

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

AĞIR OBSTRÜKTİF UYKU APNELİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES-İNFLAMASYON İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fırat GÖKALP

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Sevgi AKAYDIN

ANKARA
Kasım 2008

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**AĞIR OBSTRÜKTİF UYKU APNELİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES-İNFLAMASYON İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fırat GÖKALP

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Sevgi AKAYDIN

**ANKARA
Kasım 2008**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	III
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
II.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU	5
II.2. TERMİNOLOJİ	5
II.3. FİZYOPATOLOJİ	8
II.3.1. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler	10
II.3.1.1. Genel Faktörler	12
II.3.1.2. Anatomik Faktörler	13
II.3.1.3. Mekanik Faktörler	14
II.3.1.4. Nöromüsküler Faktörler	14
II.3.1.5. Santral Faktörler	15
II.4. KLİNİK TANI	16
II.4.1. Radyolojik Tanı	17
II.4.2. Endoskopik Tanı	18
II.4.3. Polisomnografik Tanı	18
II.4.4. Yardımcı Tanı Yöntemleri	20
II.5. SERBEST RADİKALLER	21
II.5.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri	22
II.5.2. Hücrede Serbest Radikal Kaynakları	22
II.5.3. Serbest Radikallerin Hastalıklardaki Rolü	24
II.5.4. Serbest Radikallerin Etkileri	26
II.6. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	28
II.6.1. Endojen Antioksidanlar	30
II.6.2. Eksojen Antioksidanlar	30

II.7. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU-OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ	30
II.8. İNFLAMASYON VE OLUŞUMU	34
II.8.1. Akut İnflamasyon	35
II.8.2. Kronik İnflamasyon	36
II.9. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ	37
II.9.1. C Reaktif Protein (CRP)	38
II.9.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	39
II.10. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU-İNFLAMASYON İLİŞKİSİ	39
II.11. OKSİDATİF STRES-İNFLAMASYON İLİŞKİSİ	42
III. MATERYAL VE METOTLAR	43
III.1. Hasta ve kontrol gruplarının tanımı ve özellikleri	43
III.1.1. Hasta Grubu	43
III.1.2. Kontrol Grubu	44
III.2.DENEYSEL PROSEDÜR	50
III.2.1. Malondialdehit (MDA)	50
III.2.2. C-Reaktif Protein (CRP)	53
III.2.3. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	53
III.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	53
IV. BULGULAR	54
V.TARTIŞMA VE SONUÇ	62
VI. ÖZET	69
VII. SUMMARY	71
VIII. KAYNAKLAR	73
IX. ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMALAR

AHI:	Apne hipopne indeksi
CPAP:	Sürekli pozitif hava basıncı
CRP:	C Reaktif Protein
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz
hs-CRP:	Yüksek sensitiviteli c-reaktif protein
IL-8:	İnterlökin-8
MR:	Manyetik rezonans
MDA:	Malondialdehit
MCP-1:	Monosit kemoaktraktan protein
OUAS:	Obstrüktif uyku apne sendromu
PSG:	Polisomnografi
ROT:	Reaktif oksijen türleri
SSS:	Santral sinir sistemi
SAİ:	Solunumsal Arousal İndeks
SOD:	Süperoksit dismutaz
TNF:	Tümör nekroz faktör
TBARS:	Tiyobarbitürik asit
ÜSY:	Üst solunum yolu
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda toplum sağlığı açısından giderek önem kazanan obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) toplumdan topluma değişen bir prevalansa sahip olduğu bilinmektedir. OUAS'nin çevresel ve kalıtsal çok sayıda faktörden etkilendiği anlaşılmıştır¹. Öte yandan trafik kazalarının %30'u uyuya kalma nedeniyle gerçekleşmektedir. Uykuda solunum bozukluğu olan kişilerin 7 kat daha fazla trafik kazası yapma riski taşıdıkları bildirilmektedir².

OUAS; uyku sırasında üst solunum yolunun (ÜSY) sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden bir tablodur³. Son çalışmalar OUAS'ye, erişkin popülasyonda oldukça sık rastlanıldığını göstermektedir. Kuzey Amerika'da OUAS yaygınlığı, erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 olarak açıklanmıştır^{4,5}. Dünyada Diabetes Mellitus prevalansının %3 olduğu düşünülürse, uyku apne sendromunun sık görülen bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır. Epidemiyolojik verilerin Türkiye için yansımaları hesaplandığında, ülkemizde 1-1,5 milyon uyku apneli hasta olduğu tahmin edilmektedir⁶.

OUAS'de en sık rastlanan gece semptomu horlama iken, gündüz semptomu ise aşırı uykululuk halidir. Hastalığın saptanmasından sonra tedavi seçenekleri ile olayın kontrolü mümkündür. Tedavinin yapılmaması ya da aksatılması nedeniyle hipertansiyon, aritmi, ateroskleroz gibi tedavisi zor, morbiditesi ağır bir dizi sistemik ve damarsal hastalık gelişebilmektedir. Bunun yanında kardiyovasküler, pulmoner, metabolik, gastrointestinal, hematolojik sistemleri de etkileyen klinik tablolar gelişmektedir.

