was to investigate the relationship between serum levels of ADMA and OSAS severity.

Materials and Methods: Three hundred thirty patient's records, who applied to sleep laboratory of Düzce University Medical Faculty Department of Chest Diseases with OSAS clinic and underwent overnight polysomnography (PSG) consecutively, were retrospectively examined. Seventy two patients were found to be eligible for study. Patients were categorized into five groups according to the apnea hipopnea index (AHI). Measurement of ADMA levels was performed by ELISA kit for ADMA on the blood specimens obtained in the morning.

Results: Twenty six point four percent of patients was in normal (n = 19) group, 25% in severe (n = 18), 25% in positional-rem dependent (n = 18), 16.7% in mild (n = 12), 6.9 % in medium (n = 5) OSAS groups. The mean age was 44.19 ± 14.24 years. 31.9 % (n = 23) of the

patients who participated in the study were female, 68.1 % were men (n = 49). A significant positive correlation was found between the mean levels of AHI and ADMA (r= 0,483; p<0,001). There were significant differences among the groups according to the mean SO₂ levels (p = 0.001). A significant negative correlation between the mean Min S₀₂ and ADMA levels was found when the influence of confounders (age) was under the control (r= -0,291; p=0,014). A significant positive correlation between the mean desaturation index and ADMA levels was found when the influence of confounders (age) was under the control ((r= 0,439; p<0,001). Appropriate cut-off criterion was set at 1.39 for ADMA. Sensitivity for this value was 73.58 % (95 % Confidence Interval (CI) : 61,71- % 85.45 %) and specificity was 94.74 % (95 % CI: 84,70- % to 100%). Accuracy or correct classification rate was found to be 79.17 %. The positive predictive value was 97.5 % and negative predictive value was 56.25 %. The positive likelihood ratio (LR +) was 13.98 (LR + > 10) and the negative likelihood ratio was (R-) 0.28 (R- <1).

Conclusion:

ADMA was found to be a strong and good diagnostic tool among patients with normal levels for glucose, LDL, triglyceride, TSH, creatinine and liver function tests.

Key Words: OSAS, ADMA, oxidative stress

İÇİNDEKİLER

SAYFALAR

DIŞ KAPAK.....	
BOŞ SAYFA.....	
İÇ KAPAK SAYFASI.....	
ÖNSÖZ.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN TARİHÇESİ....	3
2.2. TANIM.....	5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.4. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
2.4.1. YAŞ.....	9
2.4.2. CİNSİYET.....	9
2.4.3.OBEZİTE.....	10
2.4.4.BOYUN ÇEVRESİ.....	10
2.4.5.ETNİK KÖKEN, İRK.....	11
2.4.6. GENETİK FAKTÖRLER.....	11
2.4.7. ALKOL, İLAÇLAR, SİGARA.....	11
2.5. PATOFİZYOLOJİ.....	11
2.5.1. NİTRİK OKSİT.....	12
2.5.2. NİTRİK OKSİT FONKSİYONLARI.....	13
2.5.3.ADMA.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	20
3.2. KAN ÖRNEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	20
3.3. UYKU ÇALIŞMASI.....	20
3.4. OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36
BOŞ SAYFA.....	
ARKA DIŞ KAPAK.....	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA: Asimetrik dimetilarginin

AHI: Apne-hipopne indeksi

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı

cGMP: Siklik guanazin monofosfat

CRP: C-reaktif protein

DDAH: Dimetilarginin dimetilaminohidrolaz

EPO: Eritropoetin

EDTA: Etilen diamin tetra asetikasit

EDRF: Endothel-derived relaksing faktör

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EOG: Elektrokülografi

EMG: Elektromiyografi

HIF-1: Hypoxia-inducible factor 1

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz

NOS: Nitrik oksit sentaz

NO: Nitrik oksit

OVS: Overlap sendromu

ODİ: Oksijen desatürasyonu indeksi

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

VKI: Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ortalama olarak günün 8, yılın 2920 saatini uykuda geçirmekteyiz. Hayatımızın üçte birini geçirdiğimiz bu dönemde oluşan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) solunumla ilgili uyku bozuklukları içinde incelenen ve vücuttaki birçok sistemi ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur (1). OUAS; uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları ile seyreder (2). Erişkin dönemdeki en yaygın uykusuzluk (insomnia) nedenidir (3).

Günümüzde hastalığın genel prevalansının %1-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Erişkin popülasyonda erkeklerin %50'si ve kadınların %30'unda horlama görülür ve bu horlayanlarında %3-5'inde hastalık görülmektedir (4).

Uyku apne sendromu tanısında altın standart polisomnografidir. Polisomnografi (PSG), gece boyunca uykuda birçok fizyolojik parametrenin eşzamanlı kaydı, analiz ve yorumlanması temeline dayanan tanısal bir yöntemdir.

En sık rastlanan gece semptomu horlama, gündüz semptomu aşırı uykululuk halidir (5). OUAS'da bildirilen diğer semptomlar geceleri boğulur tarzda nefes darlığı hissetme, sabah yorgun uyanma, huzursuz uyku, sabah hissedilen baş ağrısıdır. Uykusuzluk nedeniyle kişide çabuk sinirlenme, uyumsuzluk gibi değişiklikler sıklıkla izlenir. Noktüri, enürezis, libidoda azalma, gastroözafagial reflü semptomları daha az sıklıkla bildirilen yakınmalardır (6). OUAS, sosyal ve nöropsikolojik sonuçlarının yanı sıra kardiyovasküler sonuçlarıyla da ciddi morbidite ve mortalite kaynağıdır (7-10).

Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ortaya çıkan tekrarlayan hipoksemi ve reoksijenasyon oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyebilir (11). İskemi/ reperfüzyon artmış serbest oksijen radikal üretimi için iyi bilinen yoldur. OUAS'lı hastalarda apne / hipopnelerin sonucu olarak ortaya çıkan oksijen desatürasyonunu, ksantin oksidaz

ve Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz (NADPH) gibi enzimlerin kanı hızlı reoksijenasyonu izler. OUAS'nın karakteristik özelliği olan bu hipoksi/reoksijenasyon fenomeninin iskemi/reperfüzyon hasarının analogu olduğu düşünülür ve oksidatif stresin artışına yol açar (12).

Doku hipoksisi eritropoetin(EPO) üretiminin başlıca uyarandır. OUAS'lı hastalarda da hipoksiye sekonder kan EPO düzeyi yükselir. Yükselen EPO düzeyi dimetillarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimini inhibe ederek, Asimetrik dimetilarginin (ADMA) hidrolizini engeller ve serum ADMA düzeyi yükselir. Yükselen ADMA düzeyi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe ederek nitrik oksit (NO) oluşumunu engeller. NO; siklik guanazin monofosfat (cGMP) üzerinden vasküler gevşeme (vazodilatasyon) sağlar, trombosit adezyon ve agregasyonunu önleyerek intravasküler trombozisi azaltır ve düz kas hücre proliferasyonunu sınırlandırır, sitokinler ile endotelin salgılanmasını azaltır, lökosit adezyon moleküllerinin ortaya çıkışını engeller ve varsa aterosklerotik plağın yırtılmasını önler. Azalan NO düzeyleri sonucunda serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların gelişme riski artar. OUAS hastalarında artan serum ADMA düzeylerinin hipoksiye sekonder yükselen oksidatif stres ve EPO sonucu olduğunu düşünüyoruz. ADMA hastalığın ağırlığını tespit ve komorbiditeleri öngörmede belirteç olarak kullanılabilir.

Tez çalışmamızın amacı serum ADMA düzeyi ile OUAS ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obstruktif Uyku Apne Sendromunun Tarihçesi

Uyku insanlığın gizemini çözmeye çalıştığı bir sır olarak, ilk çağlardan beri kafaları sürekli kurcalamıştır.

Bir efsaneye göre, Gece tanrıçası Nyx kendi başına, babasız iki oğul yaratır. Bunlardan birisi Uyku tanrısı Hipnoz, diğeryse Ölüm tanrısı Tanatos'dur. Böylece uyku ve ölüm arasında bir yakınlık olduğu vurgulanmış ve ikisi kardeş olarak düşünölmeye başlanmıştır. Uyku hakkında bilinen ve tahmin edilen tüm özellikler uyku tanrısı Hipnoz'a atfedilmiştir. Hipnoz, ölüer ülkesinin en derin katmanı olan Tartaros'da karanlık ve dumanlı bir mağarada yaşar. Unutkanlık ve kayıtsızlık ırmağının suları odasının içinden akar. Hipnoz'un çocuklarından birisi olan Morpheus insanların rüya görmesini sağlar.

Yunan mitolojisine göre, nehir tanrıçasının kızı olan Ondine, sevgilisinin kendisini terk etmesine kızarak ona ölümlerin en kolayı olan “ uykuda ölesin” diye bedduada bulunmuştur. Bu nedenle uyku apnesi tıp literatüründe “Ondine Course-Ondine'in Laneti” olarak da bilinmektedir.

Büyük İskender döneminde, Karadeniz Ereğli'sinde yaşayan Dionysius'un aşırı derecede şişman olduğu, sık sık uyukladığı ve horladığı, hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır (13,14).

Ondokuzuncu yüzyıl başlarında yaşamış olan Charles Dickens, OUAS'ı o dönemde “Posthumous Papers of the Picwick Club” isimli kitapta en iyi tarif eden yazardır. O dönemde Samuel Pickwick isimli zengin bir İngiliz, Londra'da ”Pickwick” adlı bir kulüp kurmuştur. Bir gazete de Dickens'a bu kulüpte olan bitenleri yazması görevini vermiştir. Dickens, kulüpte çalışanları, üyeleri ayrı ayrı bütün özellikleri ile kaleme almış ve bunları “Pickwick Paper” ismiyle

yayınlamıştır. Başta Samuel Pickwick olmak üzere kulübün üyelerinin tımbul, horlayan ve olur olmaz her yerde uyuklayan kişilerden oluştuğu bildirilmiştir (15, 16, 14, 17, 18).

