



**T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU  
VE  
APOLİPOPROTEİN E GENETİK VARYANLARI İLİŞKİSİ**

**Dr. EBRU KÜÇÜK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. ÖNER BALBAY**

**DÜZCE-2011**





**T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU  
VE  
APOLİPROTEİN E GENETİK VARYANLARI İLİŞKİSİ**

**Dr. EBRU KÜÇÜK**

**DÜZCE-2011**



<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Normal Uyku	3
2.1.1 Uyku ve solunum	3
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	4
2.2.1. Epidemiyoloji	4
2.2.2. Fizyopatoloji	4
2.2.3. Tanımlar	6
2.2.4. Risk faktörleri	8
2.2.5. İlişkili hastalıklar	11
2.2.6. Tanı	12
2.2.7. Tedavi	13
2.2.8. Sonuçları	14
2.3. Apolipoprotein E	14
2.3.1. Apolipoprotein E nedir?	14
2.3.2. Apolipoprotein E'nin gen yapısı	15
2.3.3. Apolipoprotein E allelleri ve fenotipleri görülme sıklıkları	16
2.3.4. Apolipoprotein E allellerinin ilişkili olduğu hastalıklar	17
2.4. OUAS ve Apolipoprotein E ilişkisi	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	20
3.1. Çalışma Grubu	20
3.2. Apolipoprotein E Ailelerinin Saptanması	20
3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	20
3.4. Çalışma Düzeni	20
3.5. İstatistiksel Analiz	21
<b>4. BULGULAR</b>	22
<b>5. TARTIŞMA</b>	33
<b>6. SONUÇ</b>	38
<b>7. KAYNAKLAR</b>	39
<b>8. RESİMLEMELER LİSTESİ</b>	47
<b>9. EKLER</b>	49

## ÖNSÖZ

Yanında çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde büyük emekleri olan çok sevdiğim ve saydığım hocam Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç.Dr. Ali Nihat Annakkaya'ya

Çalışma hayatımda daima desteklerini gördüğüm, değerli bilgi ve deneyimleri sayesinde yoğun bakım yaklaşımı edindiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, sevgili tez hocam Doç.Dr. Öner Abidin Balbay'a

Her zaman çalışmaya teşvik eden, değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım eğitimim boyunca yardımını hep yanımda hissettiğim, kendisiyle çalışmaktan gurur duyduğum sevgili hocam Doç. Dr.Peri Meram Arbak'a

Asistanlığımın son senesinde birlikte çalışma şansına sahip olduğum, değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım Yrd. Doç.Dr. Leyla Yılmaz Aydın'a

Tezim süresince birlikte çalıştığım, Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç.Dr. Fatma Sılan'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Bana her konuda destek ve yardımcı olan eşime ve biricik kızıma, beni yetiştiren anne ve babama en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ebru KÜÇÜK

## ÖZET

### **Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Apolipoprotein E Genetik Varyantları İlişkisi**

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Uyku apnesinin birçok ailesel formu rapor edilmiştir. APO E insanlarda kan lipid seviyesinin önemli bir belirleyicidir. Bu çalışmada OUAS’da genetik bir risk faktörü olabilecek APO E geninin allellerini araştırmayı amaçladık.

**YÖNTEM:** Ekim 2006 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında uyku apnesi ön tanılı ardışık 75 olgudan çalışmaya katılmaya onay veren 62 erişkin olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların tamamına tüm gece boyu full PSG uygulandı.

**BULGULAR:** Çalışmaya OUAS ön tanılı 35’i erkek, 27’si bayan toplam 62 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $51 \pm 12$  idi. PSG’ye göre 20 olgu OUAS negatif ( $AHI < 5$ ); 18 olguda hafif OUAS ( $AHI 5-15$ ), 10 olguda orta OUAS ( $AHI 16-30$ ), 14 olguda ağır OUAS ( $AHI > 30$ ) olmak üzere 42 olguda OUAS tespit edildi.

Apo E homoziğot 2 (22), homoziğot 4 (44) fenotiplerine ve  $AHI > 15$  olan grubda 24 fenotipine rastlanmadı. Çalışmaya dahil olan tüm olgular içinde OUAS (+) olan grupta ( $AHI > 5$ ) Apo E 2 aleli görülme sıklığı, OUAS bulunmayanlara göre istatistiksel anlamlılığa yakın oranda yüksek saptandı (sırasıyla %23.8, 10/42 ve %5, 1/20,  $p=0.080$ ). OUAS’lı olgularda  $AHI$  arttıkça Apo E’ nin 3 alelinin görülme sıklığının arttığı, buna paralel olarak 4 alelinin görülme sıklığının azaldığı tespit edildi. Yine OUAS (+) bulunan olgular içinde  $AHI > 15$  olan grupta Apo E3 fenotipinin homozigot veya heterozigot bulunma oranı  $AHI \leq 15$  olan gruptan yüksek bulundu. Buna paralel olarak  $AHI > 15$  olan grupta Apo E 4 aleli görülme oranı  $AHI \leq 15$  olan gruptan daha düşüktü.

**SONUÇ:** Bu çalışmanın sonucu APO E2 alleli taşımanın OUAS hastalığı için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak APO E allelleri ile OUAS arasındaki ilişkiyi destekleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Obstrüktif uyku apne sendromu, Apolipoprotein E, Allel

## İNGİLİZCE ÖZET

### **The Relationship between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Apolipoprotein E Allels**

**AIM:** Clinical and epidemiological studies indicate that OSAS has a strong genetic basis. Apo E in humans is an important determinant of blood lipid levels. There are few studies investigating the possible relationship between OSAS and Apolipoprotein E. In this study, we aimed to investigate the apolipoprotein E alleles as a genetic risk factor in OSAS.

**METHOD:** 62 adult patients (35 male, 27 female) with sleep apnea applying to Chest Diseases Clinic between October 2006 and May 2009 were included in this study. All patients underwent fullnight PSG and were evaluated for Apolipoprotein E alleles.

**RESULTS:** The mean age was  $51 \pm 12$ . According to PSG results, 20 cases with negative PSG and 18 with mild, 10 with moderate, 14 with severe OSAS patients was diagnosed. Patients were divided into 2 groups according to  $AHI \leq 15$  (n:38) and  $AHI > 15$  (n:24). No homozygote Apo E2 (22) and homozygote Apo E4 (44) were observed in study group. The cases with OSAS had almost statistically significant higher Apo E2 frequency than that of not OSAS (23.8%, respectively, 10/42 and 5%, 1 / 20,  $p = 0.080$ ).

As AHI increases, frequency of Apo E3 allele detection will also increase in OSAS patients. But frequency of Apo E4 allele detection will decrease (respectively,  $p=0,717$ , and  $p=0,613$ ). Apo E3 allele contrary to Apo E4 was frequently observed AHI above 15 whereas Apo E4 allele was frequently observed AHI below 15.

**CONCLUSION:** It's thought that APO E2 allele is a risk factor for OSAS. But more studies are needed to confirm this relation.

**KEYWORDS:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Apolipoprotein E, Allel



## **SİMGE VE KISALTMALAR**

**AASM:** Uyku Sağlığı Amerikan Akademisi (American Academy of Sleep Medicine)

**AH:** Apne indeksi

**AHI:** Apne hipopne indeksi

**APO E:** Apolipoprotein E

**BKİ:** Beden kitle indeksi

**CPAP:** Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure)

**EEG:** Elektroensefalografi

**EKG:** Elektrokardiyografi

**EOG:** Elektrookülografi

**EMG:** Elektromiyografi

**NREM:** Hızlı olmayan göz hareketi (Non rapid eye movement)

**OUAS:** Obstrüktif uyku apne sendromu (Obstructive sleep apnea syndrome)

**PaO<sub>2</sub>:** Parsiyel oksijen basıncı

**PSG:** Polisomnografi

**RDI:** Solunum bozuklukları indeksi

**REM:** Hızlı göz hareketi (Rapid eye movement)

**RERA:** Solunumsal çaba ile ilişkili arousal (Respiratory effort related arousal)

**SD:** Standart deviasyon

**SaO<sub>2</sub>:** Oksijen satürasyonu

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences for Windows

**ÜSY:** Üst solunum yolu

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında sık tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1).

Erkeklerde %1–5 kadınlarda %1,2–2,5 olmak üzere oldukça sık görülmektedir (2). Köktürk (3) yaptığı çalışma sonucunda toplumumuzdaki OUAS prevalansını % 0,9-% 1, 9 olarak tahmin etmektedir

OUAS'da uyku boyunca üst solunum yolu obstrüksiyonunun yineleyen epizotlarına bağlı gelişen arteriyal oksijen saturasyonunda azalma neticesinde önemli klinik sonuçları olup; bunlar gündüz hipersomnolensdan, nörobilişşsel disfonksiyon, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar ve kor pulmonaleye kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsar (4).

Üst solunum yolu bölgesinin yapısal gelişiminde genetik ve çevresel faktörler arasında sürekli bir etkileşim vardır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki; OUAS güçlü bir genetik temeli olan karmaşık ve multifaktöriyal bir hastalıktır. Birçok gen ilgili olup; yapısal organizasyonda yer alan spesifik hücre gruplarının göçünü sağlayan genlerde buna dahildir (5).

Apolipoprotein E (APO E) kromozom 19 üzerindeki tek bir lokalizasyondan E2, E3, E4 olmak üzere 3 alleli de kodlanan polimorfik bir proteindir (6). APO E lipidlerin transportuna katılır, doku hasarının onarımıyla da ilgili olup; periferik sinir hasarı ve rejenerasyon alanında belirgin olarak artar (7). Dünya çapında görülme sıklıkları arasında farklılıklar olsa da en sık görülen E3 allelidir (8).

Yaklaşık 30 yıl önce ilk defa bir ailede çok sayıda obstrüktif uyku apnesi vakası tanımlandığından beri araştırmacılar bu hastalığa sebep olan genleri belirlemeye çalışmaktadır (9). Bunlardan en fazla ilgi toplayanı, zaten Alzheimer hastalığı için risk faktörü olarak bilinen geninin E4 haplotipidir.

Gottlieb DJ ve ark. (10) 40–100 yaş arası 1775 katılımcı ile yaptıkları çalışmada yaş, cinsiyet, VKİ'den bağımsız olarak APO E4 allelinin varlığı ile OUAS'ın artan şiddeti arasında ilişkiyi göstermişlerdir.

Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesinde Kadatoni H. ve ark. (11) tarafından 32–68 yaş arası 791 orta yaşlı yetişkin arasında yapılan çalışmada ortalama apne hipopne indeksi Apo E epsilon 4'lü katılımcılarda yüksek çıkmıştır. Taşınan APO E epsilon 4 alleli sayısı da bu etki artmış olarak saptanmıştır.

Lemoine ve ark. (12) Fransa'da yaşları 36–79 yaş arası 92 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışma da orta şiddetli uyku solunum bozukluğu ( $AHI > 15$ ) APO E 4 arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmuşlar ve orta şiddetli uyku solunum bozukluğu olanlarda topluma göre daha yüksek oranda APO E4 alleline rastlamışlardır.

Gozal ve ark. (13) çocuklarda yaptıkları çalışma da OUAS' lı grupta APO E4 allelini OUAS'lı olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuştur.

APO E2'nin OUAS'la ilişkisi hakkında APO E4'e göre daha da az sayıda çalışma mevcuttur. Larkin ve ark. (14) 1211 bireyli bir çalışmada APO E2 alleli taşıyan bireyler arasında uyku apnesi görülme sıklığının yüksek olduğunu saptamışlardır.

Bizde bu bilgiler ışığında, toplumda sık görülen bir hastalık olan OUAS'ın genetik bileşenini araştırmak amacıyla OUAS hastalarında ( $AHI > 5$ , 5–15, 15-30, 30 üzeri) ve normal bireylerde ( $AHI < 5$ ) APO E geninin allellerinin ve fenotiplerinin (APO E 2, 3, 4 allelleri ve 22, 23, 24, 33, 34, 44 fenotipleri) görülme oranını saptamak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Normal Uyku**

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır. Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” (Rapid Eye Movement, REM) ve olmadığı “yavaş dalga uykusu” (Non Rapid Eye Movement, NREM) olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır (15).

AASM'nin 2007 yılında yayınladığı uyku skorlanmasına göre artık NREM uyku evre1, evre 2 ve evre 3 diye ayrılmıştır. Eski skorlamada olan NREM evre 4 yeni skorlamada NREM evre 3'ün içinde yer almaktadır. Evre1 ve 2 yüzeysel uyku, evre 3 ise derin uykuyu oluşturur (16).

Tüm gece uykusunun %2-5'ini NonREM Evre 1, %45-55'ini NonREM Evre 2, %20-25'ini NonREM Evre 3, %20-25'ini ise REM uykusu oluşturur (16)

#### **2.1.1. Uyku ve Solunum**

Uyku, solunumun kontrolü üzerine etki eder ve solunum dürtüsünde ve mekaniklerinde önemli değişikliklere yol açar. Uyku aracılı değişiklikler normal insanlarda ventilasyon ve gaz değişimi üzerine küçük bir etki yaparken, solunum sistemi hastalığı olanlarda belirgin değişikliklere yol açabilirler.