OUAS, kardiyovasküler sonuçları ile ciddi morbidite ve mortalite kaynağıdır. Son yıllarda en çok ilgi çeken konulardan biri de OUAS ve kardiyovasküler sonuçları arasındaki fizyopatolojik bağıntıdır. Tekrarlayan solunum olaylarının ve arousalların yol açtığı otonom sinir sistemi değişiklikleri, hipoksi ataklarının ve uyku yoksunluğunun yol açtığı sistemik inflamatuvar değişiklikler inceleme konusu olmaktadır^{7,8}.

Her üst solunum yolu (ÜSY) tıkanması ile azalan oksijen satürasyonu, ventilasyon azalmasından sonra hızla normale döner. Bu tekrarlanan oksijen satürasyon değişiklikleri kan akışının düzelmesinden sonra hipoksik dokularda zarara yol açan, tekrarlanan iskemi-reperfüzyon zararının benzeri olarak düşünülmektedir. Bu tarz zararlar reoksijenasyon sırasında moleküler ya da atomik yörüngesinde genelde yüksek oranda reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir ürün olarak tanımlanan serbest radikallerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu reaktif türlerin, nükleik asitler, lipidler ve proteinlerle etkileşim halinde olup kardiyovasküler rahatsızlıkların gelişiminde önemli bir role sahip oldukları bilinmektedir. Tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apneli hastalarda, hipoksi/reoksijenasyon olayları her uyku saatinde sıkça meydana gelmektedir⁹.

Ağır OUAS'li hastalarda artan serbest radikal düzeyi, düşük antioksidan kapasitesini göstermekte olup, oksidatif stres oluşumunun nedenidir. Oksidatif stres ya da özetle serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik, obstrüktif uyku apneli hastalarda hipoksi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkide önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stresin; lipit peroksidasyonu, enzim inaktivasyonu ve aktivasyonu, kanser, sigara, hipertansiyon, obezite, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, böbrek bozuklukları, immun sistem bozukluğu, katarakt, DNA hasarı ve yaşlanma ile

ilişkili olduğu bulunmuştur. Ciddi obstrüktif uyku apneli hastaların büyük bir oranında bu faktörlerin bir veya daha fazlası mevcuttur; bu nedenle, OUAS ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi bu değişkenlerden etkilenebilmektedir¹⁰.

İnflamasyon, zararlı etkenlerin dokuda uyardığı reaksiyondur. Hem zararlı etkeni hem de hasarlı dokuyu yok etmek veya sınırlamak amacıyla dokuların yaralanma veya yıkımına karşı gelişen lokalize savunma cevabıdır. Beş adet lokal belirti ile karakterizedir. Bunlar; yerel ısı artışı (kalor), ağrı (dolor), kızarıklık (rubor), şişlik (tumor) ve fonksiyon bozukluğudur¹¹.

OUAS'de lokal ve sistemik inflamasyon varlığı gösterilmiş olup, bunların gelişmesinde asfiksi, artmış intratorasik negatif basınç, hipoksi-reoksijenasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperkapni, asidoz, apne ve arousallara bağlı otonom sinir sistemi aktivasyonu, kardiyak aritmiler, gündüz aşırı uykululuk hali etkili olmaktadır¹².

ÜSY inflamasyonu ve sistemik inflamasyonun OUAS'de üst hava yolu daralmasında, hastalığın belirtilerinin ve kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Manyetik rezonans (MR) ile OUAS'li hastaların ÜSY'de daralmanın lateral faringeal duvarda kalınlaşma ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu şişmenin bir kısmı inflamasyona bağlı ödemdir. OUAS'de üst solunum yolu yumuşak dokusunda inflamasyonun varlığını göstermiştir¹².

Sağlıklı birey, apneli hasta ve horlayan bireylerde yapılan çalışmalarda; damar duvarında konjesyonla birlikte ödem ve genişleme varlığı saptanmıştır¹³. Horlamanın oluşturduğu travma, T lenfositler ve plazma hücreleri bağ dokusu yapımını artırmaktadır. OUAS'li hastalarda horlamanın travmasına bağlı obstrüksiyon bölgesinde nazal inflamasyon varlığı tespit edilmiştir¹⁴.

Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişki gösterilmiştir. Sistemik inflamatuvar cevabın bir parçası olarak, oksijen/nitrojen serbest radikalleri salan beyaz kan hücrelerin aktivasyonu vardır. Çalışmamızda; OUAS'de oksidatif stres ve inflamasyonun etkilerini ve birbirleri ile korelasyonlarını incelemeyi amaçladık. Oksidatif stres belirteci olarak malondialdehit (MDA) düzeyleri ve inflamasyon belirteci olarak yüksek sensitiviteli c-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ele alındı. Ayrıca; yaş, cinsiyet, obezite, sigara içimi ve alkol kullanımının parametreler üzerindeki etkileri incelendi.