Burwell ve arkadaşları, 1956 yılında, American Journal of Medicine dergisinde aşırı şişmanlık ile birlikte bulunan hipoventilasyonu “Pickwickian Sendromu” olarak adlandırmışlardır (13, 15, 18).

Uyku bozukluğu hakkındaki en önemli çalışmaların, 1957 yılında Chicago Üniversitesi’nden Aseriksky, Kleitman ve Dement tarafından yapıldığı görülmektedir (19, 20). Seksene yakın uyku hastalığının birbirinden ayırt edilmesinde ve özellikle OUAS tanısında çok önemli bir yeri olan polisomnografi, 1965 yılında ilk kez Gastaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. OUAS terimi ise 1973 yılında, Stanford Üniversitesi’nde uyku kliniği kuran, Guilleminault ve arkadaşları tarafından tıp literatürüne girmiştir. 1978 yılında Tilkian ve ark. OUAS’taki hemodinamik ve ritim bozukluklarını yayınlamışlardır (21).

Türkiye de ilk olarak Prof. Dr. Erbil Gözükırmızı tarafından Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı’da, Ankara’da Prof.Dr. Hamdullah Aydın tarafından GATA Psikiyatri Anabilimdalı’nda uyku konusunda çalışmalar başlatılmıştır. İlk laboratuvar 1994 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilimdalı’nda Prof.Dr. Oğuz Köktürk ve SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği’nde Doç. Dr. Sadık Ardıç tarafından kurulmuştur (22).

OUAS’ın tedavisinde; 1978 yılında Mata trakeostomi, 1952 yılında İkematsu palatofarengoplasti tekniğini, 1981 yılında Fujita uvulopalatofarengoplasti tekniğini tanımlamışlardır. 1982 yılında Sulvian, uyku apnesinin tedavisinde nazal-CPAP kullanmaya başlamış ve çok olumlu sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir. Lazerin tıp

alanında kullanıma girmesi ile de OUAS'ta palatal ve lingual cerrahide lazer kullanımı ile ilgili teknikler tanımlanmaya başlanmıştır (13, 18, 23, 24, 25).

2.2. Tanım

Horlama, normal yetişkinlerin % 45'inde ara sıra ve % 25'inde devamlı olarak görülür. 30-35 yaş grubu erkeklerin % 20'si, kadınların % 5'i; 60 yaş grubu erkeklerin % 60'ı, kadınların % 40'ı daima horlar (14). Obez kişilerde horlama zayıf olanlara göre 3 kat daha fazla görülür (14, 26).

OUAS'ı olan hastaların, gündüz uyuklamaları ve uyku esnasında solunum duraklamaları başlamadan yıllarca önce, sıklıkla şiddetli horlama hikâyesi bulunmaktadır (24). Horlama şikâyeti olan bu hastaların % 35'inde OUAS tespit edilmektedir (14).

OUAS hava yolu daralmasına bağlı tekrarlayan hava akımı kısıtlılığı veya durması ile karakterize bir hastalıktır (27, 28). Uyku bölünmeleriyle ortaya çıkan gündüz aşırı uyku hali, işte başarısızlığa, iş ve trafik kazalarına neden olurken, tekrarlayan nokturnal hipoksi fizyolojik birtakım hastalıklara neden olmaktadır. OUAS'lı hastalarda bu nedenle yüksek insidansda hipertansiyon, ritim bozuklukları, koroner arter hastalıkları ve konjestif kalp yetersizliği bulunmaktadır (29).

Uykudaki solunum bozuklukları teşhisinde tüm gece polisomnografi tetkiki (PSG) altın standart olarak kabul edilmekte ve Amerika Uyku Bozuklukları Derneği [American Sleep Disorders Association (ASDA)] tarafından önerilmektedir (30, 31, 32). Uykuda yapılan tüm hastalık tanımları bu tetkikle saptanan parametrelere göre yapılmıştır. Polisomnografi kaydındaki tanımlar aşağıda özetlenmiştir (33, 34).

Obstrüktif Apne: Ağızda ve burunda hava akımının ≥ 10 sn süre ile bazal değere göre ≥ 90 azalması. Apne esnasında solunum çabasının sürmesi

Santral Apne: Ağızda ve burunda hava akımının ≥ 10 sn süre ile bazal değere göre ≥ 90 azalması. Apne esnasında solunum çabasının olmaması

Mikst Apne: Ağızda ve burunda hava akımının ≥ 10 sn süre ile bazal değere göre ≥ 90 azalması. Apnenin santral apne olarak başlayıp, obstrüktif apne olarak sürmesi

Hipopne: Ağızda ve burunda hava akımının ≥ 30 azalması ve beraberinde ≥ 3 desatürasyon veya arousal olması, olayın ≥ 10 sn sürmesi

RERA: En az 10 sn süren ve artan solunum çabası ya da hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir solunum paterninin arousalla sonlanması ve olayın apne ya da hipopne kriterlerine uymaması

Uyku ilişkili hipoksemi: Total uyku süresinin %30'undan fazlasında %90'ın altında bir satürasyon olması; ya da satürasyonun en az bir kez %85'e inmesi şartıyla ve en az 5 dk süreyle %90'ın altına düşmesi

Uyku ilişkili hipoventilasyon: 1. Uyku sırasında PaCO₂ 'nin en az 10 dakika süreyle 55 mm Hg'nin üzerine çıkması

2. Uyku sırasında PaCO₂'nin en az 10 dakika süreyle 50 mm Hg'nin üzerinde olmak koşuluyla uyanıklıkta supin pozisyonundakine göre 10 mmHg veya daha çok artması

Apne hipopne indeksi (AHI): Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin toplamının uyku saati başına düşen sayısı

Solunumsal sıkıntı indeksi (RDI): Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların toplamının uyku saati başına düşen

sayısı. Eđer uyku incelemesi yapılamayan bir portabl monitör ile ölçüm yapılıyorsa RDI AHI ile eş anlamlı kullanılır

Solunumsal arousal indeksi (ARİ): Apne, hipopne ve RERA'ların yol açtığı arousalların uyku saati başına düşen sayısı

Oksijen desatürasyonu indeksi (ODİ): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının saat başına düşen sayısı

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler oluşmasıdır. EEG'de üç saniyeden fazla 15 sn'den kısa süren alfa veya teta aktivitesine geçişler görülür.

Obstrüktif uyku apne sendromu tanımı ise aşağıdaki şekildedir (35). Tanı için A+B+D veya C+D gereklidir.

A. En az 1'i:

- i. Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içi uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk
- ii. Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması
- iii. Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi

B. PSG:

- i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 5 /sa
- ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi) veya

C. PSG:

- i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 15 /sa
- ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi)

D. Başka bir açıklayıcı neden (uyku bozukluğu, sistemik veya nörolojik hastalık ilaç veya madde kullanımı) yok.

Hafif düzeyde OUAS: AHİ: 5 ile 15 arası, orta düzeyde OUAS: AHİ: 15 ile 30 arası, ağır düzeyde OUAS: AHİ: >30 olarak tanımlanmıştır.

2.3 Epidemiyoloji

Horlama prevalanslarına bakıldığında literatürde büyük farklılıklar dikkat çekmektedir. Erkeklerde %9-50, kadınlarda %4-17 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (36). Janson ve arkadaşlarının yaptıkları üç ülkeyi kapsayan çok merkezli çalışmada da benzer sonuçlar çıkmıştır (37).

İlk yapılan prevalans çalışması Lavie tarafından 1502 endüstri işçisine anket uygulanarak yapılmıştır. Seçtiği 300 kişiden 78'ine polisomnografik çalışma yapmıştır. AHİ ≥ 10 kabul edildiğinde prevalans % 2.7 olarak bulunmuştur. Özel popülasyona uygulaması nedeniyle topluma genelleme yapabilecek sağlıklı bir çalışma değildir (38).

Young'ın Wisconsin çalışmasında AHİ ≥ 5 olan kadın olguların prevalansı % 9, erkek olguların prevalansı % 24 olduğu halde anket sonuçlarına göre semptomatik olan olgular OUAS kabul edilmiştir. Buna göre kadınlarda OUAS prevalansı % 2, erkeklerde % 4 bulunmuştur (4).

Benzer şekilde 2001 yılında Hong Kong'tan yayınlanan bir çalışmada AHİ yüksekliği ile beraber semptomu olan olgular OUAS kabul edilerek, en çok 4 kanaldan kayıt yapan, taşınabilir cihazlarla yapılan saha çalışmalarında OUAS prevalansı % 1-9 arasında saptanmıştır (39).

Ülkemizde OUAS prevalansı üzerine yapılan çalışmada; habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OUAS prevalansının ülke popülasyonuna uyarlanması sonucu, OUAS prevalansı % 0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (3). Bu değerler literatür ile oldukça

uyumludur. Buna göre, ülkemizde bir milyonun üzerinde OUAS'lı hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir. Sonuçta veriler, gerek ülkemizde gerek diğer ülkelerde OUAS'ın ne derece sık olduğunu açıkça göstermektedir.

2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.4.1. Yaş

Yapılan çalışmalarda OUAS'ın yaşla birlikte belirgin artış gösterdiği, bunun başka bir risk faktörü ile açıklanamadığı gösterilmiştir (40, 41, 42). OUAS prevalansı özellikle 40-65 yaşlarında yükseliş göstermektedir. (1). AHI seviyeleri ve ölçülen oksijen desatürasyonunun yaşla arttığı gösterilmiştir (43). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan komorbiditelerin de ÜSY obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı sanılmaktadır (44). Ancak 65 yaşından sonra OUAS görülme sıklığı bazı yayınlara göre azalmaktadır (45).