Solunum, uyanıklık ve uykuda istemli ve otonomik sistemler olmak üzere iki bağımsız sistem tarafından kontrol edilir. Uyanıklık sırasında her iki sistem de çalışır. Uyanıklık sırasında postural motor nöronların tonik eksitator dürtüsü ile istirahat postural kas tonusu sağlanır. Uyku sırasındaki solunum ise tamamen medulladaki solunum kontrol merkezinin otonomik ritmine bağlıdır.

Uykuda akciğer ventilasyonu azalır, bunun başlıca nedeni tidal volüm azalmasıdır. Tidal volüm ve solunum hızı NREM dönemde stabil, REM döneminde ise düzensizdir (17).

Özellikle REM uykusunda solunum merkezinin kimyasal, mekanik ve kortikal uyarılara duyarlılığı azalır. Uykuda özellikle REM döneminde arteriyel hipoksemi ya da hiperkapniye olan ventilasyon yanıtı azalır. Bu fizyolojik değişiklikler normal insanda herhangi bir klinik öneme sahip değildir. Bir gaz alış veriş bozukluğu yaratmaz, ancak solunum yetmezliği içinde bulunan hastalarda çok belirgin hipoksemiye neden olabilir (18).

Uyku sırasında alveoler ventilasyonda azalma sonucu parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ( $\text{PaCO}_2$ ) 4–6 mmHg kadar yükselir, parsiyel arteriyel oksijen basıncı ( $\text{PaO}_2$ ) 4–8 mmHg ve arteriyel oksijen saturasyonu ( $\text{SaO}_2$ ) %1–2 azalır (19).

## **2.2. Obstruktif Uyku Apne Sendromu**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Günümüzde OUAS'nun prevalansı erişkin popülasyonda; kadında %1,2–2,5 ve erkekte %1–5 olarak kabul edilmektedir (2).

Köktürk (3) yalnızca horlama şikâyeti bulunan hastalarda yaptığı polisomnografik inceleme sonucu hastaların % 9,4'ünde AHİ'ini >5 olarak tespit etmiştir. Habituel horlama oranının % 10-% 20 arasında değiştiği kabul edildiğinde, toplumumuzdaki OUAS prevalansını % 0,9- % 1,9 olarak tahmin edilmektedir.

### **2.2.2. Fiziopatoloji**

OUAS'lı hastalarda üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Bu olayın aynı anda farklı düzeylerden

oluşabileceğinin bilinmesi hem patogenezinin anlaşılmasında, hem de tedavisinin planlanmasında önemlidir.

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, nöromusküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir.

Mekanizması hala tam olarak anlaşılmayan bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul görmüş "subatmosferik intraluminal basınç", "ekspiratuar daralma", "azalmış ventilatuar motor output" ve "Starling rezistansı" gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile "birleşik teori" oluşturulmuştur.

Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı; ya küçük lümeni, ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farengstir. Bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatör motor output'un azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeral tonüste azalmaya neden olur.

Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta ÜSY kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle, pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur. Farengeal havayolunda daralma tüp kanununa göre farengeal kompliyansa ve hava akımında artışayol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan

hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar.

Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır. Ayrıca olayın ÜSY'da gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü hergeçen gün önem kazanmaktadır (20).

### **2.2.3. Tanımlar**

**Apne:** Ağız ve burundan olan hava akımının en az 10 saniye süre ile kesilmesidir (21).

AASM 2007 skorlama klavuzuna göre, bir solunumsal olaya apne diyebilmek için, aşağıdaki kriterlerden tümünü sağlamalıdır (22).

1. Termistörden alınan kayıttaki baseline göre en az %90 lık azalma olması.
2. Solunumsal olayın en az 10 saniye sürmesi.
3. Apne için belirtilen ampütüd azalmasının, olay süresinin en az %90'ı boyunca sürmesi.

**Hipopne:** Ağız ve burundan olan hava akımının en az 10 sn. süreyle azalmasıdır (21).

AASM 2007 skorlama klavuzuna göre, bir solunumsal olaya hipopne diyebilmek için, iki farklı öneri vardır (22).

#### **I. Hipopne için aşağıdaki tüm kriterleri sağlamalıdır.**

1. Nazal basınçta baseline göre en az %30 veya daha fazla azalma olması,

2. Bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi,
3. Solunumsal olaya öncesine göre %4 veya daha fazla oksijen desatürasyonu olması
4. Solunumsal olay süresinin en aza %90'ında hipopnenin amplitüd azalması kriterlerinin sağlanması

## **II. Hipopne için aşağıdaki tüm kriterleri sağlamalıdır.**

1. Nazal basınçta baseline göre en az %50 veya daha fazla azalma olması,
2. Bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi,
3. Solunumsal olaya öncesine göre %3 veya daha fazla oksijen desatürasyonu olması ya da arousal olması
4. Solunumsal olay süresinin en aza %90'ında hipopnenin amplitüd azalması kriterlerinin sağlanması

Apne ve hipopneler solunumsal çabaya göre üçe ayrılır (22).

**Obstrüktif tip:** Solunumsal olay süresince solunum çabası devam eder.

**Santral Tip:** Solunumsal olay süresince solunum çabasında ortadan kalkar.

**Miks Tip:** Solunumsal olay başlangıcında solunum çabası yokken daha sonra solunum çabası yeniden ortaya çıkar.

Hipopnenin obstrüktif, santral ya da miks olarak sınıflanabilmesi için solunum çabasının ösefagiye manometre, kalibre edilmiş respiratuar indüktans pletismografi ya da diyafragmatik ya da interkostal EMG ile kantitatif olarak ölçümü gereklidir (22).

**Arosal:** Uyku sırasında, daha yüzeysel bir uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Genellikle uyuyan kişi tarafından fark edilmeyen EEG



dalgalarında teta, alfa ve ya 16 Hz.'den büyük dalgalarla kendini gösterir ve 3–10 sn. sürer. Bu sürenin 0,5–3 sn arasında olması ise mikroarousal olarak tanımlanır (21).

**Solunumsal çabayla ilişkili arousal (respiratory effort related arousal=RERA):** 2007 yılında yayınlana AASM skortlama klavuzuna göre en az 10 sn süre ile birbirini takip eden solunum sırasında, artan solunum çabası ya da nasal basınç dalgasında düzleşme arousalla sonlanıyor ve olay apne ya da hipopne kriterlerine uymuyorsa RERA olarak skorlanır (22).

**Apne İndeksi (Aİ) :** Uyku saati başına düşen apnelerin toplam sayısıdır.

**Apne Hipopne İndeksi (AHİ):** Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır.

**Solunum Sıkıntısı İndeksi : (Respiratory Disturbance Index=RDI )** Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA' ların toplam sayısıdır.

**Oksijen desatürasyon İndeksi (ODİ):** Uyku saati başına düşen oksijen desatürasyonlarının toplam sayısıdır.

#### **2.2.4. Risk faktörleri**

##### **Cinsiyet**

Erkeklerde kadınlara göre OUAS daha yüksektir (2,23). Young T. ve ark. (2) rastgele seçtikleri 30–60 yaş arası 602 erkek ve bayan hasta ile yaptıkları çalışma da uyku solunum bozukluğu görülme sıklığını ( $AHI \geq 5$  için) erkeklerde %24, bayanlarda ise %9 saptamış.

## **Yaş**

En yüksek prevalansın 40–65 yaş grubunda olduğu ve 65 yaşından sonra prevalansın azaldığı bildirilmektedir (24).

## **Obezite**

Yetişkinlerde OUAS'ın en sık nedeni obezitedir (2). OUAS'lı hastaların %70' i obez olup, obezite geri dönüşümlü bir risk faktörüdür. Tersine obez kadın ve erkek nüfusunun %40'da OUAS vardır. Obezite üst solunum yolunun daha kolay kollapsına sebep olarak hava akımını engelleyebilir. VKİ, Boyun çevresi, retroglossal alanın büyüklüğü, yağ dağılımı obez bireylerde OUAS'ın temel belirleyicileridirler. Obezlerde diğer bir faktör yağın dağılımıdır. Obez olmayan bireylerde bile artmış bel çevresi OUAS'a yol açabilir ve santral obezite genellikle en büyük belirleyisi olarak gösterilir (25).

Morbid obezlerde OUAS insidansı normal popülasyona göre 12–30 kat artmıştır. VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olanlarda uyku solunum bozukluğu insidansı daha azdır (26).

## **Boyun Çevresi**

OUAS'lı hastaların çoğu kısa ve kalın boyunludurlar. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm'nin üzerindeki boyun çevresi ölçümü OUAS için belirgin risk faktörüdür (24).

## **Alkol**

Uyku sırasındaki apne hem artmış farengeal rezistans hemde nasal obstruksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Alkol alımının uyanık bireylerde nasal ve pafengial rezistansı akut olarak arttırdığı gösterilmiştir. Alkol uyku apneyi de kötüleştirir (27).

## **Sigara**

OUAS için sıklıkla bahsedilen bir risk faktörü olup; hala sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre uyku solunum bozukluğu daha yüksektir. (28).

## **Anatomik faktörler**

OUAS'nun varlığı ile ilişkili olan üst solunum yolu değişiklikleri büyük dil, gevşek yumuşak damak, orofarinksle ilgili posterior yumuşak damak, hacimli dış duvar varlığı, uzun uvula, kalın uvula, büyük boyun çevresi, hipertrofik tonsillerdir. Bunların varlığında OUAS daha genç yaşta görülür. Büyük boyun çevresi, hacimli dış duvar, gevşek yumuşak damak, orofarenksle ilgili posterior yumuşak damak OUAS'ın şiddeti ile de ilişkilidir (29).

## **Genetik**

İrksal çalışmalar, kromozomal haritalama, ailesel çalışmalar ve ikiz çalışmalarla OUAS ve genetik faktörler arasındaki olası bağlantı için kanıtlar elde edilmiştir. OUAS patogeneğinde rol oynayan risk faktörlerinin çoğunun büyük oranda genetik olarak ilişkisi belirlenmiştir. OUAS varyansının %35–40 lık kısmı genetik faktörlere bağlanabilir. Kraniyofasial yapı, vücut yağ dağılımı ve üst solunum yolu kaslarının sinirsel kontrolde genetik faktörlerle ilişkilidir (5).

OUAS'ın genetik ilişkisini araştırmak amacıyla Uludağ Üniversitesinde Yakup T ve ark. (30) tarafından yapılan araştırmada ACE I/D polimorfizmi ile OUAS arasındaki ilişki incelenmiş. 101 olguyla yapılan çalışmada 67 olgu OUAS, 34 olgu ise kontrol grubu olarak alınmış olup; ACE I/D polimorfizminin Türk hastalarda genetik bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur.

Çin'de 174 kişilik bir vaka kontrol çalışmasında farklı derecelerde OUAS olan hipertansif hastalarda ACE I/D polimorfizminin rolü incelenmiş. Orta ve ağır

OUAS'lı hipertansif olgularda I alleli ve II genotipi kontrol grubundan daha yüksek bulundu (31).

Bir Japon çalışmasında 32 OUAS'lı bireyde HLA A2 ve B39 normal Japon populasyonuna göre yüksek bulundu (32).

Son olarak, yeni bir çalışmada kardiyovasküler bir hastalıkla komplike hale gelmiş OUAS ile bir haptoglobin polimorfizmi arasındaki ilişkiye bakıldı. Sonuçlar, haptoglobin genotipinin, OUAS hastalarının kardiyovasküler hastalıklara olan hassasiyetini belirlemede önemli bir risk faktörü olduğunu gösterdi (33).

### **2.2.5. İlişkili hastalıklar**

OUAS ile pek çok klinik tablo arasında bir ilişki gösterilmiştir. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur. Bu klinik durumlar Tablo 1'de görülmektedir (34).

**Tablo 1.** OUAS'la ilişkili hastalıklar

<b>ÜSY patolojileri</b>
Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nasal polip,
<b>Akciğer hastalıkları</b>
Obstrüktif (KOA, astma) ve restriktif akciğer hastalıkları
<b>Endokrin hastalıklar</b>
Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite
<b>Kardiyovasküler hastalıklar</b>
Aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları</b>
Gastroözefageal reflü
<b>Kollajen doku hastalıkları</b>

### 2.2.6. Tanı

Öncelikle hastalar klinik olarak değerlendirilmelidir. OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. OUAS'da en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo 2'de belirtilmiştir (34). OUAS'ta altın standart tanı yöntemi polisomnografik incelemedir. OUAS şiddeti AHİ değeri ile ifade edilir.

**Tablo 2.** OUAS semptomları

Major Semptomlar	Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uykululuk hali
Kardiyopulmoner Semptomlar	Nokturnal aritmiler Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku İnsomnia Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Dikkat azalması Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer Semptomlar	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal öksürük Noktüri, nokturnal enürezis Libido azalması, impotans İşitme kaybı

**Tablo 3.** OUAS sınıflandırması.

AHI <5	NORMAL
AHI 5–15	HAFİF
AHI 16–30	ORTA
AHI > 30	AĞIR

### 2.2.7. Tedavi

OUAS'nun tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur. Alkol, sedatif ve hipnotiklerden kaçınılmalıdır (35). Kilo verme önemlidir. %10 'luk bir kilo kaybı ile de AHI'de %26' düşüşü sağladığı gösterilmiştir (36).