II. GENEL BİLGİLER

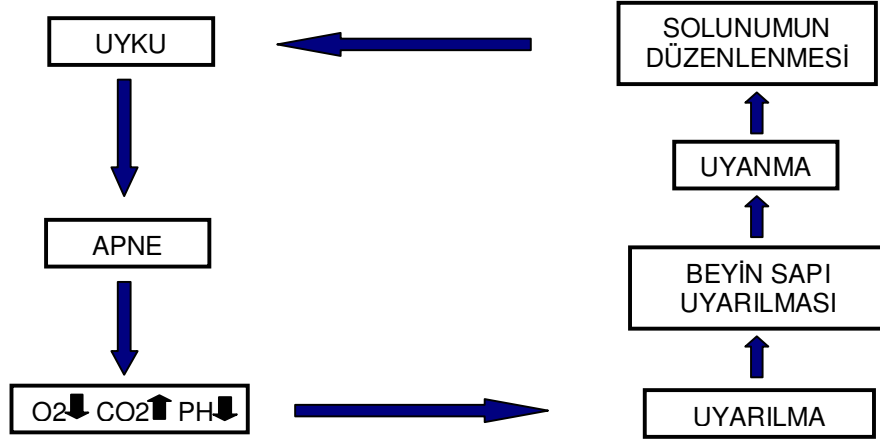
II.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) tıkanmaları ve buna bağlı kan oksijen satürasyonunda (SO_2) düşme ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır^{4,15}. Obstrüktif uyku apnesinin şiddeti, uyku sırasında meydana gelen apne ve hipopnelerin toplam sayısının toplam uyku saatine bölünmesiyle elde edilen apne hipopne indeksiyle (AHI) ölçülmektedir. Uykuda geçirilen saat başına solunum bozukluğu vakalarının sayısı arttıkça semptomların şiddeti de artmaktadır. Saatte 5'ten daha az olan apne hipopne indeksi normal, 5-15 arası hafif, 15-30 arası orta dereceli ve 30'dan daha fazla olması halinde ağır obstrüktif apne sendromu olarak kabul edilmektedir.

II.2. TERMİNOLOJİ

Apne kelime olarak ağız-burun yolunda hava akımının durmasıdır. Klinik olarak ise ağız-burun yolunda hava akımının en az on saniye süresince ve bir saat içinde en az onbeş kez ya da bir uyku süresince 35'den fazla gerçekleşmesidir.

Uykuya dalınca apne başlamakta, oksijen düzeyi düşerken CO_2 düzeyi artmakta ve pH düşmektedir. Tüm bu değişimler, organizmada uyarılmışlığın yaşanmasına, ölüme benzer bir durumun ortaya çıktığı sinyallerinin alınmasına yol açmaktadır. Beyin sapında uyarılma başlayarak santral sinir sistemine (SSS) yansımakta, uyanıklık sağlanmakta ve solunum yeniden düzenlenmektedir. Böylece döngü tamamlanmakta, yeniden uyku başlamaktadır⁶ (Şekil-1).



Şekil-1 Uyku Apne Sendromunda Solunum-Uyku İlişkisi⁶

Klasik olarak üç tip apne tanımlanmıştır; Solunum çabası sürerken ağız ve burunda hava akımının olmaması obstrüktif, solunum çabası ve hava akımının birlikte olmaması santral, başlangıçta santral olan apnenin solunum çabasının başlamasına karşın sürmesi mikst olarak adlandırılmıştır. Apnelerin %90-95'i obstrüktif tiptedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Uyku süresi boyunca ortalama olarak uykunun her saati için 5 veya daha fazla sayıda apne ya da hipopne nöbeti geçirilmesidir.

Apne

Ağız ve burun seviyesinde hava akımının 10 saniye süre ile durmasıdır.

Oksijen Desaturasyonu

Arteriyel oksijen saturasyonunun %90'ın altına düşmesidir.

Obstrüktif Apne

Havayolunun en az 10 saniye respiratuar efor ile birlikte tıkanması veya durmasıdır.

Santral Apne

Respiratuar efor olmaksızın hava akımının en az 10 saniye durmasıdır.

Mikst Apne

Genel olarak santral apne ile başlayan, fakat her iki karakterde en az 10 saniye hava akımının kesilmesidir.

Hipopne

Ağız ve burun seviyesinde hava akımının %50'den fazla azalması ya da en az 10 saniye süreyle yüzeyel solunum atağının olmasıdır.

Apne İndeksi

Uyku boyunca her bir saatte geçirilen apne nöbeti sayısıdır.

Hipopne İndeksi

Uyku boyunca her bir saatte geçirilen hipopne sayısıdır.