2.4.2 Cinsiyet:

Yapılan çalışmalarda her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir (46). Young ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, uykuda solunum bozuklukları prevalansı AHI>5 olmak kaydıyla, kadınlar için %9 erkekler için %24 olarak hesaplanmıştır(4) OUAS'la ilgili risk faktörleri yaşla önemli ölçüde değişmektedir. Orta yaş popülasyonda, OSAS erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, ileri yaştaki bu fark daha az, çocukluk çağında ise önemsizdir (9).

OUAS'lı kadınların çoğunun morbid obez ve genellikle postmenapozal dönemde olmaları nedeniyle, premenopozal dönemde salgılanan progesteron ve östrojenin OUAS'a karşı koruyucu rol oynadığı yönünde yargılar oluşmuştur. Örneğin bir çalışmada

premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu ve postmenopozal kadınlarda östrojen + progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı görülmüştür (47). Ancak OUAS'lı erkek olgulara progesteron tedavisi uygulandığında apne sayısında anlamlı fark saptanmamıştır (48). P. Selec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun dönem dönem sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) kullanımının östrojen ve progesteron seviyelerini etkilemediği görülmüştür (49).

2.4.3. Obezite

Obezite genel olarak bedenin yağ kütesinin yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkmasıdır.

Orta yaşlı OUAS'li erkek hastaların 2/3'ünün obez ve bunların çoğunun merkezi obezitesi olduğu bildirilmiştir (50). Güven SF ve arkadaşları (51). OUAS'li 67 olgudan, hafif OUAS'lilerin %69'unun, orta ve şiddetli OUAS'lilerin %77'sinin obez (VKİ>29) olduğunu saptamışlardır. Kırıçoğlu C. ve arkadaşları ise 199 OUAS'li olgudan %76'sında VKİ'nin 26'nın üzerinde olduğunu saptamışlardır (52).

2.4.4. Boyun Çevresi

OUAS'ta boyun çevresi önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Bu olgularda boyun çevresi ÜSY'ndaki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Cızza G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada boyun çevresi ve OUAS arasındaki ilişki gösterilmiştir (53).

2.4.5.Etnik Köken, Irk

Bazı ırklarda (Güney Pasifik adalarında) kalıtsal bir obezite nedeniyle OUAS'ın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Artmış OUAS prevalansının sıklıkla rastlanan brakisefaliye bağlı olabileceği

düşünülmektedir (54). Kripke ve ark. San Diego'da 355 erişkin üzerinde yaptıkları çalışmada, etnik kökenin oksijen desatürasyonu için BMI, cinsiyet ve yaştan bağımsız risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir (55).

2.4.6.Genetik faktörler

Bazı ailelerde OUAS insidansının ait oldukları toplumdakinden yüksek olduğu bildirilmektedir (56). Ailesinde OUAS olanlarda riskin 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (57). Ayrıca ÜSY'de yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital (örneğin Marfan sendromu, Trizomi 21, Frajil x, Prader Willi sendromu) ve genetik geçişli hastalıkta uyku bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (9, 58).

Zhang JJ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada poliformizmin in IL-1 β genindeki rs1143633 polimorfizminin OUAS ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (59).

2.4.7. Alkol, İlaçlar ve Sigara

Alkol ve sedatif – hipnotik ilaçlar ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltarak ve arousal eşiğini arttırarak OUAS için bir risk teşkil ederler ve /veya OUAS'ı ağırlaştırırlar. Bazı çalışmalarda da alkol alımıyla OUAS ilişkisi saptanamamıştır (60). Sigaranın etkisi net bilinmemekle beraber hava yolu inflamasyonunu arttırarak OUAS' a eğilimi artırdığı bildirilmektedir. Kim KS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içimiyle uvular mukozal lamina propria kalınlaşması ve ödemi oluştuğu, sigara içme miktarı ile Orta ve Ağır osasın ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

2.5. Patofizyoloji

Üst havayolu ağız-burun, farinks ve larinksten oluşmaktadır. Anatomik olarak nazofarinks, orofarinks ve hipofarinks şeklinde sınıflandırılır. Yaklaşık 15 cm uzunlukta olup, kafa tabanından

başlayarak, önde krikoid kıkırdağın alt kenarına ve arkada altıncı servikal vertebranın alt kenarına uzanır. OUAS'nin patolojisi ile ilgili teorilerin hemen hemen tamamı bu anatomik oluşumun kollapsına dayandırılmaktadır. ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir (62).

Bu konudaki en kapsamlı teori “Birleşik Teoridir”. Bu teoriye göre artmış ekstralüminal basınç veya lümenin küçüklüğü nedeni ile kollabe olmuş farinks patolojinin merkezinde bulunmaktadır. Bu fenomenin başlangıç noktasını üst solunum yolları dilatörleri üzerine ventilatör motor outputun azalması oluşturmaktadır. Anatomik ya da nörolojik nedenler ile hava yollarında meydana gelen daralma tüp kanununa göre akımda ve kompliyansa artışa yol açar. Hızlanmış inspirasyon havası (Venturi Prensibi) havayolu çeperine daha fazla negatif basınç oluşturmakta (Bernoulli İlkesi) ve bu emme kuvveti havayolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgede havayolu kollabe olmakta ve apne gelişmektedir (63). Bir kez obstrüksiyon meydana geldikten sonra mukozal adeziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açmaktadır. Kanda O₂(oksijen) basıncı azalmakta, CO₂(karbondioksit) basıncı yükselmekte ve pH düşmektedir. Bu gelişmeler hasta için kritik düzeye ulaştığında santral sinir sistemi kemoreseptörlerini uyararak, kişinin apneden kurtulması için refleks olarak uyanmasına veya daha hafif uyku evresine geçmesine (arousal) neden olmaktadır. Bunun sonucunda tekrar kasların tonusunun artması ile negatif basınç aşılar ve kollabe olan bölge açılır. Hava akımı tekrar başlar, apne ortadan kalkar. Hasta tekrar nefes almaya başlar, O₂ basıncı yükselir, CO₂ basıncı düşer ve pH yükselir. Bu olay hastalığın ağırlığına göre değişmekle birlikte gece boyunca defalarca tekrarlar.

2.5.1.Nitrik Oksit

Endothel-derived relaksing faktör'ün (EDRF) etken maddesinin NO olduğunun gösterilmesinden sonra endotel hücrelerinde L-arginin nitrik oksit yolu bulunmuştur (64). L-argininin endotelial nitrik oksit sentaz (NO sentaz, eNOS) enzimi tarafından oksidasyonu sonucunda L-sitrülin ve NO oluşmaktadır. NO sentezi mekanik güçler ve endotel reseptörlerine etkili çeşitli ajanlarla oluşmaktadır. Mekanik güçlerde en önemli etken dolaşan kan akımının meydana getirdiği basınçtır (shear stress), ancak burada kan basıncı ve pulsatil gerginlik de NO sentezinde etkili mekanik nedenler arasındadır. Sentezden sorumlu endotel reseptörlerine etkili ajanlar asetilkolin, P maddesi, bradikinin, trombin, ATP, ADP, TxA2, peptidolökotrienler, histamin, endotelin, ve agrege trombositlerdir (65). ENOS hücre membranındaki kalveollerde yoğun olarak bulunmaktadır. Kalveolin-1 proteininin, kalmoduline bağlanması ile eNOS aktivitesi inhibe olmaktadır. Kalsiyumun kalmoduline bağlanması ise kalveolin-1 proteinini kalmodulinden ayırır ve eNOS'u aktive ederek NO oluşumunu sağlar. Burada tetrahidrobiopterin ve nikotinamidadenin-dinükleotid fosfat (NADPH) kofaktör olarak rol oynamaktadır. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ise eNOS'u inhibe ederek NO düzeylerini düşürmektedir. ADMA düzeyi endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ile bağlantılı olarak yükselmektedir. Kolesterol sentezinde ara faktörlerden biri olan isoprenoid geranilgeranil pirofosfat da eNOS sentezini inhibe etmektedir. eNOS'un farmakolojik inhibitörleri ise L-N monometil arginin (LNMA), L-nitroarginin metil ester (L-NAME) gibi L-arginin analoglarıdır (65, 66).

2.5.2. Nitrik Oksit Fonksiyonları

Nitrik oksitin vazodilatör etkisi anjiyotensin ve endotelinle olan vazokonstriksiyonu dengeler. Diğer taraftan da trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve infiltrasyonunu, damar

düz kası proliferasyonunu inhibe eder. NO, LDL-kolesterolün oksidasyonunu da engeller. Okside LDL akut koroner sendromdan sorumlu aterosklerotik plakta en önemli etkenlerden biri olarak kabul edilir. Okside LDL, eNOS sentezini inhibe eden kalveolin-1 proteininin sentezinide arttırır. Oksidatif stres diğer taraftan, okside LDL'den farklı olarak çok çeşitli şekillerde NO sentezi ve aktivitesini engeller. Örneğin serbest süperoksid anyonları bir taraftan NO'yu hızla inaktive ederken, bir taraftan da NO sentezinde kofaktör olan tetrahidrobiopterini yıkar (66, 67) (Tablo 1).