Pozisyonel OUAS' lı hastalarda sırt üstü yatma engellenerek AHI'de düşme ile CPAP tedavisine benzer sonuçlar elde edilebilir (37).

CPAP tedavisi OUAS için tercih edilen tedavidir (38). İlk kez 1981'de Sullivan ve ark. (39) tarafından uygulanmıştır. Eğer CPAP düzenli olarak kullanılırsa gündüz uyukuluğu azaltmada, apne-hipopne indeksi (AHI ) düşürmede etkili olur (40,41). Hem hasta ve hem eşi için, uyku ve yaşam kalitesini yükseltir. kardiyovasküler olayların riskini azaltır (42–44).

CPAP tedavisi OUAS'lı tüm hastalar tarafından tolere edilemediği için hasta konfor ve uyumunu arttırmak, basınç intoleransının üstesinden gelebilmek için alternatif basınç modları geliştirilmiştir (38). APAP (otomatik ayarlı hava yolu basıncı) cihazları ile hava yolu açıklığını sağlamak için gereken basıncın sürekli ayarı sağlanır. Bu cihazlarla hastaların konforu ve uyumlarında artmıştır (45).

OUAS'da obstruksiyon yapan 3 ana bölge olan nasal, retropalatal, retrolingual alanlara cerrahi uygulanır.

### **2.2.8. Sonuçları**

OUAS'nun uykuda ölümlere kadar varan en ağır sonuçları ise kardiyovasküler sistemde görülmektedir. OUAS'da görülen komplikasyonların temelini başlıca iki olay oluşturur.

1. Asfiksi ve kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (uyku sırasında sık tekrarlayan Müller manevraları). Bu durum intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.

Bu değişiklikler sistemik hipertansiyondan ani ölümlere kadar bir dizi OUAS komplikasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

2. Sık tekrarlayan apne ve arousal'lara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve bunun sonucunda kardiyak aritmilerden gündüz asırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar bir dizi komplikasyonun gelişmesidir. Ancak önemli bir nokta bu iki olayın birbirinden bağımsız olmayışdır. Bu olaylar birbirlerini etkilemekte ve OUAS sonuçlarının birçoğunda ortak faktör olarak rol oynayarak OUAS morbidite ve mortalitesini belirlemektedir (46).

### **2.3. Apolipoprotein E**

#### **2.3.1. Apolipoprotein E nedir?**

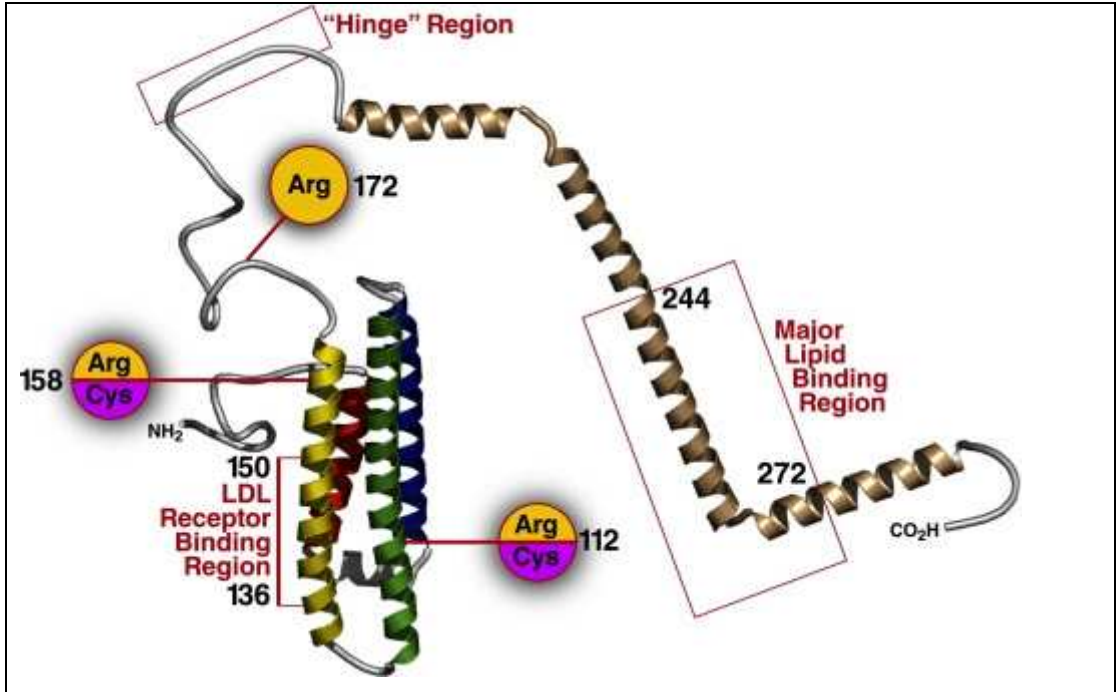
APO E düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri için ligand görevi yapan, bu reseptörlerle etkileşimi ile vücudun çeşitli hücrelerinde lipidlerin transportuna katılan bir plazma proteindir. Beyin, dalak, böbrek ve karaciğerde dahil olmak üzere çeşitli organlardan sentezlenir ve yüksek konsantrasyonda intertisyel sıvıda bulunur. APO E doku hasarının onarımıyla da ilgili olup; periferik sinir hasarı ve rejenerasyon alanında belirgin olarak artar (7).

### 2.3.2. Apolipoprotein E'nin gen yapısı

APO E geninin APO E2, APO E3, APO E4 olmak üzere 3 alleli vardır (8). Üç APO E izoformunda kromozom 19 üzerindeki tek bir gen loküsünde kodlanmıştır; herbiri 299 aminoasit içerir. ApoE'nin birbirinden bağımsız iki yapısal alanı olup; biri N-terminal alanı, diğeri ise C-terminal alanıdır. Lipid içermeyen halde, iki alan esnek bir "menteşe bölgesi" ile bağlıdır (47, 48).

X-ışını kristalografisi ile gösterildiği gibi, N-terminal alanı genişletilmiş bir dört-sarmal demeti oluşturur (49). LDL reseptör aile üyeleri ile etkileşim içinde olan APO E bölgesi, temel kalıntıları zenginleştirmektedir, N-terminal alanında bulunmaktadır ve 136–150 ve Arg–172 kalıntılarını içerir (50).

C-terminal alanının yapısı bilinmemektedir. İkincil yapı tahminine dayalı olarak  $\alpha$ -sarmal bir dizi olarak modellenmiştir. Bu alan, APO E'nin major lipoprotein bağlayıcı elementleri, 244–272 kalıntılarını içerir (51).



Şekil 1. Apo E etki yapısı modeli



### 2.3.3. Apolipoprotein E allelleri ve fenotipleri görölme sıklıkları

Dünya çapında görölme sıklıkları arasında farklılıklar olsa da en sık görölün E3 allelidir (8).

Mahley ve ark. (52) 1995 yılında yaptıkları Türk kalp çalışmasında Türkiye'nin 6 farklı yerinden olmak üzere toplam 8366 kadın ve erkek katılımcının plazma proteinleri, lipoproteinlerini ve selektif apolipoproteinlerini araştırmışlar. Türk toplumunda Avrupa ve Amerikadaki topluma göre daha fazla APO E3 alleli saptanırken; daha az APO E2 ve E4 alleleline tespit edilmiş. En sık rastlanan allel %86 ile 3 alleli olmuş, en az %6,1 ile 2 alleli görölmüş. (Tablo 4) Türk toplumu ile fenotip ve allel dağılımı açısından en yakın Japon topluluğu olduğu gözlenmiş.

**Tablo 4.** APO E allelleri ve fenotiplerinin Türk toplumundaki görölme sıklıkları:

<b>Mahley ve ark. çalışmasına göre Türkiye'deki APO E fenotip ve allellerinin görölme oranları (n = 8366)</b>	
<b>Fenotip</b>	<b>%</b>
E 3/3	74,2
E 3/4	12,9
E 2/3	10,6
E 2/4	0,8
E 2/2	0,4
E 4/4	1,1
<b>Allele</b>	<b>%</b>
E3	86,0
E4	7,9
E2	6,1

Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995;36:839–59'den modifiye edilmiştir.

Bu izoformların sadece 112. ve 158. aminoasitleri birbirinden farklıdır. Epsilon 3 izoformunda 158. aminoasiti arginin, 112. aminoasiti sisteindir. Epsilon 4 izoformunda ise her iki aminoasitide arginin, Epsilon 2 izoformunda ise her iki

pozisyonda sistein içerir. APO E' nin 2/2, 2/3, 3/3, 2/4, 3/4, 4/4 olmak üzere 6 tane fenotipi vardır (6).

APO E3 bilinen tüm fonksiyonlarında normal izoform olarak görünüyor iken APO E2 ve E4 disfonksiyoneldirler. APO E2 genetik tip 3 hiperlipoproteinemi ile, hem artmış hemde azalmış ateroskleroz ile ilişkilidir. APO E4 ise artmış ateroskleroz, bozulmuş kognitif bozukluk ile ilişkilidir (6).

#### **2.3.4. Apolipoprotein E allelerinin ilişkili olduğu hastalıklar**

APO E epsilon 4 allelinin varlığı artmış total kolesterol ve LDL serum düzeyi ile ilişkili oysa Apo E epsilon 2 allelinin varlığı ise ters ilişkidir (6).

Türkiyede yapılan bir çalışma da lipoprotein metabolizmasındaki önemli görevlerinden dolayı, gen polimorfizmi ve ateros gelişindeki önemi sebebiyle okside LDL (Ox-LDL) düzeyleri 12 kontrol grubu ve 49 myokard infarktüsü (MI) geçirmiş bireylerde saptanarak, bu hastalıkların gelişimi ile ilişkileri araştırılmış. Çalışmada myokard infarktüs tanısı konmuş olgularda apoε4 allelinin frekansı (%14,3) sağlıklı gruba göre (%8,3) yüksek bulunmuş, fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış. Ayrıca hasta grubunda okside LDL düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmış. HDL dışında lipid profillerinin gruplar arasındaki değişimi istatistikî açıdan anlamlı bulunmamış. Çalışma sonucunda Apo ε4 allelinin ve okside LDL düzeylerinin aterosklerozda etkili olduğu izlenimi edinilmiş (53).

APO E4 geç başlangıçlı ailesel ve sporadik Alzheimer hastalığı ile genetik olarak ilişkilidir ve majör risk faktörüdür (54). APO E'nin plazma protein ve kolesterol metabolizmasındaki rolü uzun zamandır bilinmesine rağmen; Alzheimer hastalığı için genetik bir risk faktörü olduğu yakın zaman da ortaya çıkmıştır. Alzheimer hastalığının gelişimindeki nasıl etkili olduğu net bilinmiyor (55).

Aynı şekilde APO E4 uyku apne (10), diyabetik nöropati şiddeti (56), Multipl sklerozun daha şiddetli seyri (57), Amiotrofik Lateral Skleroz (58), koroner arter bypass cerrahisi sonrası bilişsel işlev bozukluğu (59), kafa travmalarının şiddeti ve progresyonu ile ilişkili (60) bulunmuştur.

APO E2 ile Parkinson hastalığı ve özellikle demanslı Parkinson hastalığı riski artar (61). APO E2 amiyotrofik lateral skleroz için koruyucu bulunmuştur (58).

APO E allelleri Okuler herpes simplex tip 1 enfeksiyonlarının patogenezinde düzenlenirler (62).

#### **2.4. OUAS ve Apolipoprotein E İlişkisi**

Son 10 yıl içinde bazı araştırmacılar APO E geninde polimorfizm ve OUAS arasında potansiyel ilişkiyi değerlendirdi. Bu bağlamda en çok incelenen Apo E polimorfizm Apo E Epsilon 4 olmuştur.

Gottlieb DJ ve ark. (10) 40–100 yaş arası 1775 katılımcı ile yapılan çalışmada deneklerin en azından %25’de bir APO E epsilon 4 alleli mevcutmuş %1,3 ‘de de homozigot 4 alleleline rastlanmış. OUAS AHI olarak  $\geq 15$  olarak tanımlanmış. OUAS prevalansı ise %19 bulunmuş. Yaş, cinsiyet, BMI için düzeltme yapıldıktan sonra Apo E4 allelinin varlığı OUAS’ın artan oranı ile ilişkili bulunmuş. <65 olan bireylerde ise 4 allelinin etkisinin en güçlü olduğu görülmüş. Ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizma ise net anlaşılamamış.

Stanford Üniversitesi tıp fakültesinde Kadotoni H. ve ark. (11) tarafından 32–68 yaş arası 791 orta yaşlı yetişkin arasında yapılan çalışmada AHI 15 ve üzerinde olanlarda Apo E epsilon 4 taşıyıcılarında yaş, cinsiyet, kilo ve etnikten bağımsız olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ortalama apne hipne indexi Apo E epsilon 4’lü katılımcılarda yüksek çıkmıştır. Taşınan Apo E epsilon 4 alleli sayısı da bu etki artmış.