Arousal

Uyku sırasında daha yüzeyel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

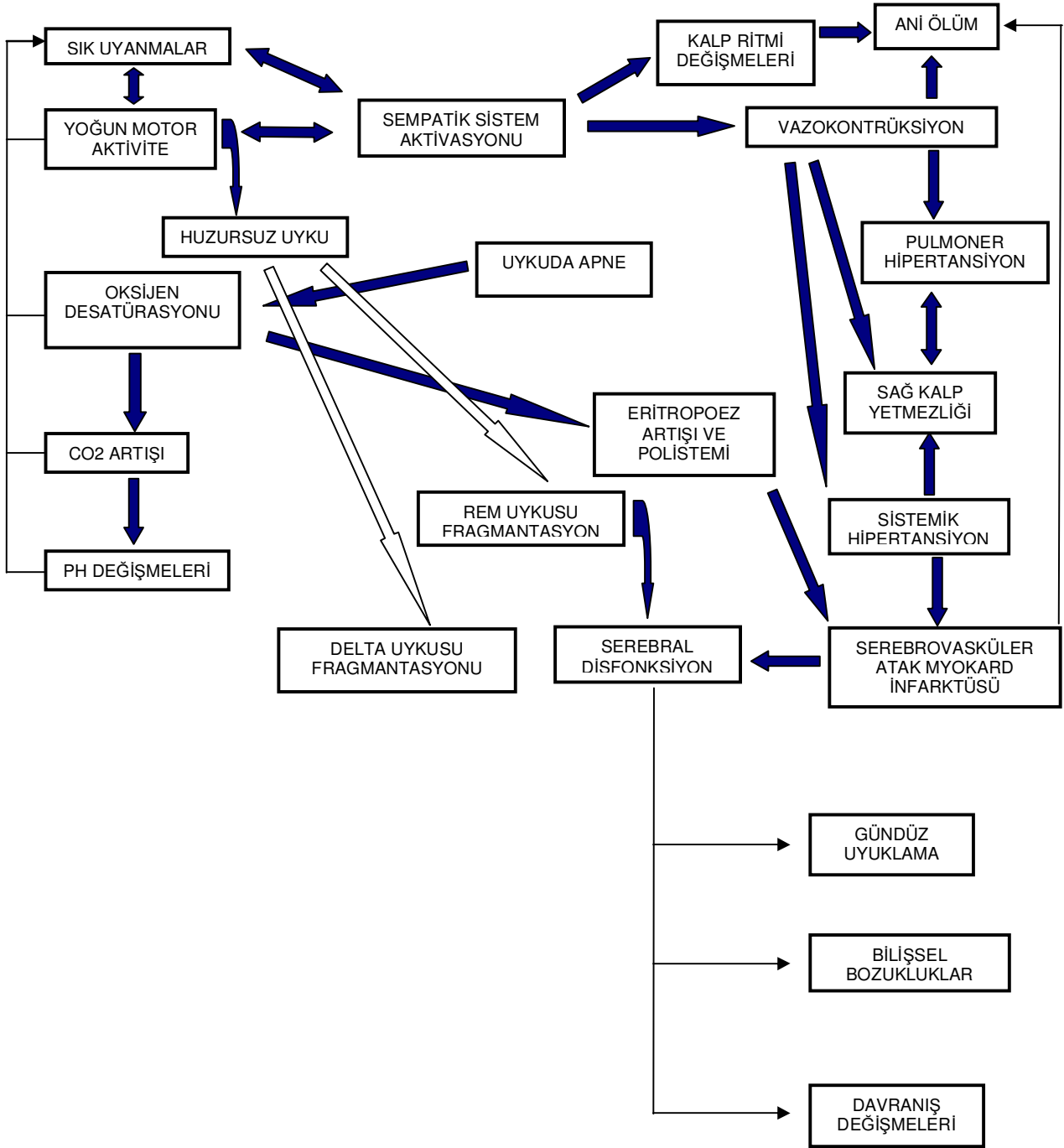
Solunumsal Arousal İndeks (SAİ)

Uyku sırasında saat başına görülen toplam arousal sayısıdır¹⁶⁻¹⁸.

II.3. FİZYOPATOLOJİ

Apne, faringeal kollapsa yatkın olanlarda üst solunum yolları kas tonüsünün azalmasıyla tetiklenen tıkanmanın sonucunda ortaya çıkmaktadır. Uykuda solunum durmasının mekanik nedenleri oldukça iyi tanımlanmaktadır. Ancak, solunum durması karşısında organizmanın göstereceği refleks tepkiler açısından bakıldığında, mekanik tıkanmanın apneye yol açışını açıklamada güçlük vardır. Tıkanma oluşunca, SSS'nin hızla solunumu düzenlemesi beklenirken, bu yapılamamaktadır. Bu nedenle, apneye yatkınlık düşünülmektedir. Bu yatkınlığın da SSS'de olabileceği düşünülmektedir. Diğer faktörler bu yatkınlığın olduğu tablolarda apnenin ortaya çıkmasına yol açmaktadır⁶.