Tablo 1. NO 'un Fonksiyonları

Sistem	NO 'in fonksiyonu
Kalp damar sistemi	Tonik vazodilatasyon
	Damar duvarına hücre adezyonunun engellenmesi
	Trombosit aktivasyonunun inhibisyonu
	Angiogenez stimülasyonu
	Ateroskleroz oluşumunun geciktirilmesi
Beyin	Nörotransmisyon
Periferik sinir sistemi	Ağrı oluşumunun regülasyonu
	Barsak, genitoüriner sistem ve damarlardaki nonadrenerjik, nonkolinerjik nörotransmisyon
İmmun sistem	Sitotoksosite
	İmmun hücre fonksiyonunun regülasyonu

2.5.3. ADMA

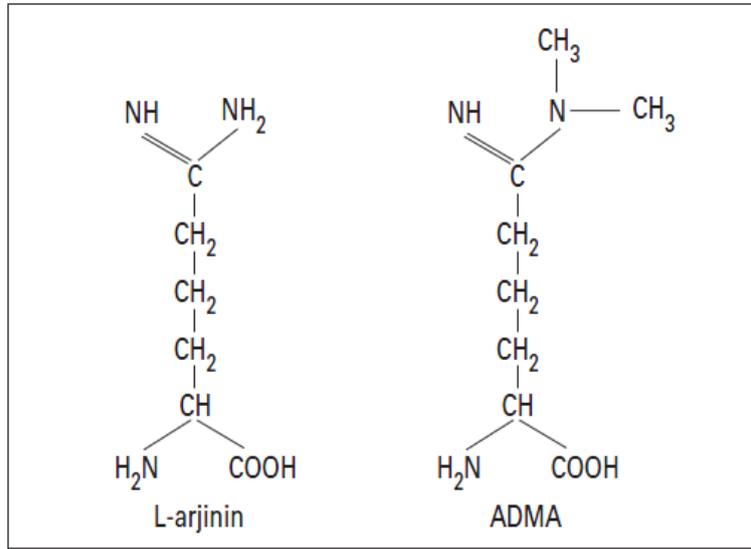
2.5.3.1. ADMA'nın Tarihçesi

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) plazmada, idrarda ve dokularda bulunan, arginine benzeyen bir aminoasittir (68). ADMA ilk olarak 1970 yılında, idrarla atılan metillenmiş argininler olarak tanımlanmıştır (69). Sonra metillenmiş argininler, hayvanların immün sistem hücrelerinde ve nöronlarında, insanların endotel hücrelerinde saptanmıştır (70). Vallance ve arkadaşları da 1992 yılında insan

plazma ve idrarında endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS)'ın endojen inhibitörü olarak ADMA'nın varlığını tanımlamışlardır (71).

2.5.3.2. ADMA Metabolizması

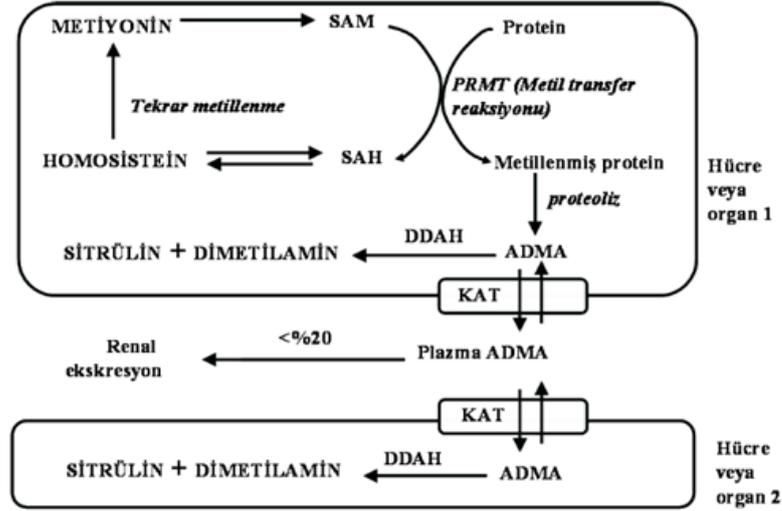
ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir (72) (Şekil 1).



Şekil 1. L-arjinin ve ADMA'nın açık formülleri (4).

Proteinlerdeki arjinin kalıntılarına metil gruplarının eklenmesini, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimleri sağlar (73). PRMT enziminin iki ana tipi vardır. Her ikisi de arjininin monometillenmesini sağlayabilir. Böylece NG-monometil-L-arjinin (NMMA) oluşur. Fakat ikinci bir metil grubu eklendiğinde oluşacak ürün, PRMT enziminin tipine bağlıdır. Tip-1 PRMT enzimi, aynı guanidino azotunu dimetilleyerek NG,NGdimetil-L-arjinin (asimetrik dimetilarjinin = ADMA) oluşumunu katalizlerken, tip-2, her iki guanidino azotunu monometilleyerek NG,N'G-dimetil-L-arjinin (simetrik dimetilarjinin = SDMA) oluşumunu gerçekleştirir (74,75).

PRMT enzimleri metil vericisi olarak S-adenozilmetioninin (SAM) kullanırlar. SAM ise ATP ve metiyoninden sentezlenir. SAM, metil grubunu transfer ettikten sonra S-adenozilhomosisteine (SAH) dönüşür. SAH, enzimatik olarak homosisteine çevrilir. Oluşan homosistein ya trans-sülfürasyon yolu ile metabolize edilir ya da tekrar metillenerek metiyonine dönüşür (Şekil 2).



Şekil 2. ADMA oluşumu ve metabolizmasının şematik gösterimi. (SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: S-adenozil homosistein, KAT: katyonik aminoasit taşıyıcıları)

Tekrar metilasyon reaksiyonu, metil vericisi olarak vitamin B 12 ve 5-metil tetrahidrofolik aside bağımlıdır. ADMA sentezi için iki adet metil grubu transferine ihtiyaç vardır ve bu reaksiyondan yan ürün olarak iki homosistein oluşur. Plazma homosistein ve ADMA seviyeleri arasında pozitif korelasyon varlığı bildirilmiştir (76).

Proteine bağlı arjininin metillenmesi ile oluşan proteine bağlı ADMA'nın NOS enzimi üzerinde inhibitör etkisi yoktur. Bu inhibisyon için metillenmiş proteinlerin proteolizi ile oluşan serbest ADMA şarttır. Bugüne kadar serbest arjininden ADMA sentezlendiğine dair literatürde bir bulgu yoktur.

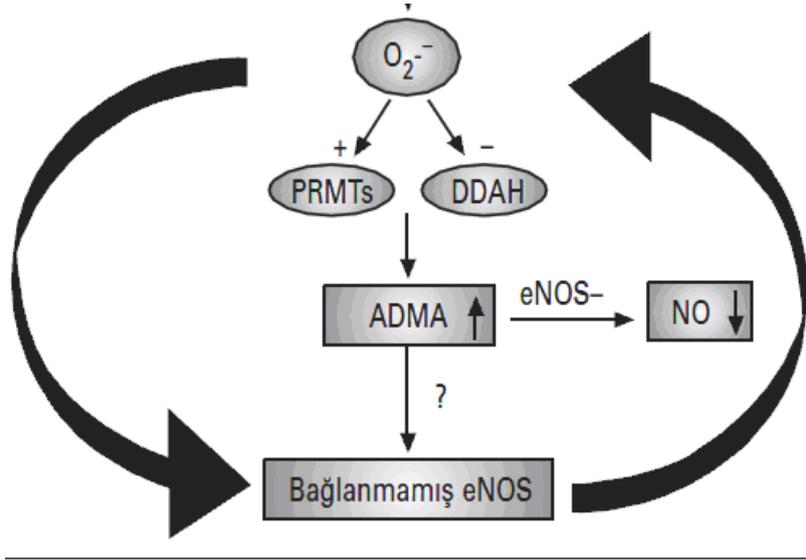
Proteoliz sonucu hücrede ortaya çıkan serbest ADMA'nın büyük bir kısmı, oluştuğu hücrede dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından hemen yıkılmaktadır. Küçük bir kısmı ise hücre içi yıkımdan kaçarak kan dolaşımına girmektedir. Kan dolaşımına geçen bu küçük miktardaki ADMA, ya böbreklerden değişime uğramadan idrar ile atılmakta ya da başlıca karaciğer ve böbrekte olmak üzere tekrar hücre içine alınarak DDAH enzimi tarafından metabolize edilmektedir

2.5.3.3. ADMA, Oksidatif Stres ve OUAS İlişkisi

Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ortaya çıkan tekrarlayan hipoksemi ve reoksijenasyon oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyebilir (77). İskemi/ reperfüzyon artmış serbest oksijen radikal üretimi için iyi bilinen yoldur. OUAS'lı hastalarda apne / hipopnelerin sonucu olarak ortaya çıkan oksijen desatürasyonunu, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz gibi enzimlerin kanı hızlı reoksijenasyonu izler. OUAS'nın karakteristik özelliği olan bu hipoksi/reoksijenasyon fenomeninin iskemi/reperfüzyon hasarının analogu olduğu düşünülür ve oksidatif stresin artışına yol açar (78)

Vücutta oksidatif stresin arttığı durumlarda ADMA düzeylerinde artış meydana gelir. ADMA düzeylerindeki bu artış DDAH enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olabilir. Aktivitenin azalmasında DDAH'ın aktif bölgesinde bulunan sistemin yükseltgenmesi önemlidir. Bu yükseltgenme NO tarafından gerçekleştirilmekte ve böylece aktivitesi geri dönüşümlü olarak azaltılabilmektedir (79, 80). İndüklenebilir NOS (iNOS) aktivitesi inflamasyonda çok artar ve NO çok fazla miktarda üretilir. Üretilen NO süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) radikalleriyle birleşip peroksinitrite ($ONOO^-$) dönüşür ve NO'nun yarılanma ömrünü azaltır (81). Peroksinitrit oluşumu süperoksit dismutazın (SOD) süperoksit radikallerini yakalamasından daha hızlı gelişmektedir. Peroksinitritte DDAH'ın aktif bölgesine bağlanarak aktivitesini azaltır, böylece ADMA

miktarında artışa ve NO düzeylerinde azalmaya yol açar. Oksidatif stres ADMA yapımında rol alan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek ADMA miktarlarında değişime yol açmaktadır (81). PRMT aktivitesi reaktif oksijen türleriyle artırılır ve ADMA düzeyleri artar (82) (Şekil 3).