Lemoine ve ark. (12) Fransa’ da yaşları 36–79 yaş arası 92 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışma da orta şiddetli uyku solunum bozukluğu (AHİ>15 ) APO E4 arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmuş ve orta şiddetli uyku solunum bozukluğu olanlarda topluma göre daha yüksek oranda APO E4 alleline rastlamış.

Gozal ve ark. (13) çocuklar da APO E 4 alleli ile OUAS ve kognitif bozukluğu araştırmak için yaptıkları çalışma da OUAS’lı çocuklar da APO E4 OUAS’lı olmayan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmuş.

Thakre ve ark. (63) APO E4 ve OUA arasında ilişki için kanıtları özetleyen bir meta-analiz üstünde çalıştılar. 8 kohort ve 6508 (1901’i OUAS’lı, 4607 kontrol) bireysel verilerden aldığı bilgilere göre E4 haplotipinin OUA riskini arttırdığı üzerine kanıtların yetersiz olduğu sonucuna vardı. OUA ile APO E4 ilişkisinin genç popülasyonda en güçlü olduğunu ve yaşla birlikte bu ilişkinin azaldığını savundular.

Foley ve ark. (64) yaşları 79–97 olan 718 japon-amerikan erkek arasında yaptıkları çalışmada APO E ve OUAS arasındaki ilişki bu yaşlı grupta doğrulanmadı.

OUAS’la ilişkisi hakkında APO E2 hakkında tek bir çalışma mevcut olup; Larkin ve ark. (14) 1211 bireyli bir çalışmada Apo E E2 alleli ile bireyler arasında uyku apnesi görülme sıklığının yüksek olduğunu bulmuş.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne Ekim 2006 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında uyku apnesi ön tanısıyla başvuran ve PSG'ye bağlanan ardışık 75 olgu arasından katılmaya onay veren 62 erişkin olgu çalışmaya dâhil edildi.

#### **3.2. Apolipoprotein E Allelerinin Saptanması**

DNA izolasyonu için kan örnekleri steril EDTA'lı tüplere alındı. Genomik DNA' dan APO E gen bölgesinin çoğaltılması amacıyla PCR yapıldı. VIENNA LAB strip ve ASSAY kitleri kullanılarak hibridizasyon yapıldı. APO E2, E3 ve E4 allelleri belirlendi.

#### **3.3.Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne Ekim 2006 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında başvuran uyku apnesi ön tanısıyla PSG'ye bağlanan; ancak çalışma için onay vermeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

#### **3.4.Çalışma Düzeni**

Tüm hastalara uyku testi öncesi uykuya ilgili şikâyetlerini belirlemek amacıyla anket formu dolduruldu. Bu anket formu ile hastaların horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali gibi OUAS temel semptomları değerlendirildi. Gündüz aşırı uyku hali objektif olarak değerlendirmek amacıyla Epworth Uykululuk Skalası kullanıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar değerlendirildikten sonra randevu verilerek bir gece uyku laboratuvarına polisomnografi testi yapılmak üzere çağrıldılar.

Polisomnografi (Somno-Medics GmbH & Co. KG, Nonnengarten 8, D-97270 Kist Germany. Model: Somnoscreen-PSG, Ser-No:0372 CAA5-OJ) ile

- EEG (Elektroensefalografi),
- EOG (Elektrookülografi),
- Çene EMG (Elektromiyografi)
- Ağız ve burun hava akımı (nasal-oral 'thermistor' ve nasal kanül ile),
- Toraks hareketleri
- Abdomen hareketleri Arteriyel oksijen satürasyonu (pulse oksimetre cihazı)
- EKG
- Horlama ve pozisyon kayıtları (> 6 saat) alındı.

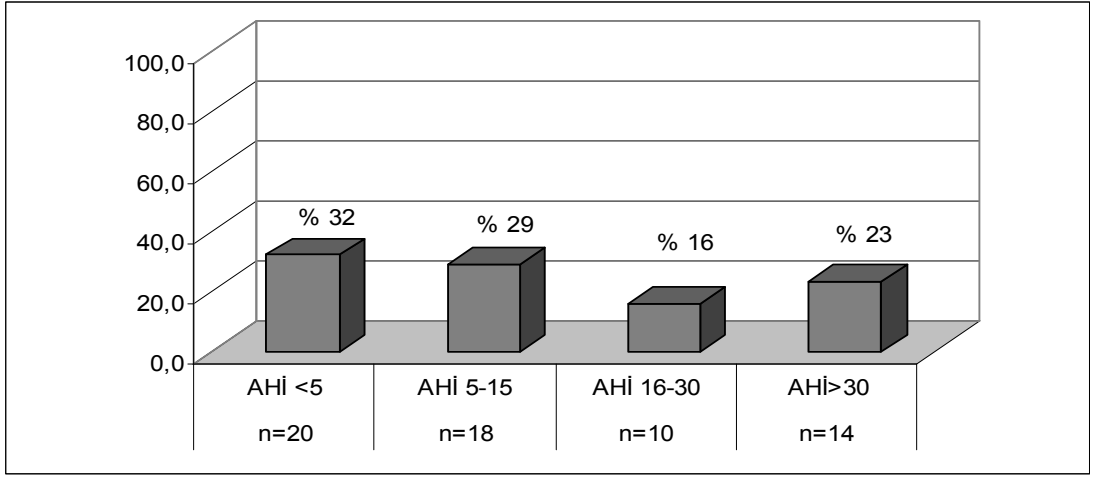
Bütün kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Veriler SPSS 10,0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) programına girildi. Sayısal verilerin ikili karşılaştırılmasında Student t testi ikiden çok sayısal veri karşılaştırılmasında one way anova (tek yönlü varyans analizi) testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

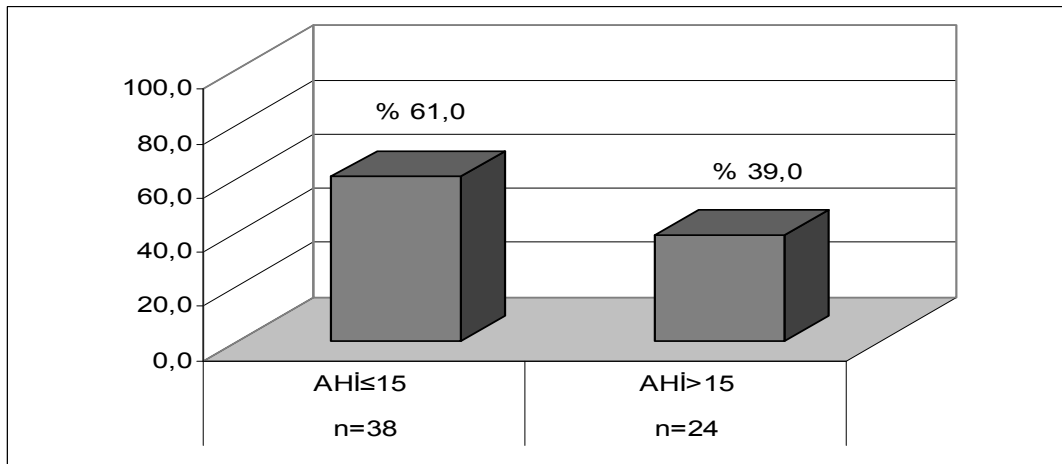
#### 4.BULGULAR

Çalışmaya OUAS ön tanılı 35'i erkek, 27'si bayan toplam 62 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $51\pm 12$  idi. PSG verilerine göre 20 olgu OUAS negatif ( $AHI < 5$ ); 18 olguda hafif OUAS ( $AHI 5-15$ ), 10 olguda orta OUAS ( $AHI 16-30$ ), 14 olguda ağır OUAS ( $AHI > 30$ ) olmak üzere toplam 42 olguda ise OUAS tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 2.  $AHI (< 5, 5-15, 16-30, > 30)$ 'e göre tüm olguların görülme yüzdesi

Olgular klinik önemi olduğu için  $AHI \leq 15$  ve  $AHI > 15$ 'e göre de 2 gruba ayrıldı.  $AHI \leq 15$  olan grupta 38 olgu,  $AHI > 15$  olan grupta ise 24 olgu vardı (Şekil 4).



Şekil 3.  $AHI (\leq 15, > 15)$ 'e göre tüm olguların görülme yüzdesi

**Tablo 5. Tüm olgularda APO E'nin fenotip ve allellerinin görülme sıklıkları (n = 62)**

Fenotip	%
E 3/3	71
E 3/4	11,3
E 2/3	14,5
E 2/4	3,2
E 2/2	0
E 4/4	0
Allel	%
E3	84
E4	7,2
E2	8,8

Olgularımızda en sık APO E 3 alleline rastlandı. En sık rastlanan APO E fenotipi ise 3/3 fenotipi idi. APO E 2/2 ve 4/4 fenotiplerine ise hiç rastlanmadı.

**Tablo 6. Tüm olgularda APO E Allellerinin görülme sıklığı**

APO E Alleleri ve Fenotipleri	AHI<5	AHI≥5	p
	n (%)	n (%)	
<b>2 ALLELİ</b>	<i>Yok</i>	19 (% 37,3)	<b>0,080</b>
	<i>Var</i>	1 (% 9,1)	
<b>3 ALLELİ</b>	<i>Yok</i>	0 (% 0)	<b>0,545</b>
	<i>Var</i>	20 (% 33,3)	
<b>4 ALLELİ</b>	<i>Yok</i>	18 (% 34)	<b>0,705</b>
	<i>Var</i>	2 (% 22,2)	

Çalışmaya dahil olan tüm olgular içinde APO E 2 aleli (+) olan grupta OUAS (AHI≥5) görülme sıklığı, APO E 2 aleli bulunmayanlara göre yüksek oranda saptandı (sırasıyla %90,9, 10/11 ve %62,7, 32/51, p=0.080). Sonuçlar istatistiksel anlamlılığa yakındı (Tablo 6).



Tablo 7. Tüm olgularda AHİ (<5, 5–15, 16–30, >30)'a göre klinik özellikler					
KLİNİK ÖZELLİKLER	AHİ<5	AHİ 5–15	AHİ 16–30	AHİ >30	P
	n=20	n=18	N=10	n=14	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş (yıl)	43 ± 13	54 ± 8	51 ± 12	55 ± 9	<b>0,010</b>
Sigara (paket/yıl)	9 ± 11	9 ± 15	11 ± 21	22 ± 26	0,190
Epworth Skalası	7 ± 4	11 ± 4	10 ± 4	13 ± 4	<b>0,002</b>
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	31,7 ± 6,5	35,1 ± 9,1	31,4 ± 5,6	37,2 ± 7,4	0,122
Hemotokrit (%)	42,2 ± 4,3	40,5 ± 3,2	44,3 ± 4,3	42,4 ± 4,3	0,139
Hemoglobin(gr/dl)	13,8 ± 1,3	13,3 ± 1,3	14,4 ± 1,0	13,8 ± 1,4	0,227
AHİ	2,2 ± 1,2	10,2 ± 3,5	23,3 ± 4,7	64,0 ± 17,9	<b>&lt;0,001</b>
Trigliserit (mg/dl)	172 ± 100	223 ± 122	173 ± 87	188 ± 68	0,413
Kolesterol (mg/dl)	178 ± 31	196 ± 33	190 ± 29	181 ± 26	0,286
LDL (mg/dl)	101 ± 27	107 ± 29	111 ± 24	99 ± 28	0,659
HDL (mg/dl)	45 ± 12	43 ± 11	44 ± 14	41 ± 7	0,813

OUAS olmayan grup da (AHİ<5), OUAS' u olan gruba (AHİ>5) göre yaş ortalaması anlamlı olarak düşük bulundu.(Tablo 7, p=0,010). Epworth uykuölölük skalası OUAS olan grupta (AHİ>5) OUAS olmayan gruba (AHİ<5) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.(Tablo 7, p=0,002)

Tüm Olgular AHİ (<5, 5–15, 16–30, >30)'a göre gruplandırıldığında sigara kullanım miktarı, VKİ, hemotokrit, hemoglobin ve lipid panelinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 8. Tüm olgularda AHİ (≤15, >15)'e göre klinik özellikler			
KLİNİK ÖZELLİKLER	AHİ≤15	AHİ >15	P
	n=38	n=24	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş (yıl)	48 ± 12	53 ± 11	0,136
Sigara (paket/yıl)	9 ± 13	17 ± 24	0,132
Epworth Skalası	9 ± 4	12 ± 5	<b>0,026</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33,3 ± 7,9	34,7 ± 7,2	0,487
Hemotokrit (%)	41,4 ± 3,9	43,2 ± 4,3	0,102
Hemoglobin (gr/dl)	13,5 ± 1,3	14,1 ± 1,3	0,132
AHİ	6,0 ± 4,7	47,0 ± 24,7	<b>&lt;0,001</b>
Trigliserit (mg/dl)	196 ± 112	182 ± 75	0,579
Kolesterol (mg/dl)	187 ± 33	185 ± 27	0,792
LDL (mg/dl)	104 ± 27	104 ± 27	0,954
HDL (mg/dl)	44 ± 11	42 ± 10	0,508

Klinik olarak önemli AHİ >15 olan grupta AHİ ≤ 15 olan gruba göre ortalama Epworth uykuölçümü skalası değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.(Tablo 8, p=0,026). Aynı gruplar arasında yaş, sigara kullanım miktarı, VKİ, hematokrit, hemoglobin, lipid paneli ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo8).