Uyku apne sendromu fizyopatolojisi şekil 2'deki faktörlerin tümünü içeren bakış ile açıklanmaktadır. Buna göre anatomik yapıdaki kilit nokta küçük ve kollabe olmaya eğilimi olan farenksdir. Üst solunum yolu dilatör kaslarını kontrol eden, motor nöronların uyarılmasında azalma sonucu, uyku sırasında dilatör kas aktivitesinin ortadan kalktığı ileri sürülmektedir. Obstrüksiyon, üst solunum yolunda gelişmesine rağmen üst solunum yolundaki olayların aslında bir neden değil sonuç olduğu ve tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır.



Şekil 2. Uyku apnesinde fizyopatolojik değişiklikler ⁶

Bu bakış açısından beyin sapı, hipotalamus ve amygdala etkileşimi içinde düzenlenen sistemin kortikal yapılarla ilişkisinin sürekliliği ele alınabilmektedir. Kortikal girdilerin sınırlandığı, uyku gibi bilinçlilik değişimlerinde, subkortikal döngüdeki iç hata, hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu bağlamda subkortikal döngülerdeki bozuklukların uyku apnesinin de ana nedeni olduğu söylenebilir.

Apne nöbetinin oluşmasında, solunum merkezinin stabil olmamasının rolü büyüktür. Obstrüksiyon oluşmasında diyaframın rolü vardır. Diyafram ve üst solunum yolu çevresindeki solunum kaslarının uyku esnasında düzensiz kasılması, obstrüksiyonu başlatır. Apnenin sonlanması için üst solunum yolu dilatör kaslarının aktivitesi ve fizyolojik uyanıklık gereklidir¹⁹.

II.3.1.²⁰⁻²¹ ÜST SOLUNUM YOLU OBSTRÜKSİYONU OLUŞUMUNA KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER

Her apne türünde kalp yetmezliği ve hipertansiyon gelişme riski vardır. OUAS ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişkinin varlığı son çalışmalarla doğrulanmıştır. Hipertansiyon oluşmasında sempatik aktivasyon, renin angiotensin-aldosteron sistemleri, akromegali, oksidatif stres, sistemik ve vasküler inflamasyonun rolü olduğu ve bunların hepsinin OUAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Apne sırasında kandaki oksijenin ani düşmeleri kan basıncının artmasına, kalp ve damar sisteminin zorlanmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda da beyin kanamasına bağlı felç ve kalp yetmezliği gelişme riski artmaktadır. Kalp hastalığı olan kişilerde uyku apnesinin neden olduğu oksijen düşüşleri kalp krizine bağlı uykuda ani ölüm riskini artırmaktadır.

Tablo 1. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler.

GENEL FAKTÖRLER	Cinsiyet Yaş Obezite Horlama İlaçlar Genetik
ANATOMİK FAKTÖRLER	Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı
MEKANİK FAKTÖRLER	Hava yolu çap ve şekli Supin pozisyonu ÜSY hassasiyeti ÜSY kompliansı
NÖROMÜSKÜLER FAKTÖRLER	ÜSY dilatör kasları Dilatör kas/ diyafragma ilişkisi ÜSY refleksleri
SANTRAL FAKTÖRLER	Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum Arousal Sitokinler

II.3.1.1. Genel Faktörler

Cinsiyet: Erkeklerde ÜSY hassasiyeti kadınlardan fazla olup, daha kolay OUAS gelişmesine neden olmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni androjenik yağ dağılımının santral niteliği olup boyun çevresinde yoğunlaşması olarak gösterilmektedir.

Yaş: Yaş artışı ile ÜSY hassasiyeti artar, dilatör kas tonusu azalır, ayrıca vücut yağ dağılımının da değişmesiyle OUAS riski artar. En yüksek prevalans 40-65 yaş grubundadır.

Obezite: Genel obeziteden ziyade farengeal yağ yastıkçıklarında aşırı yağ birikimi görülmektedir. Bu da ÜSY açıklığını etkiler. Uyku apnesi saptananların %70'inde obezite bulunmuştur. Günümüzde obezite-uyku apne sendromu ilişkisinin iki yönlü olduğu düşünülmektedir. Obezite, bir başına apneye yol açabilecek bir faktördür. Öte yandan uyku apne sendromu olgularında gelişen metabolik değişmeler, giderek obeziteye yol açabilmektedir²⁰.

Horlama: Uyku sırasında üst solunum yolunun daralmasına bağlı gelişen türbülant akımın farenks boyunca iletilmesi ile oluşan sestir. Horlamaya bağlı yumuşak damaktaki vibrasyon hasarı hava yolu çapında değişikliklere yol açmaktadır.

İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaç kullanımı ÜSY dilatör kas aktivitesini bozmaktadır.

Genetik: Aynı ailenin fertleri arasında ve çok sayıda konjenital hastalıkla birlikte bulunabilmektedir^{20,21}.