Şekil 3. Oksijen radikalleri-ADMA-NO ilişkisi (10).

Bazı araştırmacılar çalışmalarında hipoksiye maruz bırakılan domuzlarda DDAH aktivitesinin baskılandığını göstermişlerdir. DDAH aktivitesi ve ekspresyonu yeni doğanların primer pulmoner hipertansiyonunda azalmıştır.. Bu da bu hastalarda NOS aktivitesinin azalmasını ve ADMA seviyelerinin yükselmesini açıklamaktadır (83).

OUAS da meydana gelen oksidatif stresin neticesinde azalan DDAH ve artan PRMT-1 enziminin ADMA düzeyinin yükselmesine, artan ADMA serum seviyelerinin de e-NOS aktivitesini inhibe ederek NO düzeylerini azalttığını ve bu mekanizmayla endotel disfonksiyonuna yol açarak KVS riskini yükselttiğini düşünüyoruz.

2.5.3.4. ADMA'nın Yükseldiği Durumlar

Hiperkolesterolemi, Hipertrigliseridemi, Hiperhomosisteinemi, Endotel disfonksiyonu, Ateroskleroz, ünsülin direnci, Tip 2 diyabetes

mellitus, Hipertansiyon, Preeklampsi Pulmoner hipertansiyon, Koroner arter hastalığı, Konjestif kalp yetmezliği, Periferik arter hastalıkları, Trombotik mikroanjyopati, Kronik böbrek yetmezliği, Erektile disfonksiyon, şizofreni, inme, Yaşlanma, Alzheimer hastalığı (84, 85, 86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada uyku bozuklukları şikayeti ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Uyku Kliniği'ne Ağustos 2011/ağustos 2013 tarihleri arasında başvuran ardışık 330 kişiden aydınlatılmış onamları alınarak ADMA, Lipid paneli, tiroit fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, HBA1AC, tam kan sayımı kontrollerinin yapılabilmesi için kan örnekleri alındı, daha sonra kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alındı.

3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Polisomnografi uygulanan gecenin sabahında hemogram ve biyokimya için alınan 9ml kan, K 3 EDTA ve biyokimya tüplerine alındı. ADMA dışındaki diğer parametreler Pentra DX 120-Pentra XL 80 cihazlarında Mikrobiyoloji-CBC-Biyokimya Laboratuvarı'nda bekletilmeden çalışıldı. ADMA değerlerinin ölçülebilmesi için alınan örnekler, tek bir hekim tarafından santrifüj edilerek, plazma ayrıştırıldıktan sonra -80C'de donduruldu. Seçilen hasta grubunun kanlarından direkt ELİSA kiti (immunodiagnostik AG) enzim bağlı yarışmalı immunölçüm yöntemi kullanılarak ADMA düzeyleri ölçüldü.

3.3. Uyku Çalışması

Olgularımızın horlama ve tanıklı apne semptomları sorgulandı. Gündüz uykululuk hali Epworth Uykululuk Skalası ile değerlendirildi ve toplam puanı 10' un üstünde olan ve çalışmayı kabul eden tüm olgulara, laboratuvarında tüm gece full polisomnografi (SomnoMedics: Model: Somnoscreen PSG, Germany) uygulandı. İki kanal EEG (elektroensefalografi), 2 kanal EOG (elektrookülografi), 2 kanal çene

EMG (elektromyografi), ağız ve burun hava akımı (termistör ve nazal kanülle), toraks ve abdomen hareketleri, vücut pozisyonu, horlama, EKG ve pulse oksimetre kayıtları alındı (> 6 saat).

3.4. Olguların Değerlendirilmesi

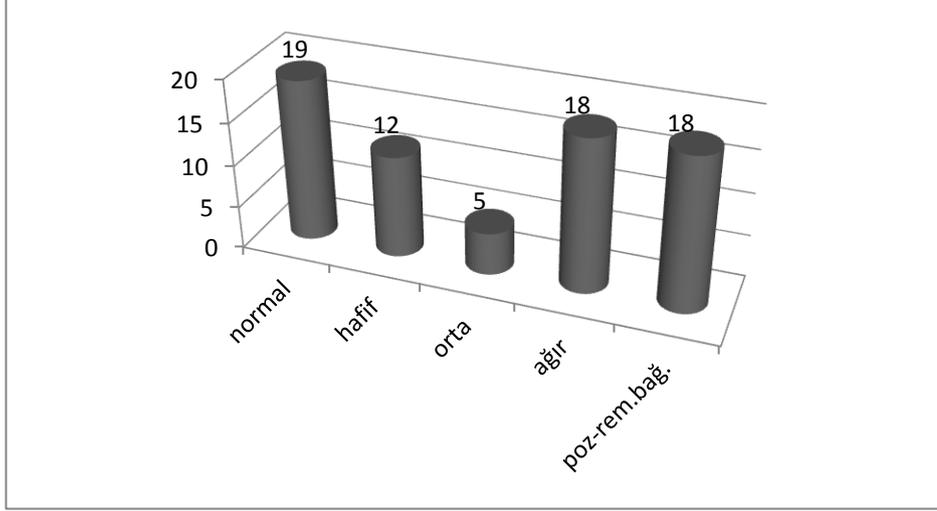
Tüm Kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı. Apne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, hipopne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımında %30'den fazla azalma olması ve buna %4 desaturasyon eşlik etmesi olarak tanımlandı. Apne-hipopne indeksi ≥ 5 olan olgular OUAS kabul edildi. Üç hasta santral apneli olması, 253 kişi glukoz, lipid yüksekliği gibi laboratuvar anormallikleri nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen 72 hasta AHI indekslerine göre; 19'u normal, 12'si hafif, 5'i orta, 18'i ağır, 18'i Pozisyonel/Rem bağımlı olarak gruplara ayrıldı

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki tüm veriler tanımlayıcı istatistik (aritmetik ortalama, median, mean, minimum, maksimum, yüzde değerler, standart sapma) ile hesaplandı. Varyansların homojenliği ve normallik varsayımlarının kontrolleri için Levene, Shopino-Willk testleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda One-Way ANOVA, Kruskal Wallis (post hoc Dunn's) testleri kullanıldı. Gruplar arasında karıştırıcı faktör etkisini gidermek için Mc-Sweeney & Porter Ancova (post Hoc Bonteroni) testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Fisher-Freeman Halton testi kullanıldı. Karıştırıcı faktörün etkisi kontrol altında tutularak, iki değişken arasındaki ilişkinin derecesi ve yönü Partial Specimen testi ile bulundu. Test yöntemine uygun cut-off değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Paket programı olarak SPSS ve özel yazılmış makrolardan yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Hastalarımızın % 26,4'ü normal(n=19) grup, %25'i ağır(n=18), %25'i pozisyonel-rem bağımlı(n=18), %16,7'si hafif(n=12), % 6,9'u orta(n=5) OSAS olarak gruplandırıldı (Şekil4)



Şekil 4. AHİ'ye göre grupların dağılımı

Yaş ortalaması $44,19 \pm 14,24$ olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0,041$). Farklılık normal ve orta grup arasında saptandı($p=0,035$). Yaş değişkeni, karıştırıcı faktör olarak belirlendi (Tablo2).

Tablo 2: Yaş

Sınıf	n	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
normal	19	36,84	17,056	39,00	7	74
hafif	12	45,00	8,090	47,00	33	56
orta	5	56,00	6,403	56,00	47	65
ağır	18	46,28	16,669	48,50	9	69
poz-rem	18	46,06	9,944	46,50	25	63
Toplam	72	44,19	14,240	46,50	7	74

Çalışmamıza katılan hastaların %31,9'u kadın(n:23) , 68,1%'i erkek (n:49) idi.. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı(p=0,525)(şekil5)

Şekil 5. Cinsiyet



Hastaların %22,2'sunun Vücut kitle indeksinin(VKİ) 25-29.9 arasında olduğu görüldü.

Normal grubun %31,6'sı, hafif grubun %16,7'si pozisyonel ve rem bağımlı grubun %11,1'si, ağır grubun %5,6'sı, normal VKi' ine sahipti. Orta grupta normal VKİ bulunmuyordu.

Ağır grubun %11,1'i , hafif grubun% 8,3'ü, pozisyonel ve rem bağımlı grubun %5,6'sı, normal grubun%5,3'ü, >40 VKi' e sahipti. Orta grupta >40 VKi bulunmuyordu.

Ancak gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,551).

Grupların Rem, N1, N2, N3 süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,093).

Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) ve ortalama ve minimum oksijen değerleri kontrol altında iken ADMA ve AHİ değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r= 0,483$; $p<0,001$).

Karıştırıcı faktörün (yaş) etkisi giderilerek gruplar karşılaştırıldığında, ADMA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo3).