Tablo 9. Tüm olgularda AHİ (<5, 5–15, 16–30, >30)'e göre klinik özellikler						
KLİNİK ÖZELLİKLER		AHİ<5	AHİ 5–15	AHİ 16–30	AHİ >30	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	10 (%50)	9 (%50)	3 (%30)	5 (%35,7)	0,628
	<i>Erkek</i>	10 (%50)	9 (%50)	7 (%70)	9 (%64,3)	
Alkol	<i>Yok</i>	20 (%100)	18 (%100)	9 (%90)	11 (%78,6)	0,045
	<i>Var</i>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	3 (%21,4)	
Ek hastalık	<i>Yok</i>	8 (%40)	5 (%27,8)	7 (%70)	3 (%21,4)	0,077
	<i>Var</i>	12 (%60)	13 (%72,2)	3 (%30)	11 (%78,6)	
Majör Semptom	<i>Yok</i>	3 (%15)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,001
	<i>1 Semptom</i>	13 (%65)	6 (%33,3)	2 (%20)	0 (%0)	
	<i>2 Semptom</i>	2 (%10)	7 (%38,9)	4 (%40)	6 (%42,9)	
	<i>3 Semptom</i>	2 (%10)	5 (%27,8)	4 (%40)	8 (%57,1)	
Horlama	<i>Yok</i>	3 (%15)	1 (%5,6)	0 (%0)	0 (%0)	0,251
	<i>Var</i>	17 (%85)	17 (%94,4)	10 (%100)	14 (%100)	
Tanıklı Apne	<i>Yok</i>	17 (%85)	7 (%38,9)	4 (%40)	2 (%14,3)	<0,001
	<i>Var</i>	3 (%15)	11 (%61,1)	6 (%60)	12 (%85,7)	
Gündüz uyku hali	<i>Yok</i>	17 (%85)	11(%61,1)	4 (%40)	4 (%28,6)	0,006
	<i>Var</i>	3 (%15)	7 (%38,9)	6 (%60)	10 (%71,4)	
APO E Fenotipleri	<i>23</i>	1 (%5)	4 (%22,2)	2 (%20)	2 (%14,3)	0,385
	<i>24</i>	0 (%0)	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	
	<i>33</i>	17 (%85)	9 (%50)	7 (%70)	11 (%78,6)	
	<i>34</i>	2 (%10)	3 (%16,7)	1 (%10)	1 (%7,1)	

Olgular AHİ'ye göre (<5, 5–15, 16–30, >30) 4 gruba ayrıldığında cinsiyet ve ek hastalık yönünden anlamlı farklılık yoktu (Tablo 9).

AHİ şiddeti arttıkça tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali semptomlarının görülme sıklığının anlamlı arttığı tespit edildi. (Tablo 9, p <0,05). Yine OUAS'lı grupta (AHİ>5) en az bir semptom saptandı. Majör semptom görülme sıklığı arttıkça AHİ'ninde arttığı gözlemlendi. 3 majör semptomda olan olguların sadece %10'nun OUAS olmadığı (AHİ<5) saptandı (Tablo 9).

Tablo 10. Tüm olgulardaki klinik özellikler				
KLİNİK ÖZELLİKLER		AHI≤15	AHI>15	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	19 (%50)	8 (%33,3)	0,197
	<i>Erkek</i>	19 (%50)	16 (%66,7)	
Alkol	<i>Yok</i>	38 (%100)	20 (%83,3)	0,019
	<i>Var</i>	0 (%0)	4 (%16,7)	
Ek hastalık	<i>Yok</i>	13 (%34,2)	10 (%41,7)	0,554
	<i>Var</i>	25 (%65,8)	14 (%58,3)	
Majör Semptom	<i>Yok</i>	3 (%7,9)	0 (%0)	0,001
	<i>1 Semptom</i>	19 (%50)	2 (%8,3)	
	<i>2 Semptom</i>	9 (%23,7)	10 (%41,7)	
	<i>3 Semptom</i>	7 (%18,4)	12 (%50)	
Horlama	<i>Yok</i>	4 (%10,5)	0 (%0)	0,151
	<i>Var</i>	34 (%89,5)	24 (%100)	
Tanıklı Apne	<i>Yok</i>	24 (%63,2)	6 (%25)	0,003
	<i>Var</i>	14 (%36,8)	18 (%75)	
Gündüz aşırı uyku hali	<i>Yok</i>	28 (%73,7)	8 (%33,3)	0,002
	<i>Var</i>	10 (%26,3)	16 (%66,7)	
APO E Fenotipleri	<i>23</i>	5 (%13,2)	4 (%16,7)	0,619
	<i>24</i>	2 (%5,3)	0 (%0)	
	<i>33</i>	26 (%68,4)	18 (%75)	
	<i>34</i>	5 (%13,2)	2 (%8,3)	

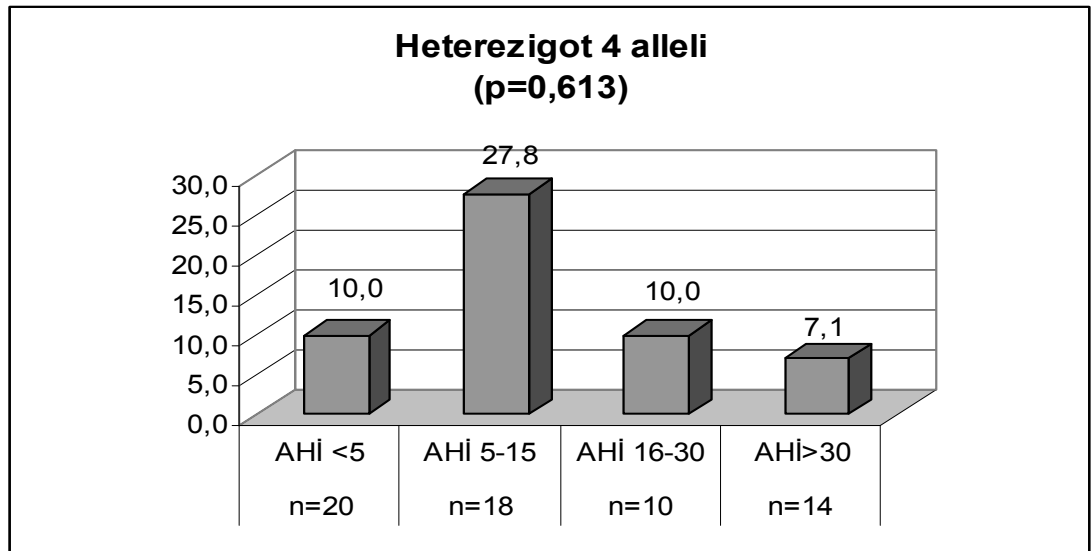
Majör semptomlardan tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halinin varlığı klinik önemli AHI>15 olan grupta, AHI≤15 gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo 10, p<0,05). Horlama sıklığı ise her iki grubda benzer bulundu. Ancak klinik önemli AHI>15 olan grubun tamamında horlama mevcuttu. Bu grubda en az bir majör semptom olduğu görüldü. Birden çok majör semptom birlikteliğinde AHI>15 olma olasılığı artmaktaydı. (Tablo 10, p=0,001). 3 majör semptom olan olguların yarısında AHI>15’de olarak tespit edildi.

Apne Hipopne İndeksi > 15 olan grupta AHI≤15 olan gruba göre alkol kullanım oranı anlamlı olarak yüksekti (Tablo 10; p=0,019).

Aynı gruplar arasında cinsiyet, ek hastalık görülme oranı açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 11. Tüm olgularda AHİ (<5, 5–15, 15–30, >30 ) göre APO E fenotiplerinin görülme sıklığı						
APO E ALLELLERİ		AHİ <5	AHİ 5–15	AHİ 16–30	AHİ >30	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
2 ALLELİ	<i>Yok</i>	19 (%95)	12 (%66,7)	8 (%80)	12 (%85,7)	0,602
	<i>Heterozigot</i>	1 (%5)	6 (%33,3)	2 (%20)	2 (%14,3)	
3 ALLELİ	<i>Yok</i>	0 (%0)	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,717
	<i>Var</i>	20 (%100)	16 (%88,9)	10 (%100)	14 (%100)	
3 ALLELİ	<i>Yok</i>	0 (%0)	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,892
	<i>Heterozigot</i>	3 (%15)	7 (%38,9)	3 (%30)	3 (%21,4)	
	<i>Homozigot</i>	7 (%85)	9 (%50)	7 (%70)	11 (%78,6)	
4 ALLELİ	<i>Yok</i>	18 (%90)	13 (%72,2)	9 (%90)	13 (%92,9)	0,613
	<i>Heterozigot</i>	2 (%10)	5 (%27,8)	1 (%10)	1 (%7,10)	

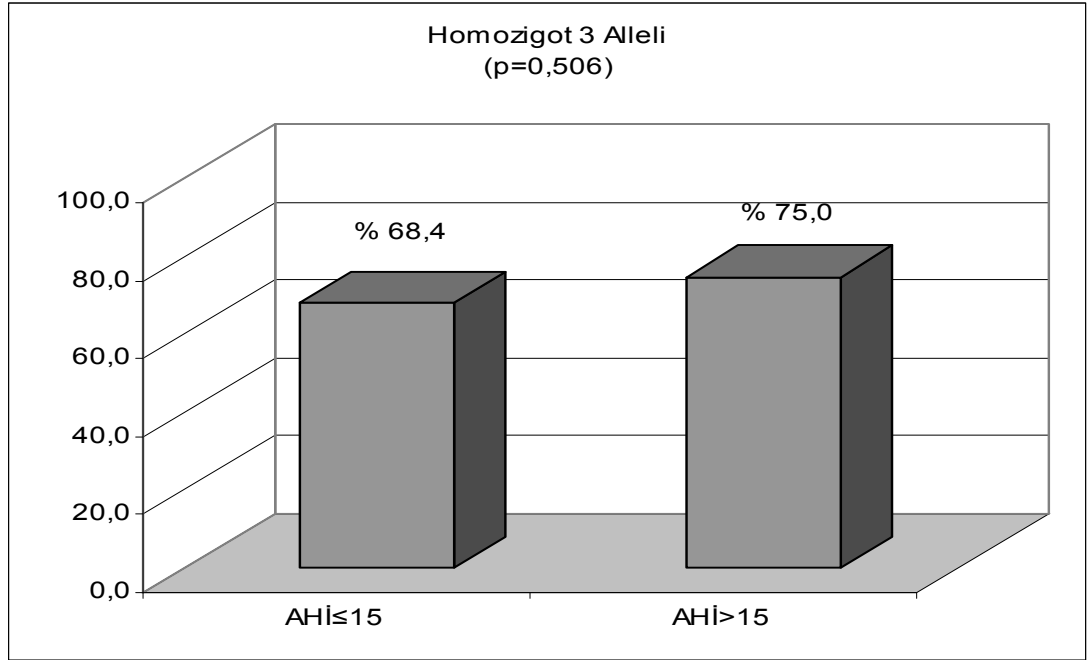
AHİ'nin şiddetine göre olgularda saptanan APO E'nin allellerinin görülme sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo11).