II.3.1.2. Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar: Üst havayolu genişliğini azaltan tüm faktörler OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognati) bu faktörler arasındadır.

Boyun Çapı: Artmış boyun çapı OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Üst solunum yolu görüntüleme yöntemleri ile OUAS'de üst solunum yolunu çevreleyen dokuların total yağ hacminin normale göre arttığı saptanmıştır. Bu da OUAS patogenezinde boyunda yağ birikiminin önemini vurgulamaktadır.

Baş ve Boyun Pozisyonu: Özellikle obezlerde boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırmaktadır. Sefalometrik çalışmalarla başın çeşitli pozisyonlarının retroglossal alanı ve hyoid pozisyonu etkilediği gösterilmiştir. Başın fleksiyonu kollaps eğilimini artırmaktadır. Bu pozisyonların etkisi genel vücut pozisyonundan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Ağız açıklığı da farenksin ventral yüzündeki dilatör kasların dorsale doğru hareket etmesine neden olarak bu kasların kasılmasına ve etkinliklerinin artmasına yol açmaktadır.

Nazal Obstrüksiyon: OUAS'li hastalarda nazal rezistans artmaktadır. Bu artış ağız solunumun tercih edilmesine neden olarak nazal pulmoner refleksi tetiklemekte, periferik pulmoner rezistans artmakta ve alveoler hipoventilasyon meydana gelmektedir^{20,21}.

II.3.1.3. Mekanik Faktörler

Havayolu Çapı ve Şekli: Faregeal havayolunun en dar yeri olan retropalatal bölge, OUAS'li hastalarda görülen obstrüksiyonun esas yeri olarak bilinmektedir. Normal bireylerde bu bölgenin lateral çapı daha genişken OUAS'li hastalarda antero-posterior çap daha geniştir ve bu durumun apnelerin oluşmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Yatış pozisyonu: Gerek normal bireylerde gerekse OUAS'li hastalarda yatar pozisyonda ÜSY kesitinde azalma olmaktadır. Buna neden özellikle yer çekiminin etkisidir.

ÜSY Rezistansı: Normal bireylerde de uykuya geçişte ÜSY rezistansı 2-3 kat artmaktadır. Bu durum özellikle nasal konjesyonun artışına ve ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalmaya bağlıdır.

ÜSY Kompliansı: Nasal girişten epiglota kadar olan ÜSY kemik destek dokudan mahrumdur. Bu nedenle faregeal kas tonüsü, havayolu mukoza ödemi, vasküler konjesyon, mukozal adeziv etkiler gibi nedenlerle kapanabilmektedir²⁰⁻²¹.

II.3.1.4. Nöromüsküler Faktörler

ÜSY Dilatör Kasları: ÜSY kemik yapıdan yoksun olması nedeniyle genioglossus kası başta olmak üzere 24 tane kasın dilatör aktivitesi sayesinde açık kalmaktadır. Bu kasların anatomik bozukluğu veya yeterince görev yapamaması durumunda ÜSY kapanmaktadır²⁰⁻²¹.

Dilatör Kas/Diyafram İlişkisi: Normalde ÜSY dilatör kas aktivitesi diyaframdan önce başlamakta, böylece diyaframın ÜSY kollabe edici etkisi önlenmektedir. Uykuda ise ÜSY dilatör kas aktivitesi azalırken diyafram kas aktivitesinde değişiklik olmamaktadır.

ÜSY Refleksleri

ÜSY basınç ve akıma duyarlı refleksler nazal ve faringeal mukozadadır. Bu refleksler inspratuvar kas aktivitesini artırmak için çalışmaktadır. OUAS'li hastalarda bu refleksler bozulmuştur.

II.3.1.5. Santral Faktörler

Hipokapnik Apneik Eşik: Normalde uyku sırasında solunumun otonomik olarak verdiği cevaplarda azalma olmaktadır. Hipoksemi sonucu durumu düzeltmek için organizma hiperventilasyon ile cevap vermekte ve bu da hipokapniye neden olmaktadır. Uyanırken pCO_2 20 mmHg'ye kadar düşse bile apne görülmezken, uykuda bu eşik daha yukarılara çıkmakta ve 38 mmHg basınçta dahi apne gelişebilmektedir.

Periyodik Solunum: Uykuda meydana gelen hipoksemi ve hiperkapniye cevap olarak organizma hiperventilasyon yapmaktadır. Bu durum organizmanın korunma mekanizmasıdır.

Arousal: Bu da organizmanın bir korunma mekanizmasıdır, çünkü apnenin sonlandırılmasında arousal gelişimi önemli rol oynamaktadır.

Sitokinler: Bazı sitokinlerin uyku evrelerine ve OUAS gelişimine katkıda bulunduklarına dair çalışmalar henüz araştırma safhasındadır^{20,21}.