Tablo 3: Grupların ADMA düzeyleri

	n	ortalama	standart sapma	ortanca	minimum	maksimum	p
normal	19	0,87	0,34	0,88	0,28	1,41	<0,001
hafif	12	1,24	0,71	0,94	0,38	2,26	
orta	5	0,89	0,13	0,89	0,71	1,04	
ağır	18	2,19	0,16	2,17	1,98	2,47	
poz-rem	18	2,02	0,50	2,13	0,08	2,41	
toplam	72	1,55	0,71	2,02	0,08	2,47	

Çoklu karşılaştırmalar sonucunda da normal grup ile ağır ($p<0,001$) ve pozisyonel-rem bağımlı grup arasında ($p<0,001$), hafif ile ağır ($p<0,001$) ve Pozisyonel-Rem bağımlı grup arasında ($p=0,011$), orta ile ağır ($p<0,001$) ve Pozisyonel-Rem bağımlı gruplar arasında ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Gruplar arası ADMA düzeylerinin karşılaştırılması

(I) sınıf	(J) sınıf	ortalamalar arasındaki fark (I-J)	Standart sapma	Sig. ^a	%95 güven aralığı	
					Alt değer	Üst değer
normal	ağır	-36,351*	4,999	,000	-50,870	-21,832
	poz-rem	-30,077*	4,992	,000	-44,575	-15,579
hafif	ağır	-25,089*	5,489	,000	-41,032	-9,146
	poz-rem	-18,815*	5,488	,011	-34,756	-2,874
orta	ağır	-34,547*	7,551	,000	-56,480	-12,613
	poz-rem	-28,273*	7,556	,004	-50,220	-6,325
ağır	normal	36,351*	4,999	,000	21,832	50,870
	hafif	25,089*	5,489	,000	9,146	41,032
	orta	34,547*	7,551	,000	12,613	56,480
poz-rem	normal	30,077*	4,992	,000	15,579	44,575
	hafif	18,815*	5,488	,011	2,874	34,756
	orta	28,273*	7,556	,004	6,325	50,220

Karıştırıcı faktörün (yaş) etkisi giderilerek gruplar karşılaştırıldığında, mean SO₂ düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü (p=0,001) (Tablo 5)

Tablo 5: Grupların ortalama SO₂ düzeyleri

	n	ortalama	standart sapma	ortanca	Minimum	maksimum	p
normal	19	96,11	1,049	96,00	94	98	<0,001
hafif	12	95,25	1,712	96,00	91	97	
orta	5	95,60	0,548	96,00	95	96	
ağır	18	94,17	1,917	95,00	89	96	
poz-rem	18	96,00	0,970	96,00	95	98	
toplam	72	95,42	1,572	96,00	89	98	

Çoklu karşılaştırmalar sonucunda ortalama oksijen saturasyonları arasında; normal ve ağır grup(p=0,002), ağır ve Pozisyonel-Rem bağımlı grup (p=0,005) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 6).

Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) kontrol altında iken ADMA ve Mean SO2 arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = -0,311$; $p = 0,011$).

Tablo 6: Gruplar arası mean SO2 düzeylerinin karşılaştırılması

(I) sınıf	(J) sınıf	ortalamalar arasındaki fark (I-J)	Standart sapma	Sig. ^a	%95 güven aralığı	
					Alt değer	Üst değer
ağır	normal	-24,273*	6,085	,002	-41,948	-6,598
	poz-rem	-21,958*	5,974	,005	-39,310	-4,607

Karıştırıcı faktörün (yaş) etkisi giderilerek gruplar karşılaştırıldığında, min SO2 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların minimum oksijen değerleri

	n	ortalama	standart sapma	ortanca	Minimum	maksimum	P
normal	19	87,68	6,307	89,00	73	95	<0,001
hafif	12	86,58	3,476	86,50	79	92	
orta	5	85,00	5,099	84,00	78	90	
ağır	18	75,28	10,554	80,00	55	88	
poz-rem	18	84,83	6,582	86,00	71	94	
toplam	72	83,50	8,632	85,00	55	95	

Çoklu karşılaştırmalar sonucunda Minimum oksijen saturasyonlarına bakıldığında ağır grup ve normal ($p < 0,000$), hafif ($p = 0,04$), pozisyonel-Rem ($p = 0,010$) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı.

Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) kontrol altında iken ADMA ve Min S02 arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = -0,291$; $p = 0,014$).

Karıştırıcı faktörün (yaş) etkisi giderilerek gruplar karşılaştırıldığında, desaturasyon indeksi açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 8)

Tablo 8: Grupların desaturasyon indeksi düzeyleri

	n	ortalama	standart sapma	ortanca	Minimum	maksimum	P
normal	19	2,6947	3,48576	1,4	,00	14,50	<0,001
hafif	12	7,2333	4,23435	7,05	1,30	15,40	
orta	5	14,7800	14,96620	8,6	1,50	39,10	
ağır	18	51,2556	29,77157	58,6	,00	104,30	
poz-rem	18	14,5778	9,67474	16,6	,80	34,00	
toplam	72	19,4014	24,84907	8,1500	,00	104,30	

Çoklu karşılaştırmalar sonucunda Desaturasyon indeksi açısından, ağır ve normal ($p < 0,001$), hafif ($p = 0,001$), Pozisyonel-Rem ($p = 0,019$) arasında, Pozisyonel-Rem ve normal grupları arasında ($p = 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlendi.

Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) kontrol altında iken ADMA ve desaturasyon indeksi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r = 0,439$; $p < 0,001$).

Karıştırıcı faktörün (yaş) etkisi giderilerek gruplar karşılaştırıldığında, gece boyu saturasyon $< \%90$ geçirilen süre yüzdesi açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların saturasyon <90 süreleri

	n	ortalama	standart sapma	ortanca	Minimum	maksimum	P
normal	19	0,1579	0,50146	,0000	,00	2,00	<0,001
hafif	12	4,4083	10,65666	,0000	,00	35,00	
orta	5	4,1600	8,22970	,0000	,0000	18,80	
ağır	18	10,3722	14,04509	4,4500	,00	52,10	
poz-rem	18	1,4000	2,78800	,0000	,00	10,00	
toplam	72	4,0083	9,30353	,0000	,00	52,10	

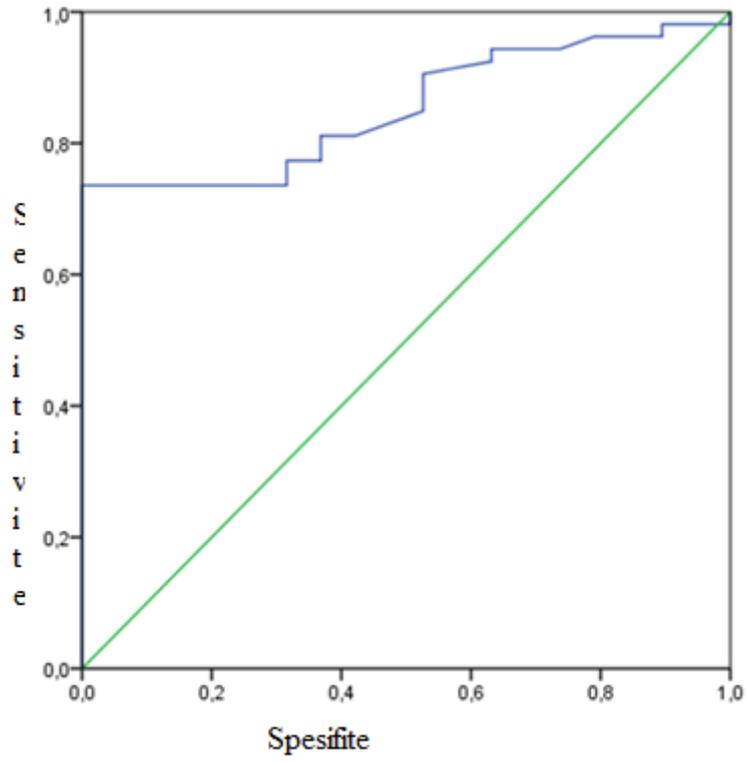
Çoklu karşılaştırmalar sonucunda gece boyu saturasyon <90 geçirilen süre yüzdesi ile gruplar karşılaştırıldığında; normal ve ağır ($p<0,001$), hafif ve ağır ($p=0,047$), ağır ve Pozisyonel-Rem ($p=0,003$) grupları arasında farklılık saptandı.

Ancak gece boyu saturasyon<90 geçirilen süre yüzdesi ile ADMA arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Karıştırıcı faktörün (yaş) etkisi giderilerek gruplar karşılaştırıldığında, serum glukozu ($p=0,727$),total kolesterol ($p=0,504$) ve ldl ($p=0,518$) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

ADMA test yönteminin tanı kriteri olarak kullanılabilceği belirlendi (Eğri altında kalan alan (AUC)=0,84; $p<0,001$). ADMA kriteri için uygun cut-off değeri 1,39 olarak belirlendi. Bu değer için Sensitivite değeri %73,58 (%95 Güven Aralığı (GA): %61,71-%85,45) ve Spesifite değeri ise %94,74 (95% GA: %84,70-%100)) idi (şekil 6). Doğruluk ya da doğru sınıflandırma oranı %79,17 olarak bulundu. Pozitif kestirim değeri %97,5 ve negatif kestirim değeri ise %56,25 idi. Pozitif olabilirlik oranı (LR+) 13,98 (LR+>10) ve negatif olabilirlik oranı (LR-) 0,28 (LR-<1) olarak saptandı. Buna göre, ADMA test yönteminin güçlü ve iyi bir tanı testi kriteri olma özelliklerine sahip olduğu gözlemlendi. (tablo11)

Tablo 11: ROC Eğrisi



5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku esnasında tekrarlayan üst hava yolu tıkanmaları ile seyreden ve vücuttaki birçok sistemi ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur (1, 2).

Oksidatif stres, doku hasarına yol açan, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği gösteren durumdur (87). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu ($2O_2^-$), hidroksil radikali (HO), nitrik oksit (NO), peroksil radikali (ROO), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar(88).

OUAS'da tekrarlayan hipoksemi ve reoksijenasyon, oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyebilir (89). İskemi/ reperfüzyon artmış serbest oksijen radikal üretimi için iyi bilinen yoldur. OUAS'lı hastalarda apne / hipopnelerin sonucu olarak ortaya çıkan oksijen desatürasyonunu, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz gibi enzimlerin kanda hızlı reoksijenasyonu izler. OUAS'nın karakteristik özelliği olan bu hipoksi/reoksijenasyon fenomeninin iskemi/reperfüzyon hasarının analogu olduğu düşünülür ve oksidatif stresin artışına yol açar (90) .Vücutta oksidatif stresin arttığı durumlarda ADMA düzeylerinde artış meydana gelir. ADMA düzeylerindeki bu artış DDAH enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olabilir. Aktivitenin azalmasında DDAH'ın aktif bölgesinde bulunan sisteinin yükseltgenmesi önemlidir. Bu yükseltgenme NO tarafından gerçekleştirilmekte ve böylece aktivitesi geri dönüşümlü olarak azaltılabilmektedir (91, 92).