**Şekil 4.** Tüm Olgularda AHİ'ye (<5, 5–15, 15–30, >30 ) Göre Heterozigot APO E 4 Allelinin Görülme Sıklığı

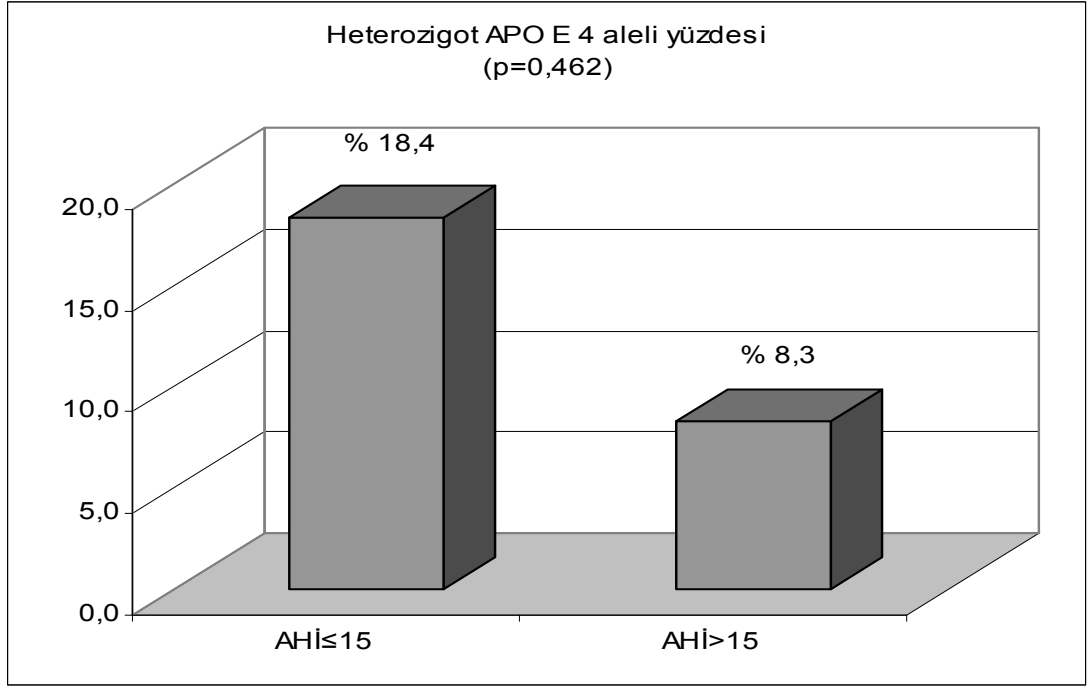
Tablo 12. Tüm olgularda APO E Allellerinin görülme sıklığı					
APO E Alleleri ve Fenotipleri	AHİ≤15		AHİ>15		p
	n (%)		n (%)		
2 ALLELİ	<i>Yok</i>	31 (%81,6)	20 (%83,3)	0,860	
	<i>Heterozigot</i>	7 (%18,4)	4 (%16,7)		
3 ALLELİ	<i>Yok</i>	2 (%5,3)	0 (%0)	0,518	
	<i>Var</i>	36 (%94,7)	24 (%100)		
3 ALLELİ	<i>Yok</i>	2 (%5,3)	0 (%0)	0,506	
	<i>Heterozigot</i>	10 (%26,3)	6 (%25)		
	<i>Homozigot</i>	26 (%68,4)	18 (%75)		
4 ALLELİ	<i>Yok</i>	31(%81,6)	22 (%91,7)	0,462	
	<i>Heterozigot</i>	7 (%18,4)	2 (%8,3)		

Tüm olgular AHİ (≤15, >15) göre 2 gruba ayrıldığında heterozigot 2 fenotipi görülme sıklığı benzerdi (sırasıyla %18,4; %16,7)



Şekil 5. Tüm olgularda AHİ(≤15, >15)'e göre homoziğot APO E 3 fenotipinin görülme sıklığı

Klinik önemi olan AHİ>15 olan grubun tamamında en az bir üç alleli mevcuttu. Bu grupta, homoziğot 3 fenotipi (3/3) bulunma oranı AHİ≤15 olan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla: %75; %68,4). Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 5).

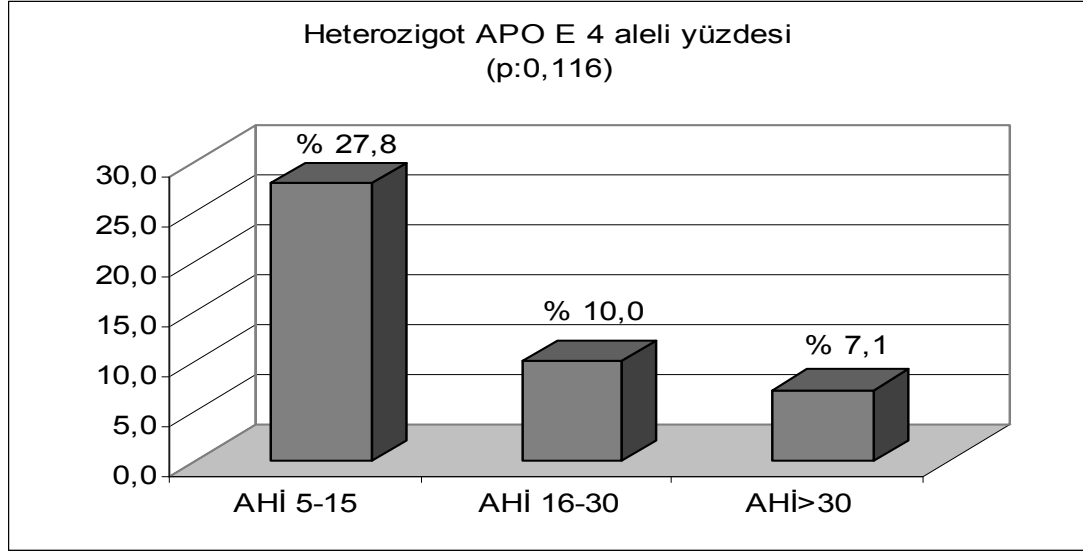


**Şekil 6.** Tüm olgularda AHI'ne göre heterozigot APO E 4 Fenotiplerinin (2/4, 3/4) görülme sıklığı

Klinik önemi olan AHI>15 olan grupta 4 allelinin görülme sıklığı diğer gruba göre daha düşüktü (sırasıyla%8,3; %18,4). Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 6).

<b>Tablo 13. OUAS 'ın şiddetine göre APO E Allelerini ve Fenotiplerinin görülme sıklığı</b>					
APO E ALLELLERİ		AHI 5-15	AHI 16-30	AHI >30	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>2 ALELİ</b>	<i>Yok</i>	12 (%66,7)	8 (%80)	12 (%85,7)	0,209
	<i>Heterozigot</i>	6 (%33,3)	2 (%20)	2 (%14,3)	
<b>3 ALELİ</b>	<i>Yok</i>	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,135
	<i>Var</i>	16 (%88,9)	10 (%100)	14 (%100)	
<b>3 ALELİ</b>	<i>Yok</i>	2 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,072
	<i>Heterozigot</i>	7 (%38,9)	3 (%30)	3 (%21,4)	
	<i>Homozigot</i>	9 (%50)	7 (%70)	11 (%78,6)	
<b>4 ALELİ</b>	<i>Yok</i>	13 (%72,2)	9 (%90)	13 (%92,9)	0,116
	<i>Heterozigot</i>	5 (%27,8)	1 (%10)	1 (%7,1)	

OUAS'lı grupta (AHİ>5) OUAS'ın şiddeti arttıkça homozigot 3 fenotipinin (3/3) görülme sıklığı arttığı istatistiksel anlamlılığa yakın oranda görüldü (Tablo 13, p:=0,072).



**Şekil 7.** OUAS 'ın şiddetine göre Heterozigot APO E 4 Fenotiplerinin görülme sıklığı.

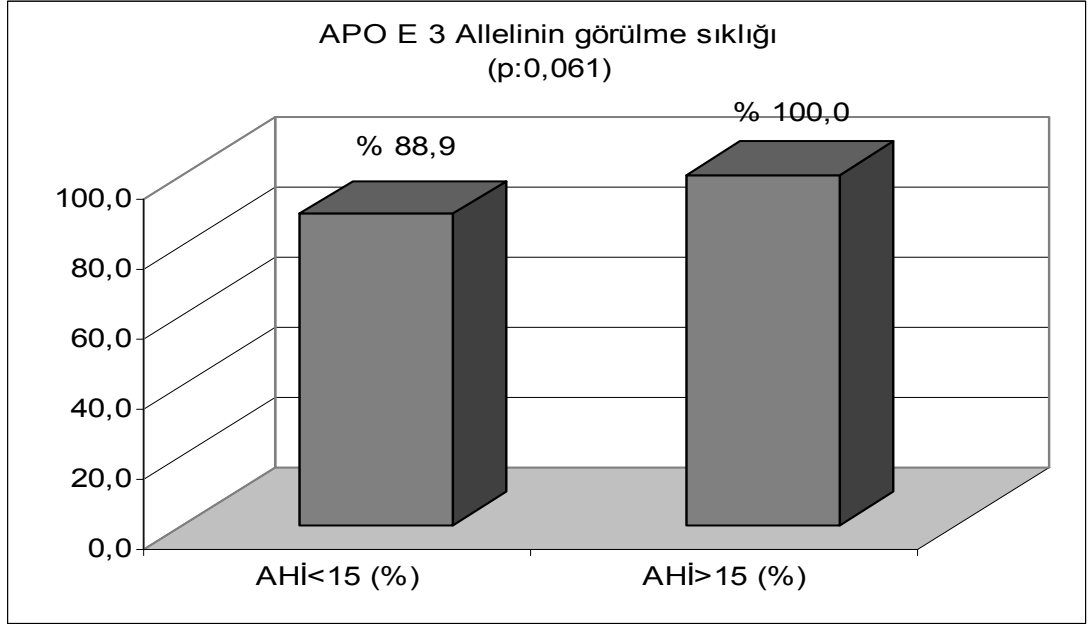
OUAS'lı grupta (AHİ>5) OUAS'ın şiddeti arttıkça heterozigot 4 fenotipinin görülme sıklığı azalmaktaydı. (sırasıyla %27,%10,%7) Aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi.(Tablo 13, Şekil 7, p=0,116)

<b>Tablo 14. OUAS 'lı grup'da AHİ' ye göre APO E Fenotiplerinin görülme sıklığı</b>			
APO E alleleri ve fenotipleri	AHİ 5-15	AHİ >15	p
	n (%)	n (%)	
2 ALELİ <i>Yok</i> <i>Heterozigot</i>	12 (%66,7)	20 (%83,3)	0,281
	6 (%33,3)	4 (%16,7)	
3 ALELİ <i>Yok</i> <i>Var</i>	2 (%11,1)	0 (%0)	0,061
	16 (%88,9)	24 (%100)	
3 ALELİ <i>Yok</i> <i>Heterozigot</i> <i>Homozigot</i>	2 (%11,1)	0 (%0)	0,072
	7 (%38,9) 9 (%50)	6 (%25) 18 (%75)	
4 ALELİ <i>Yok</i> <i>Heterozigot</i>	13 (%72,2)	22 (%91,7)	0,094
	5 (%27,8)	2 (%8,3)	

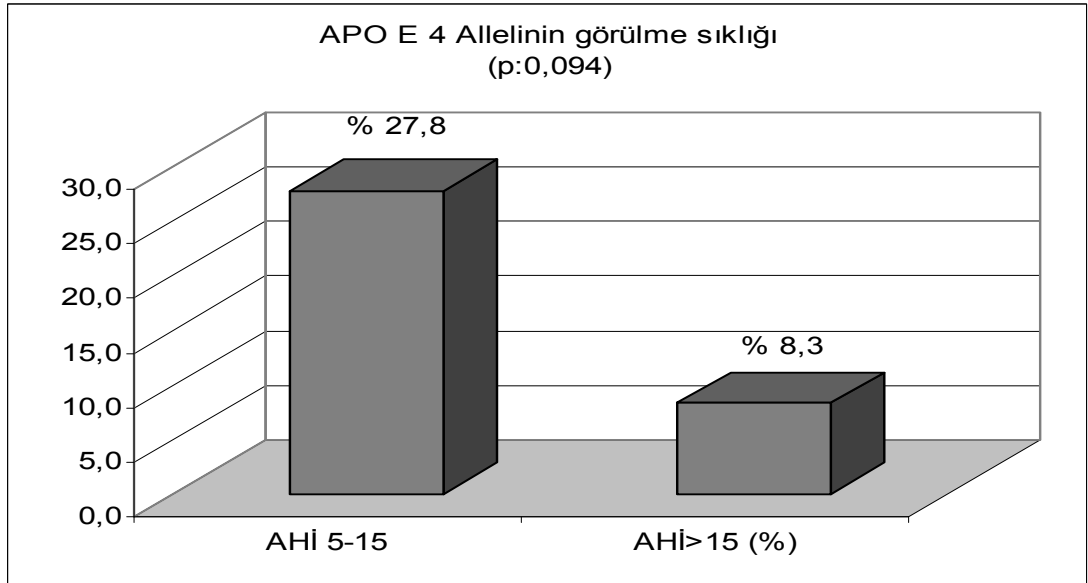
OUAS'lı olgular (AHİ>5) ayrı olarak değerlendirildiğinde hafif OUAS'lı (AHİ 5-15) grubda heterozigot 2 alleli (2/3, 2/4) görülme sıklığı orta ve ağır

OUAS'lı (AHİ>15) gruba göre daha yüksek bulundu.(sırasıyla %33,3; %16,7) Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo14).

Orta ve ağır OUAS'lı (AHİ>15) grubun tamamında en az bir 3 alleli mevcuttu. Hafif OUAS'lı (AHİ 5–15) grubun %11,1'de hiç 3 alleli yoktu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı. (Tablo14; p=0,061, p:0,072).



Şekil 8. OUAS 'lı grup'da AHİ'ye göre APO E 3 Allelinin görülme sıklığı.



Şekil 9. OUAS 'lı grup da AHİ'ye göre APO E 4 Allelinin görülme sıklığı.