II.4. KLİNİK TANI

Obstrüktif uyku apne sendromunun en erken ve sık görülen semptomu horlamadır. Obstrüktif uyku apne sendromunun karakteristik semptomlarından bir diğeri ise gündüz uyuklamalarıdır. Bu hastalarda entellektüel fonksiyonlar bozulmaktadır. Araç kullanırken uyuya kalma trafik kazalarının da sebepleri arasında yer almaktadır. Uyku apnesi olanlar sağlıklı bir uyku uyuyamamakta, yeterli oksijen alamamakta, sinirli, isteksiz ve yorgun uyanmaktadırlar. Tablo 2’de OUAS için klinik tanı kriterleri verilmektedir.

Tablo 2. Klinik tanı kriterleri.

Gündüz uyuklama	Sabah baş ağrıları
Şiddetli horlama	Karar verme yeteneğinde azalma
Solunum güçlüğü ile uyanma	Çevreye uyum güçlüğü
Ağız kuruluğu ve boğaz ağrısı ile uyanma	Uykuda boğulma hissi
Libido azalması, empotans	Uyku sırasında solunum duraklamasının başkaları tarafından gözlenmesi

Uyku laboratuvarlarında yapılan testlerle tanısı konabilen bu rahatsızlık en çok orta yaş üzeri erkeklerde, aşırı kilolu olanlarda, alkol ve sigara kullananlarda görülmektedir. Çocuklarda sıklıkla, bademcik ve geniz eti büyümesi ve burun tıkanıklığı sebebi ile görülmektedir.

Bu semptomların bulunması obstrüktif uyku apnesinin tanısını koymakta büyük yol gösterici olmakla birlikte, kesin tanı ancak polisomnografik inceleme ile olmaktadır.

Fizik muayenede; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, oral havayolundaki artmış katlantılar gözlenmektedir. Olguların %30-50’sinde sistemik hipertansiyon vardır. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik pulmonal bulgular saptanabilmektedir^{22,23}.

II.4.1. RADYOLOJİK TANI

Sefalometri: Kemik ve yumuşak doku sınırlarının değerlendirildiği, baş ve boyunun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür. OUAS etiolojisinde önemli yeri olan birçok kraniofasial ve üst solunum yolu yumuşak doku anatomisine ait anormallikler sefalometri ile saptanabilmektedir. Hyoid, mandibula, dil, yumuşak damak ve yüz anomalileri OUAS'li olguların belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Akustik Refleksiyon: ÜSY'ye gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkân sağlayan noninvaziv bir tekniktir²⁴.

Bilgisayarlı Tomografi: Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında, üstün kemik ve yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde ayrıntılı bilgiler sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Rutinde kullanılmaz²⁵.

Manyetik Rezonans (MR): MR üst solunum yolunun ve adipoz doku dâhil tüm yumuşak dokuların supin pozisyonda aksiyal, sagittal, koronal kesitsel alan ve hacimlerini mükemmel şekilde gösterir. Radyasyon maruziyeti olmadan uygulandığı için uyanıkken ve uykuda ayrı ayrı dinamik inceleme rahatlıkla yapılabilir. Pahalı olması, uzun süre gerektirmesi ve gürültülü çalışması ise dezavantajdır²⁶.

II.4.2. ENDOSKOPIK TANI

Nasofarengolarengoskopi: OUAS'li olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nin değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. Bu yolla kollabsın derecesi belirlenmekte ve uygulanacak cerrahi tedaviye rehber teşkil edebilmektedir²⁷.

II.4.3. POLİSOMNOGRAFIK TANI

İnsanlık tarihi kadar eski olan OUAS'nin ve seksene yakın uyku hastalığının birbirinden ayırt edilmesinde çok önemli yeri olan polisomnografi (PSG), ilk kez 1965 yılında Gastaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. OUAS'nin tanımı ise 1976 yılında Guilleminault ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. OUAS tanısı için "altın standart" tanı yöntemi hastanın gece yakınmalarının objektif hale getirilmesini sağlamaktadır²⁸.

OUAS'de karakteristik PSG bulguları ise; Yüzeyel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM periyodunda azalma gözlenmektedir. Sık tekrarlayan apnelerin %80'den fazlası obstrüktif tiptedir. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenmektedir. REM uykusu, apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır. Apne sırasında paradoksal göğüs ve karın hareketleri görülmesi tipiktir. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlamakta ve apnenin son döneminde hızlanarak, aritmiler görülebilmektedir. Solunum sesi kaydında sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulmaktadır. Serebral kan akımı apne esnasında belirgin şekilde azalmaktadır^{29,30}.

Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda uygulanacak sürekli hava yolu basıncı titrasyon testi için PSG gereklidir. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için de takip PSG'leri rutin olarak uygulanmalıdır. Sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisindeki hastaların taşıt kullanırken, mesleğini uygularken ve daha birçok aktivitede performansı artmakta, hafıza, dikkat, plan yapma yeteneği gibi bilişsel fonksiyonları düzelmektedir. Sabah baş ağrıları ve yorgunluk hissi kaybolmaktadır.