İndüklenebilir NOS (iNOS) aktivitesi inflamasyonda çok artar ve NO çok fazla miktarda üretilir. Üretilen NO süperoksit ($O_2^{\bullet-}$)

radikalleriyle birleşip peroksinitrite (ONOO-) dönüşür ve NO'nun yarılanma ömrünü azaltır (9). Peroksinitrit oluşumu süperoksit dismutazın (SOD) süperoksit radikallerini yakalamasından daha hızlı gelişmektedir. Peroksinitritte DDAH'ın aktif bölgesine bağlanarak aktivitesini azaltır, böylece ADMA miktarında artışa ve NO düzeylerinde azalmaya yol açar. Oksidatif stres ADMA yapımında rol alan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek ADMA miktarlarında değişime yol açmaktadır (93).

PRMT aktivitesi reaktif oksijen türleriyle artırılır ve ADMA düzeyleri artar (94).

Christou ve ark. yaptıkları bir çalışmada OUAS'lı hastalardaki antioksidan kapasite ile sağlıklı bireylerdeki antioksidan kapasite düzeylerini birbirine yakın bulmuşlardır. Bununla birlikte aşırı oksidatif stresin bir yansıması olarak ağır derecede OUAS tanısı olan hastalarda antioksidan kapasite düşük saptanmıştır (95).

OUAS da ADMA yüksekliğinin başka bir mekanizma ile de açıklanabileceğini düşünüyoruz. OUAS da meydana gelen, düşük oksijen seviyeleri, EPO, VEGF, glukoz transporter ve glikolitik enzimlerin transkripsiyonundan sorumlu genlerin aktivasyonunu sağlayan of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) seviyelerinin artmasını sağlar(96). Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; eritropoetin intrasellüler ve ekstrasellüler oksidatif stress ile DDAH enzim aktivitesini azaltmaktadır(97). OUAS hastalarında eritropoetin seviyeleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur(98). Bu sonuçlar da bize OUAS hastalarında hipoksiye sekonder yükselen eritropoetin seviyelerinin ve oksidan ajanların DDAH enzim inhibisyonu ile ADMA düzeylerini yükseldebileceğini düşündürmüştür. Williams ve arkadaşlarının yaptığı çalışma OUAS'ı tespit etmede pulse oksimetre ve klinik skorlamanın kullanılabilirliğini değerlendirmek amacı ile yapılmış. 40 hasta, yüksek sesle horlama, aralıklı nefes durması, aşırı uyku hali, obezite, esansiyel hipertansiyon

sorgulamasına dayalı klinik skorlamaya tabi tutulmuş. Her hastaya pulse oksimetre ve PSG uygulanmış. 26 hastada OUAS tespit edilmiş. Pozitif pulse oksimetre bulgusu olan 15 hastada(AHI>10) OUAS tespit edilmiş. Negatif pulse oksimetre olan 8 hastanın 5 inde OUAS tespit edilmiş. Bu çalışma nokturnal pulse oksimetrenin kullanışlı olduğunu ve klinik skorlamanın değerini artırdığını göstermiştir(99). Çalışmamızın sonuçları literatür bilgilerini ve hipotezimizi desteklemektedir. Bulgularımıza göre, karıştırıcı faktörün (yaş) etkisi giderilerek gruplar karşılaştırıldığında, ortalama oksijen saturasyonları (SO₂) düzeyleri ve minimum SO₂ düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) kontrol altında iken ADMA ve Min S0₂ arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptadık.

Çalışmamızın sonucunda; ADMA ve AHI değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptadık. A. Barcelo ve ark. yaptığı çalışmada ADMA düzeyleri ağır OUAS'lılarda yüksek olma eğiliminde bulunmuş ancak istatistiksel olarak fark tespit edilememiş. Bu sonuç OUAS'lılarda ki ADMA yüksekliğinin obezite ve metabolik bozukluklarla bağlı olabileceğini düşündürmüştür(100). Ancak bizim çalışma gruplarımızda VKİ ve metabolik parametreler açısından anlamlı farklılık yoktu ve saptadığımız ADMA değerlerini etkileyecek yaş, ortalama, minimum oksijen değerleri gibi parametreler de kontrol altına alınmıştı.

S. Nural ve ark. yaptığı overlap sendromunda(OVS) CPAP(Continuous positive airway pressure), tedavisinin inflamatuvar mediatörlere etkisi çalışmasında, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ,OUAS ve overlap sendromu hastalarının serumlarında, C-reactive protein (CRP), tumor nekrosis factor- α (TNF- α), ADMA düzeyleri CPAP tedavisi öncesi ve sonrası ölçülmüş. CRP ve TNF-alfa düzeyleri gruplar arasında benzerlik gösterirken, OUAS hastalarında ADMA düzeyi KOA hastalarına oranla daha düşük

bulunmuş. CPAP tedavisi sonrasında OUAS ve OVS lerde CRP belirgin düşmüş olarak bulunmuşken, TNF-alfa, ADMA düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamış. Etkili CPAP tedavisinin sistemik inflamasyona etkili olabileceği ileri sürülmüştür (101).

Shen P.ve ark. yaptığı anti-enflamatur etkinliğe sahip bir molekül olan nesfatin-1'in OUAS hastalarındaki seviyelerini gösteren çalışmasında, ağır OUAS' lılarda orta ve hafif OUAS lılara oranla daha düşük çıktığı, spearman korelasyon analizine göre de AHI(apne hipopne indeksi) ile nesfatin-1 arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (102). Çalışmamızda sağlıklı, hafif, orta, ağır, Pozisyonel-Rem bağımlı OUAS grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptadık. Hasta serumlarında çalışılan belirteçler farklı da olsa, mediatörlerin salınım mekanizmasının oksidatif stres hipotezimize dayanması nedeniyle sonuçlarımızı desteklediğini görmekteyiz.

Karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) kontrol altında iken ADMA ve minimum SO2 arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Hastaların gece boyu ölçülen en düşük oksijen saturasyonlarının derinleşmesi ile ADMA nın artış göstermesi, hipotezimize tutarlı bir sonuç aldığımızı gösterdi.

Deegan ve McNichola 250 İrlandalı hastayı PSG ile test etmişler.1/3 hastada anamnez ve pulse oksimetre tanı koymak için yeterli iken,2/3 hastada tanı sadece PSG ile konabilmiş(103). Karıştırıcı faktörün (yaş) etkisi giderilerek gruplar karşılaştırıldığında, ortalama SO2 ve minimum SO2 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü.

Oksijen desatürasyonu indeksi (ODİ) uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının saat başına düşen sayısıdır(104). Tsai CM ve ark. yaptığı 148 çocuğu içeren araştırmada, OSAS' ın ağırlığını

belirlemede desaturasyon indeksinin iyi bir belirteç olarak kabul edilebileceğinden bahsedilmiştir (33).

Biz karıştırıcı faktörün etkisi (yaş) kontrol altında iken ADMA ve desaturasyon indeksi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptadık.

ADMA test yönteminin tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirlendi (Eğri altında kalan alan (AUC)=0,84; $p<0,001$). ADMA kriteri için uygun cut-off değeri 1,39 olarak belirlendi. Bu değer için Sensitivite değeri %73,58 (%95 Güven Aralığı (GA): %61,71-%85,45) ve Spesifite değeri ise %94,74 (95% GA: %84,70-%100) idi. Doğruluk ya da doğru sınıflandırma oranı %79,17 olarak bulundu. Pozitif kestirim değeri %97,5 ve negatif kestirim değeri ise %56,25 idi. Pozitif olabilirlik oranı (LR+) 13,98 (LR+>10) ve negatif olabilirlik oranı (LR-) 0,28 (LR-<1) olarak saptandı. Buna göre, ADMA test yönteminin güçlü ve iyi bir tanı testi kriteri olma özelliklerine sahip olduğu gözlemlendi.

PSG pahalı, ulaşılabilirliği sınırlı ve zaman alan bir tekniktir. İyi seçilmiş hasta gruplarına uygulanması, laboratuvarların hasta yükünü azaltacak, gerçek hastaların uzun süre tanısız ve tedavisiz kalmasını engelleyecektir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda ADMA ile minimum S02, ortalama SO2, desaturasyon indeksi, AHİ değerleri arasında anlamlı ölçüde korelasyon olduğu gösterilmiştir. ADMA test yönteminin tanı kriteri olarak kullanılabilmesi belirlenmiştir. Bu konu ile ilgili daha fazla ileri kontrollü, prospektif, tedavi sonuçlarını da içeren çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. A report of National Commission on Sleep Disorders Research. Wake Up America: A National Sleep Alert. Washington, DC: U.S. Government Printing Office,1995.
2. Guilleminault C., Tilkian A., ve Dement W.C., The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*,1976.27:p.465-84.
3. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 1217-39.
4. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230-35.
5. Kales, A., et al., Severe obstructive sleep apnea--I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chronic Dis*, 1985. 38(5):p.419-25.
6. Demir AU, Şahin A. Obstrüktif uyku apnesi (OUAS) tanısı. Oto A (editor).*Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;4(6):574-582.
7. Bonsignore, M.R., et al., The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas:analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J*, 1994.7(4):p.786-805.
8. Shahani, B.T., et al., RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol*, 1990.47(6):p.659-64.
9. Hung, J., et al., Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*, 1990.336(8710):p.261-4.