Orta ve ağır OUAS'lı (AHİ>15) grubda 4 alleli görülme oranı hafif OUAS'lı (AHİ 5–15) gruba göre daha azdı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı (Tablo 14, Şekil 10; p=0,094)

Tablo 15. Plazma lipid değerleri ile APO E allellerinin karşılaştırması.									
APO E Allelleri		Trigliserid		Kolesterol		LDL		HDL	
		Ortalama ±SD	p	Ortalama ±SD	p	Ortalama ±SD	p	Ortalama ±SD	p
2 ALLELİ	<i>Yok</i>	173 ± 77	0,055	182 ± 30	0,031	103 ± 28	0,41	43 ± 11	0,817
	<i>Var</i>	271 ± 146		204 ± 28		110 ± 19		42 ± 10	
3 ALLELİ	<i>Yok</i>	230 ± 76	0,577	181 ± 28	0,821	94 ± 11	0,591	41 ± 2	0,744
	<i>Var</i>	189 ± 100		186 ± 31		104 ± 27		43 ± 11	
4 ALLELİ	<i>Yok</i>	190 ± 94	0,908	187 ± 31	0,401	105 ± 27	0,276	44 ± 11	0,479
	<i>Var</i>	194 ± 132		178 ± 27		95 ± 27		41 ± 9	

E2 alleli (+) olgularda (-) olgulara göre TG ve Total kolesterol düzeyleri daha yüksekti. Triglierid için bu yükseklik anlamlılık sınırındayken, Total kolesterol için ise saptanan yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak E2 alleli ile LDL ve HDL arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. APO E3 ve E4 ile de lipid paneli arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi (Tablo15).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada APO E homozigot 2 (2/2), homozigot 4 (4/4) fenotiplerine ve  $AH\dot{I}>15$  olan grubda ise 2/4 fenotipine rastlanmadı (Tablo 5). Çalışmaya dahil olan tüm olgular içinde OUAS (+) olan grupta ( $AH\dot{I}>5$ ) APO E 2 aleli görülme sıklığı, OUAS bulunmayanlara göre istatistiksel anlamlılığa yakın oranda yüksek saptandı (Tablo 6,  $p=0,080$ ). OUAS'lı olgularda  $AH\dot{I}$  arttıkça APO E' nin homozigot 3 alelinin görülme sıklığı arttı ve sonuç istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı (Tablo13,  $p=0,072$ ). Buna paralel olarak 4 alelinin ise görülme sıklığının azaldığı tespit edildi (Tablo 13, Şekil 7,  $p=0,116$ ). Yine çalışmaya dahil olan OUAS (+) bulunan olgular içinde  $AH\dot{I} > 15$  olan grupta APO E 3 fenotipinin homozigot veya heterozigot bulunma oranı  $AH\dot{I} \leq 15$  olan gruptan yüksek bulundu. Buna paralel olarak  $AH\dot{I} > 15$  olan grupta APO E 4 aleli görülme oranı  $AH\dot{I} \leq 15$  olan gruptan daha düşüktü. Sonuçlar istatistiksel anlamlılık sınırında idi ( Tablo 14, Şekil 8 ve 9,  $p=0,072$ ,  $p=0,094$ ).

1995'de Mahley ve ark. (52) Türkiyenin 6 farklı bölgesinden 8366 katılımcıyla yaptığı çalışmada Türk toplumunda APO E'nin allellerinin ve fenotiplerinin görülme oranları belirlenmiştir (Tablo 4)

Mahley ve ark. (52) bu sonuçları diğer toplumlarla karşılaştırdıklarında Türk toplumunda Avrupa ve Amerikadaki topluma göre daha fazla 3 alleli saptarken; daha az oranda 2 ve 4 alleli tespit etmişler. Türk toplumu ile fenotip ve allel dağılımı açısından en yakın toplum ise Japon toplumu olduğunu görmüşler.

Mahley ve ark.(52) Türk toplumunda saptadıkları APO E allel ve fenotip görülme sıklıkları ile bizim çalışmamızdaki APO E allel ve fenotipleri için saptanan görülme sıklıkları oldukça benzerdi. Dikkati çeken nokta 2/4 fenotipinin Mahley ve ark. çalışmasında çok nadir (%0,8) rastlanırken; bizim çalışmamızda 4 kat daha fazla (%3,2) oranda görülmüş olmasıdır. Bunun sebebi ise çalışma grubumuzun genel toplum değilde özel seçilmiş olgulardan oluşması olabilir (Tablo 4 ve 5).

Düzce Üniversitesi tıp fakültesi Genetik Anabilimdalınca 52'si abortus öyküsü olan 52'si kontrol grubu olmak üzere toplam 104 bayan olgu üzerinde yapılan çalışmada 80 olguda 3/3 fenotipi (%77), 16 olguda ise 3/4 fenotipi (%15,3), 8 olguda ise 2/3 fenotipine (%7,7) tespit edilmiş. 2/2, 2/4, 4/4 fenotiplerine ise hiç rastlanmamış (65). Bizim çalışmamızda da en sık 3/3 fenotipine rastlanırken 2/2, 4/4 fenotipine rastlanmadı (Tablo 5).

APO E'nin alleleri arasında OUAS ile ilişkisini değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunlar arasında en fazla çalışma yapılan allel ise APO E4 olmuştur. APO E2 ile OUAS arasındaki ilişkiyi gösteren sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Apo E3 alleli ile OUAS ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma yapılmamış. Bu da APO E3'ün normal fonksiyonel izoform olduğunun kabul edilmesi ve de toplumda çok yüksek oranda rastlandığı için olabilir.

Larkin ve ark. (14) 1211 bireyli bir çalışmada APO E2 alleli ile bireyler arasında uyku apnesi görülme sıklığının yüksek olduğunu bulmuş. Bizim çalışma da APO E2 alleli olan olgu sayımız 11(%8,8) idi. Bu alleli taşıyan 1 olgu (%9,1) dışında diğer 10 olguda (%90,9) OUAS (AHI>5) saptandı. Bu oranlar istatistiksel anlamlılığa yakındı ancak vaka sayımız yetersizdi (Tablo:6).

Stanford Üniversitesi tıp fakültesinde Kadatoni ve ark. (11) tarafından 32–68 yaş arası 791 orta yaşlı yetişkin arasında yapılan çalışmada AHI > 15 olanlarda APO E epsilon 4 taşıyıcılarında yaş, cinsiyet, kilo ve etnikten bağımsız olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ortalama apne hipopne indeksi APO E epsilon 4'lü katılımcılarda yüksek çıkmıştır. Taşınan APO E epsilon 4 alleli sayısı da bu etki artmıştır. Benzer şekilde Lemoine ve ark. (12) Fransa' da yaşları 36–79 yaş arası 92 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışma da orta şiddetli uyku solunum bozukluğu (AHI>15) APO E4 arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmuş ve orta şiddetli uyku solunum bozukluğu olanlarda topluma göre daha yüksek oranda APO E4 alleleline rastlamış.

Gottlieb DJ ve ark. (10) 40–100 yaş arası 1775 katılımcı ile yapılan çalışmada deneklerin en azından %25'de bir APO E epsilon 4 alleli mevcutmuş %1,3 'de de

homozigot 4 alleleine rastlanmış. OUAS AHİ olarak  $\geq 15$  olarak tanımlanmış. OUAS prevalansı ise %19 bulunmuş. Yaş, cinsiyet, bmi için düzeltme yapıldıktan sonra APO E4 allelinin varlığı OUAS'ın artan oranı ile ilişkili bulunmuş. <65 olan bireylerde ise 4 allelinin etkisinin en güçlü olduğu görülmüş ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizma ise net anlaşılamamış.

Bizim çalışma da ise yukarıdaki 3 çalışmaya zıt olarak AHİ>15 olan grubda 4 alleli görülme oranı ile AHİ $\leq$ 15 olan grubdan daha düşük saptandı (Tablo 12; Şekil 6; sırasıyla %8,3; %18,4). APO E4 alleli ile OUAS arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Thakre ve ark.(63) APOE E4 ve OUA arasında ilişki için kanıtları özetleyen bir meta-analiz üstünde çalıştılar. 8 kohort ve 6508 (1901'i OUAS'lı, 4607 kontrol) bireysel verilerden aldığı bilgilere göre E4 haplotipinin OUA riskini arttırdığı üzerine kanıtların yetersiz olduğu sonucuna vardı. OUAS ile APO E4 ilişkisinin genç popülasyonda en güçlü olduğunu ve yaşla birlikte bu ilişkinin azaldığını savundular. Yaş üzerine bir meta-regresyon uyguladıkları zaman Thakre ve ark. bu iddia için dayanak bulamadılar. Bu çalışmaya benzer sonucu olan diğer çalışmada Foley ve ark.(64) yaşları 79–97 olan 718 japon-amerikan erkek arasında yaptıkları çalışmada APO E ve OUAS arasındaki ilişki bu yaşlı grupta doğrulanmadı.

Bizim çalışmada APO E4 alleli taşıyan 9 olgunun sadece 2'sinde OUAS saptanmadı. 7 olguda OUAS saptandı. İstatiksel anlamlı fark saptanmadı ( Tablo 6; p=0,705). OUAS şiddeti arttıkça olgularımızda APO E 4 alleli görülme oranı ise azalmaktaydı. Hafif OUAS %27,8 orta OUAS (%10), ağır OUAS (%7,1) (Tablo13; Şekil 7).

APO E3 bilinen tüm fonksiyonlarında normal izoform olarak görünüyor iken APO E2 ve E4 disfonksiyonel olduğu düşünülmektedir (6). Bizim çalışmada APO E3 alleli OUAS'lu grubta daha fazla idi (Tablo 6). OUAS'nun şiddeti arttıkça E 3 alleli artmaktaydı (Tablo 11). Ancak APO E3 normal izoform kabul edildiği için bunun OUAS ile olan ilişkisi üzerine yapılmış bir çalışma da yoktur.

Bu bilgiler ışığında OUAS ile APO E alleli arasındaki ilişki hala tartışmaya açık olup; bu konu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

OUAS erkeklerde daha sıktır. Young T. ve ark. (2) rastgele seçtikleri 30–60 yaş arası 602 erkek ve bayan hasta ile yaptıkları çalışma da uyku solunum bozukluğu görülme sıklığını ( $AHI \geq 5$  için) erkeklerde %24, bayanlarda ise %9 saptamış. Bu çalışmada 35’i erkek 27’si kadın toplam 62 olgu vardı. Kadınların %62’sinde, erkeklerin ise %71’de OUAS tespit edildi. Sonuç olarak bu çalışmada cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup; her iki cinsde de genel topluma göre daha yüksek oranlarda OUAS saptanmıştır. Bunun sebebinde çalışma grubunu OUAS ön tanısıyla PSG yapılan hastalar arasından seçmemize bağladık.

OUAS için en yüksek prevalans 40–65 yaş grubunda olduğu ve 65 yaşından sonra prevalansın azaldığı bilinmektedir (24). Çalışma grubumuzun yaş ortalaması ise  $51 \pm 12$  idi. Çalışmamızda OUAS olmayan grupta ( $AHI < 5$ ), OUAS’u olan gruba ( $AHI > 5$ ) göre yaş ortalaması anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 7,  $p=0,010$ ). Ancak klinik önemli  $AHI > 15$  olan grupta yaş ortalaması  $AHI \leq 15$  gruba göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı

Yetişkinlerde OUAS’ın en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir (2). Morbid obezlerde OUAS insidansı normal popülasyona göre 12-30 kat artmıştır (26). Çalışmada gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık olmamakla beraber VKİ’si en fazla olan grup  $AHI > 30$  olan ağır OUAS’lı grubdu (Tablo 7).

Horlama OUAS’lı hastaların %95 de görülen en sık belirtidir. Genel popülasyondaki yüksek yaygınlığı sebebiyle OUAS’da düşük prediktif değeri vardır (66). Bu çalışmada horlama OUAS’ olan ya da olmayan, klinik önemli  $AHI > 15$  olan ve olmayan grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak  $AHI > 15$  olan tüm olgularda horlama mevcuttu.

APO E epsilon 4 allelinin varlığı artmış total ve LDL serum kolesterol düzeyi ile ilişkili oysa APO E epsilon 2 allelinin varlığı ise ters ilişkidir (6).

Stanford Üniversitesi tıp fakültesinde Kadatoni ve ark. (11) tarafından 32–68 yaş arası 791 orta yaşlı yetişkinle yapılan çalışmada TG APO E epsilon 4 (+) katılımcılarda, (-) katılımcılara göre artarken, HDL düzeyi ise APO E epsilon 4 (+) katılımcılarda, (-) katılımcılara göre azalmış, Total kolesterol ve LDL'nin her ikisinde APO E epsilon 2 (+) katılımcılarda, (-) katılımcılara göre az olarak saptanmış.

Mahley ve ark (52) çalışmasında ise genel olarak E2 alleli daha düşük total kolesterol ve LDL ile ilişkili bulunmuş. E4'ün erkeklerde plazma kolesterol ve LDL yükselmesinde sınırlı bir etkisi bulunmuş. Homozigot E4 bayanlarda kolesterol düzeylerinin yükselmesinde önemli bir etkisi saptanmış. Homozigot E2 de belirgin olarak TG yükselmesi ile ilişkiliymiş. E2 ve E4 Türk toplumndaki HDL düzeylerindeki anlamlı farklılıklar ile de ilişkili bulunmamış.

Bizim çalışmamızda E2 alleli (+) olgularda (-) olgulara göre TG ve Total kolesterol düzeyleri daha yüksekti. Triglierid için bu yükseklik anlamlılık sınırındayken, Total kolesterol için ise saptanan yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak E2 alleli ile LDL ve HDL arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. APO E3 ve E4 ile de lipid paneli arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 15).