10. Leung, R.S. and T.D. Bradley, Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001.164(12):p.2147-65.
11. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*. 2006; 40: 1683-1692.
12. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
13. Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. *Obstrüktif Sleep Apne Sendromu*. Ed: Barış Yİ. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını. Ankara. 1993; 1-4.
14. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition*. Ed: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, New York, 1994; 1-16.
- 15- Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1985; 6: 555-62.
16. Lenfant C. Sleep and breathing. *Lung Biology in Health and Diseases* 1994; 71: 3-4.
17. Dickson RI, Blokmanis A. Treatment of obstructive sleep apnea by uvulopalatopharyngoglossoplasty. *Laryngoscope* 1987; 1054-9. 76
18. Kooplann, C. F, Moran, WB. Sleep apnea - an historical perspective. *Otolaryngo. Clin. North. Am*. 1990; 23: 571-5.
19. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly Occuring Periords of Eye Motility and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science*, 1953;118: 273-74.

20. Dement WC, Kleitman N. Cyclic Variations in EEG During Sleep and Their Relation To Eye Movement, Body Motility, and Dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1957;9:673
21. Tilkian AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies During Wakefulness and Sleep. *Ann Intern Med.* 1976; 85: 714.
22. Prof. Dr. Mehmet Karadağ. UYKU BOZUKLUĞU.COM DERS NOTLARI.
23. Fujita S, Woodson T, Clark JL, Witting R. Laser midline glossectomy as a treatment for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1991; 101: 80-4.
24. Fujita S. Pharyngeal surgery for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1991; 101: 80-4.
25. Katsantonis GP. Limitations, pitfalls, and risk management in uvulopalatopharyngoplasty. *Snoring and Sleep Apnea*, second edition. Eds: Fairbanks NF, Fujita S. Raven Pres, New York 1994; 147-62.
26. Fairbanks D. Snoring: Surgical vs. nonsurgical management. *Laryngoscope* 1984; 94: 1188-93.
27. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome-An overview. *Respiration* 1997; 64: 11-4.
28. Hofstein Victor, Mateika Susan. Cardiac arrhythmias, snoring, and Sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
29. Franklin Karl A, Nilsson Johan B, Sahlin Carin, Nslund Ulf. Sleep apnea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-7.
30. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20: 406-22.

31. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994; 17: 372-7.
32. Sleep related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of the American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
33. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.
34. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, 2007.
35. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, 2005.
36. Schmidt-Novara WW, Coultas DB, Wiggins C, Skipper E, Samet JM: Snoring in a Hispanic American population. *Arch Intern Med* (1990) 150:597-601 28.

37. J Intern Med. 1995 Mar;237(3):277-85. Daytime sleepiness, snoring and gastro-oesophageal reflux amongst young adults in three European countries. Janson C1, Gislason T, De Backer W, Plaschke P, Björnsson E, Hetta J, Kristbjarnason H, Vermeire P, Boman G
38. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 193-201.
39. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW. A community study of sleep-disordered breathing in middle aged Chinese men in Hong- Kong. *Chest* 2001; 119: 62-69.
40. Bixler E0, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Effects of age on sleep apne in men: prevalence and severity *AM J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148
41. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):2024-7. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. Lindberg E1, Elmasry A, Gislason T, Janson C, Bengtsson H, Hetta J, Nettelbladt M, Boman G.
42. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015-21. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. Peppard PE1, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J.
43. Coleman J. Oral and maxillofacial surgery for the management of OSAS. *Otolaryngeal Clin North Am* 1999; 32: 235-41.
44. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-89.
45. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-63.
46. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month*. 1994; 40: 199-252.

47. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in a normal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1055-62.
48. 93. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive Sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 210-227.
49. P. Celec, I. Mucska, D. Ostatníková, J. Hodosy. Testosterone and estradiol are not affected in male and female patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Journal of Endocrinological Investigation*, January 2014, Volume 37, Issue 1, pp 9-12
50. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue; Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:1151-8.
51. Güven SF, Çiftçi TU, Çiftçi B, fiipit T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 2002:PS-614.
52. Kırıçoğlu C, Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Obezitenin Etkileri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 2002: TP-058.
53. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014 May;12(4):231-41. doi: 10.1089/met.2013.0093. Epub 2014 Feb 26. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. Cizza G1, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, Rother KI, Sumner AE, Csako G; NIDDK Sleep Extension Study.
54. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-63.

55. Kripke DF, Ancoli S. Prevalence of snoring and Sleep breathing in ages 60-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997; 20: 65-7.
56. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-51
57. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 193-201
58. Köktürk O. Uyku apne sendromu, tanı yöntemleri. *Toraks Derneği 2. yıllık kongresi, Uyku apne sendromu kursu Antalya, 1998.*
59. Zhang JJ1, Li NF2, Yao XG3, Zhou L2, Shao L2, Hong J2, Yin T2, Kong JQ2. . [Association of interleukin-1 β genetic polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2014 Apr;36(2):145-52. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.02.006.
60. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB. Snoring in a Hispanic-American population. *Arch intern Med* 1990; 150: 597-601.
61. *J Clin Sleep Med.* 2012 Aug 15;8(4):367-74. doi: 10.5664/jcsm.2024.Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome.Kim KS1, Kim JH, Park SY, Won HR, Lee HJ, Yang HS, Kim HJ.
62. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 288-300.
63. Johns MW. Daytime sleepness, snoring and obstructive sleep apnea *Chest* 1993; 103: 0-6.
64. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 288-300.

65. Wiegand L, Zwillich C. Obstructive sleep apnea. *Disease –a-Month*, 1994; 40: 199-252.
66. Chaouat A, Weitzenbum E, Krieger J, Ifoundza I. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82–6.
67. Douglas NJ. Upper airway resistance syndrome is not a distinct syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1413–6.
68. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-6.
69. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG, NG-, and NG, N^oG-dimethyl-arginine, N-mono, di, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl-, and galactosyl- □-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970; 245: 5751-8.
70. Kimoto M, Tsuji H, Ogawa T, Sasaoka K. Detection of NG NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase in the nitric oxide generating systems of rats using monoclonal antibody. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300: 657-62.
71. Beltowski J, Kedra A. *Pharmacological Reports* 2006;58:159-78
72. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 60- 2.
73. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1023-30.
74. Clarke S. (1993) Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol.* 5:977–98374.] Vallance P, Leiper J. (2004) Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine

Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*24:1023–30

75. Tran CTL, Leiper J M., Vallance P. (2003) The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements* 4:33–40

76.] Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aukrust P et al. (2003) Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *Br J Nutr.* 89: 359–63

77. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition.* Ed: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, New York, 1994; 1-16.

78. Dickson RI, Blokmanis A. Treatment of obstructive sleep apnea by uvulopalatopharyngoglossoplasty. *Laryngoscope* 1987; 1054-9.

79. Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, Vallance P. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:13527-32.

80. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine(ADMA) acute vascular events. *Clin Chim Acta* 2004;348:9-17.

81. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1:98-114.

82. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 41-51

83. . Arrigoni FI, Vallance P, Haworth SG, Leiper JM. *Circulation* 2003; 107; 1195-201.

84. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023-30.
85. . Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker ? *Circulation* 2004; 109: 1813-8.
86. Berger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005; 10(1): 14-23.
87. Serafini M, Del Rio D (2004) Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report* 9(3), 145-152.
88. (Babior BM (2000) Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* 109(1):33-44).
89. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40: 1683- 1692.
90. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51
91. Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, Vallance P. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13527-32.
92. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) acute vascular events. *Clin Chim Acta* 2004;348:9-17.
93. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: preeclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1:98-114.

94. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 41-51.
95. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4: 225-228.
96. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92: 5510-5514.
97. Erythropoietin Increases Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Cells: Role of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Fortunato Scalera,* Jan T. Kielstein,† Jens Martens-Lobenhoffer,* Sylvia C. Postel,* Michael Täger,‡ and Stefanie M. Bode-Boeger*, *J Am Soc Nephrol* 16: 892-898, 2005. doi: 10.1681/ASN.2004090735.
98. Mikolaj Winnicki^{1,2}, Abu Shamsuzzaman², Paola Lanfranchi², Valentina Accurso², Eric Olson², Diane Davison² and Virend K. Somers², Erythropoietin and obstructive sleep apnea, *Am J Hypertens* (2004) 17 (9):783-786. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.04.011.
99. *Chest*. 1991 Sep;100(3):631-5. Screening for sleep apnea using pulse oximetry and a clinical score. Williams AJ¹, Yu G, Santiago S, Stein M.
100. A. Barcelo*, J. Pie'rola#, M. de la Pen~a", C. Esquinas+, M. Sanchez-de la Torre+,1,O. Ayllo'n*, A. Alonso", A.G.N. Agusti1,e,** and F. Barbe`+,1, Day-night variations in endothelial dysfunction markers and haemostatic factors in sleep apnoea, *Eur Respir J* 2012; 39: 913-918 DOI 10.1183/09031936.00039911 Copyright_ERS 2012
101. Serkan Nural, Ersin Günay, Bilal Halici, Sefa Celik, Mehmet Ünlü, Inflammatory Processes and Effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Overlap Syndrome, *Inflammation*, Vol. 36, No. 1, February 2013 (© 2012) DOI: 10.1007/s10753-012-9520-z

102. Shen P1, Han Y, Cai B, Wang Y., Decreased levels of serum nesfatin-1 in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Sleep and Breathing* July 2014, D01.10.1007/s11325-014-1039-0.

103. Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9:117–124.

104. Tsai CM, Kang CH, Su MC, Lin HC, Huang EY, Chen CC, Hung JC, Niu CK, Liao DL, Yu HR, Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Aug;77(8):1286-90. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.05.011. Epub 2013 Jun 2.