## 6. SONUÇ

Bu çalışmanın sonucu APO E2 allelinin OUAS hastalığı için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak APO E allelleri ile OUAS arasındaki ilişkiyi destekleyen daha çok hasta sayısına sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmanın primer sonucu olmasa da APO E2 ile hiperlipideminin bağlantısını destekleyen sonuçlar saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

### Sürelî yayınlar

1. The report of an American Academy of Sleep Medicine task force. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep* 1999;22:667–689.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230–5.
3. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1998;46(2):193–01.
4. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007;132(1):325–37
5. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics.* 2009;10(2):119–26
6. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1: 507–37.
7. Mahley RW. Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science.* 1988;240: 622–30.
8. Gerdes LU. The common polymorphism of Apolipoprotein E: geographical aspects and new pathophysiological relations. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(5):628–31.



9. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med.* 1978;299(18):969–73.
10. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, Young T. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology.* 2004;63(4):664–8.
11. Kadotani H, Kadotoni T, Young T, Peppard P, Finn L, Colrain I, Murpy G, Mignot E. Association between Apolipoprotein E epsilon4 and sleep disordered breathing in adults. *JAMA* 285 (2001), pp. 2888–2890.
12. Lemoine P, Sassolas A, Lestra C, Laforest L, Chamba G. [Is there an interaction between sleep-disordered breathing, depression and Apolipoprotein E phenotype?]. *Encephale.* 2004;30(4):360–2.
13. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Crabtree VM. APO E epsilon 4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children. *Neurology.* 2007;69(3):243–9.
14. Larkin EK, Patel SR, Redline S, Mignot E, Elston RC, Hallmayer J. Apolipoprotein E and obstructive sleep apnea: evaluating whether a candidate gene explains a linkage peak. *Genet Epidemiol.* 2006;30(2):101–10.
15. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1999;47(3):372–380.
16. Amerikan Academia of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. *Sleep* 2007

17. Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv in Physiology Edu* 2001;25:29–44.
18. Saryal S, Acıcan T. Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı: 333–343.
19. Carvana Montaldo B, Gleeson K, Zwillich W. The control of breathing in clinical practice *Chest*. 2000;117:205-25.
20. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998;46 (3):288–300.
21. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2002;50 (4):527–35.
22. American Academia of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. *Sleep* 2007
23. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med. Rev.* 2003;7:377–389.
24. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*.1999; 47 (1):117–26
25. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:869–94.
26. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Physiology*. 2005;99(4):1592–1599
27. Robinson RW, White DP, Zwillich CW. Moderate alcohol ingestion increases upper airway resistance in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1238–1241

28. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994;154: 2219–2224
29. Martinho FL, Tangerina RP, Moura SM, Gregório LC, Tufik S, Bittencourt LR. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(12):1093–7.
30. Yakut T, Karkucak M, Ursavas A, Gulden T, Burgazlioglu B, Gorukmez O, Karadag M. Lack of association of ACE gene I/D polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome in Turkish patients. *Genet Mol Res.* 2010;9(2):734–8.
31. Zhang J, Zhao B, Gesongluobu, Sun Y, Wu Y, Pet W, Ye J, Hui R, Liu L. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion (I/D) polymorphism in hypertensive patients with different degrees of obstructive sleep apnea. *Hypertens Res* 2000;23:407–411
32. Yoshizawa T, Akashiba T, Kurashira K, Otsuka K, Horie T. Genetics and obstructive sleep apnea syndrome, a study of human leukocyte antigen (HLA) typing. *Intern Med.* 1993;32:94–97.
33. Lavie L, Lotan R, Hochberg I, Herer P, Lavie P, Levv AP. Haptoglobin polymorphism is a risk factor for cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2003;26(5):592–595.
34. Köktürk O. *Toraks Dernegi Kıs Okulu* 2007;85–100.
35. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002;50:119–124.

36. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284(23):3015–21.
37. Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1999;115(3):771–81.
38. Garvey JF, McNicholas WT. Continuous positive airway pressure therapy: new generations. *Indian J Med Res*. 2010;131:259–66
39. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862–5.
40. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006 Mar 1;29(3):381–401.
41. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30:711–9.
42. Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, et al. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet*. 1999;353:2100–5.
43. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:706–12.

44. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046–53.
45. Randerath WJ, Schraeder O, Galetke W, Feldmeyer F, Rühle KH. Autoadjusting CPAP therapy based on impedance efficacy, compliance and acceptance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:652–657
46. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2000;48:273–279
47. Aggerbeck LP, Wetterau JR, Weisgraber KH, Wu CS, Lindgren FT. Human Apolipoprotein E3 in aqueous solution. II. Properties of the amino- and carboxyl-terminal domains. *J Biol Chem*. 1988 May 5;263(13):6249–58.
48. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Human Apolipoprotein E3 in aqueous solution. I. Evidence for two structural domains. *J Biol Chem*. 1988; 263(13):6240–8.
49. Wilson C, Wardell MR, Weisgraber KH, Mahley RW, Agard DA. Three-dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human Apolipoprotein E. *Science*. 1991 Jun 28;252(5014):1817–22.
50. Hatters DM, Peters-Libeu CA, Weisgraber KH. Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends Biochem Sci*. 2006;31(8):445–54.
51. Dong LM, Wilson C, Wardell MR, Simmons T, Mahley RW, Weisgraber KH, Agard DA. Human Apolipoprotein E. Role of arginine 61 in mediating the lipoprotein preferences of the E3 and E4 isoforms. *J Biol Chem*. 1994;269(35):22358–65.

52. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulks P, Mahley LL, Vakar F, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res.* 1995;36(4):839–59.
53. Ağaçhan B, Yılmaz H, Öztürk O, Ergen H, İsbir C. Aterosklerozda Apolipoprotein e, okside-LDL ve lipid profili ilişkisinin araştırılması F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 2005;19(3):193–197
54. Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C. Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., and Pericak-Vance, M. A. Gene dose of Apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993; 261(5123):921–3.
55. Weisgraber KH, Mahley RW. Human Apolipoprotein E: the Alzheimer's disease connection. *Faseb J.* 1996;10(13):1485–94.
56. Bedlack RS, Edelman D, Gibbs JW 3rd, Kelling D, Strittmatter W, Saunders AM, Morgenlander J. APOE genotype is a risk factor for neuropathy severity in diabetic patients. *Neurology.* 2003;60(6):1022–4.
57. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Kollegger H, Berger T, Kristoferitsch W, Schmidt H, Enzinger C, Schiefermeier M, Schwarz C, Kornek B, Reindl M, Huber K, Grass R, Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. *Neurology.* 2001; 57(5):853–7.
58. Moulard B, Sefiani A, Laamri A., Malafosse A., Camu W. Apolipoprotein E genotyping in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: evidence for a major influence on the clinical presentation and prognosis. *J. Neurol. Sci.* 1996;139:34–37.
59. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, Strittmatter WJ, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Davis RD Jr, Roses AD, Reves JG. Preliminary report of a

genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(3):715–20.

60. Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI. Amyloid beta-protein, APOE genotype and head injury. *Ann N Y Acad Sci.* 1996;777:271–5.

61. Harhangi BS, de Rijk MC, van Duijn CM, Van Broeckhoven C, Hofman A, BretelerMM. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. *Neurology.* 2000;54(6):1272–6.

62. Hill JM, Bhattacharjee PS, Neumann DM. Apolipoprotein E alleles can contribute to the pathogenesis of numerous clinical conditions including HSV-1 corneal disease. *Exp Eye Res.* 2007;84(5):801–11.

63. Thakre TP, Mamtani MR, Kulkarni H. Lack of association of the APOE  $\epsilon$ 4 allele with the risk of obstructive sleep apnea: Meta-analysis and meta-regression. *Sleep.* 2009;32:1507–11.

64. Foley D.J, Masaki K, Redline S, White L. Relationship between Apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing at different ages. *JAMA* 2001;286:1447–1448

66. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1512–1517

### **Tezler**

65. Şahin U. Multiple Abortuslu kadınlarda tromborisk paneli ile CVD panelinin karşılaştırılması. Tıbbi Genetik Uzmanlık Tezi. Düzce 2008

## 8.RESİMLEMELER LİSTESİ


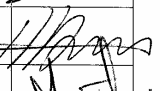
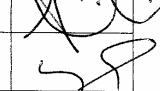
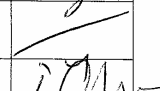
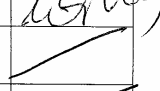
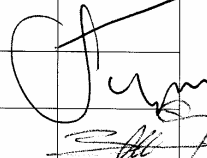

8.1. Tablolar	Sayfa No
<b>Tablo 1.</b> OUAS'la ilişkili hastalıklar	11
<b>Tablo 2.</b> OUAS semptomları	12
<b>Tablo 3.</b> OUAS sınıflandırması	13
<b>Tablo 4.</b> Mahley ve ark. çalışmasına göre APO E fenotip ve allellerinin Türk toplumundaki görülme sıklıkları	16
<b>Tablo 5.</b> Tüm olgularda APO E'nin allel ve fenotiplerinin görülme sıklıkları	23
<b>Tablo 6.</b> Tüm olgularda APO E Allellerinin görülme sıklığı	23
<b>Tablo 7.</b> Tüm olgularda AHİ (<5, 5–15, 16–30, >30)'a göre klinik özellikler	24
<b>Tablo 8.</b> Tüm olgularda AHİ ( $\leq 15$ , $>15$ )'e göre klinik özellikler	24
<b>Tablo 9.</b> Tüm olgularda AHİ (<5, 5–15, 16–30, >30)'e göre klinik özellikler	25
<b>Tablo 10.</b> Tüm olgulardaki klinik özellikler	26
<b>Tablo 11.</b> Tüm olgularda AHİ (<5, 5–15, 15–30, >30 ) göre APO E Fenotiplerinin görülme sıklığı	27
<b>Tablo 12.</b> Tüm olgularda APO E Allellerinin görülme sıklığı	28
<b>Tablo 13.</b> OUAS 'ın Şiddetine Göre APO E Allelerini ve Fenotiplerinin görülme sıklığı	29
<b>Tablo 14.</b> OUAS 'lı grup da AHİ' ye göre APO E Fenotiplerinin görülme sıklığı	30
<b>Tablo 15.</b> Plazma lipid değerleri ile APO E allelleri karşılaştırması	32



<b>8.2. Şekiller</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Apo E etki yapısı modeli	15
<b>Şekil 2.</b> AHİ (<5, 5–15, 16–30, >30)'a göre tüm olguların görülme yüzdesi	22
<b>Şekil 3.</b> AHİ ( $\leq 15$ , $>15$ )'e göre tüm olguların görülme yüzdesi	22
<b>Şekil 4.</b> Tüm olgularda AHİ (<5, 5–15, 15–30, >30 ) göre heterozigot APO E 4 Allelinin görülme sıklığı	27
<b>Şekil 5.</b> Tüm olgularda AHİ ( $\leq 15, >15$ )'e göre homoziğot APO E 3 fenotipinin görülme sıklığı	28
<b>Şekil 6.</b> Tüm olgularda AHİ'e göre heterozigot APO E 4 fenotiplerinin görülme sıklığı	29
<b>Şekil 7.</b> OUAS 'ın şiddetine göre heterozigot APO E 4 fenotiplerinin görülme sıklığı	30
<b>Şekil 8.</b> OUAS 'lı grup'da AHİ'ye göre APO E 3 allelinin görülme sıklığı	31
<b>Şekil 9.</b> OUAS 'lı grup'da AHİ'ye göre APO E 4 Allelinin görülme Sıklığı	31

## 9. EKLER

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ**  
**ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI**

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>ARAŞTIRMANIN ADI</b>	“Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Apolipoprotein E genetik varyantları (apoe 22, apoe23, apoe24, apoe33, apoe34, apoe44) ilişkisi”				
	<b>SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI</b>	Doç. Dr. Öner BALBAY				
	<b>DİĞER ARAŞTIRMACILAR</b>	Arş. Gör. Dr. Ebru KÜÇÜK (UYRUM), Doç. Dr. Fatma SILAN, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Peri ARBAK, Uzm. Dr. Ege Güleç BALBAY				
	<b>ARAŞTIRMA MERKEZİ</b>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi				
	<b>DESTEKLEYİCİ FİRMA</b>	--				
	<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası				
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	<b>İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU</b>					
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No : 2010/43		Tarih : 26.08.2010			
	Doç. Dr. Öner BALBAY sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
<b>Ünvanı/Adı/Soyadı</b>	<b>Uzmanlık Adı</b>	<b>Kurumu</b>	<b>Cinsiyeti</b>	<b>İlişki (*)</b>	<b>Katılım(**)</b>	<b>İmza</b>
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	/
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Başkan Yard.)	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ali TEKİN(Üye)	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN(Üye)	Anestezi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	/
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN ( Üye)	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç. Dr. Seyit ANKARALI ( Üye)	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	/
Ecz. Elif EFE ( Üye)	Eczacı	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	/
Av. Suat UYAR (Üye)	Hukuk	Düzce Üniversitesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Arş.Gör.Metin TOZ (Üye)	Sivil	Düzce Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Araştırma ile ilişki \*\* Toplantıda bulunma