OUAS tanısı için PSG'de kullanılması gereken standart parametreler şunlardır²⁹:

- 1) Elektroensefalografi (EEG)
- 2) Elektrokülografi (EOG)
- 3) Elektromyografi (EMG - submentalis)
- 4) Oro-nasal hava akımı (Flow-meter)
- 5) Torako-abdominal hareketler
- 6) Oksijen satürasyonu
- 7) Elektrokardiyografi (EKG)
- 8) Elektromyografi (EMG-tibialis)
- 9) Vücut pozisyonu
- 10) Trakeal mikrofon

II.4.4. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

OUAS'li hastalarda tanıyı desteklemeleri, komplikasyonları saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok tetkike ihtiyaç duyulabilmektedir. Söz konusu uyku apne olgularında ÜSY organik defektlerine bağlı olarak akım-volüm halkasında inspiratuar akım kısıtlaması ve testere dişi paternine rastlanmaktadır. Uyku apne sendromunun en önemli laboratuvar tetkikleri uykuda yapılmaktadır.

Tanı yöntemlerinden bazıları tablo 3'de verilmektedir.

Tablo 3. Laboratuvar tanı yöntemleri.

Kan tetkikleri	Arteriyel kan gazları, kan basıncı
İdrar tetkikleri	EKG, EKO
Akciğer grafisi	Multipl uyku latansı testi (MSLT)
Solunum fonksiyon testleri (SFT)	Uyanıklığın korunması testi (MWT)

Akciğer grafisi OUAS'ye eşlik eden bazı akciğer hastalıklarının (KOA, interstisyel akciğer hastalıkları vs.) veya komplikasyonlarının saptanmasında yararlı olabilmektedir.

Uyku apne sendromu tedavi edilmediğinde, hastalığın ağırlığı ile paralel olarak ortaya çıkan sonuçlardan bir tanesi hipertansiyondur. Esansiyel hipertansiyon tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %50'sinde uyku apnesi, uyku apnesi sendromu tanısı konulanların yaklaşık %50'sinde hipertansiyon saptanmıştır. Hipertansiyonu olanların dört yıl izlenmesi neticesinde, apnenin şiddetine paralel değişimler olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, uyku apne sendromu ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin varlığını doğrulamaktadır. OUAS'li olguların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon saptanmıştır. İdiopatik

hipertansiyon tanısı konanların ise yaklaşık %30'unun OUAS'li olduğu saptanmıştır.

Gündüz aşırı uyku halinin objektif olarak ortaya konmasını ve derecesini tesbit etmeye yarayan en değerli tanı yöntemi ise “Multipl uyku latansı testi”dir. Ayrıca OUAS'nin aynı semptomu neden olan diğer bazı hastalıklardan ayırımını da sağlamaktadır²⁸.

II.5. SERBEST RADİKALLER

Reaktif oksijen türleri terimi genellikle, reaktif olan veya kolayca reaktif moleküllere dönüşebilen, moleküler oksijen türevi maddeler için kullanılmaktadır. Organizmada çeşitli nedenlerle kontrolsüzce oluşan reaktif oksijen türleri nükleik asit, protein, enzim ve lipid gibi biyomolekülleri okside ederek; genetik bilgiyi değiştirmekte, proteinleri denatüre etmekte, enzimleri inaktive etmekte, metabolizmayı etkilemekte, biyomembranların yapısını bozmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu oksidan-antioksidan dengesindeki bozukluğa bağlı olarak in vivo oksidasyona yani oksidatif strese neden olmaktadır.

Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} ve Mo^{5+} gibi geçiş metalleri ortaklanmamış elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, fakat serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya nötral olabilirler.

Organizmada geçiş metallerini (Fe^{2+} ve Cu^{+} gibi metaller) içeren enzimler vasıtasıyla moleküler oksijene tek elektronların transferi suretiyle oksidasyon reaksiyonları meydana gelmektedir. Moleküler oksijen, yüksek derecede reaktif oksijen türlerini (ROT) oluşturma eğilimi göstermektedir³¹⁻³⁴.

II.5.1. REAKTİF OKSİJEN VE NİTROJEN TÜRLERİ

Aerobik canlılarda oksijenin yer aldığı pek çok biyokimyasal tepkime ve çevreden kaynaklanan kimyasal ve fiziksel etkenlerin yanı sıra; hiperoksi, inflamasyon gibi durumlarla, organizmanın iyonize radyasyona, oksitleyici özellik taşıyan ajanlara (örneğin; paraquat), antineoplastik ajanlara ve ksenobiyotiklere maruz kalması sonucu reaktif nitrojen türleri (RNT) ve reaktif nitrojen türlerinden (RNT) türeyen serbest radikaller meydana gelmektedir. Reaktif oksijen türleri süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($OH^{\cdot}$), alkoksil ($RO^{\cdot}$), peroksil ($ROO^{\cdot}$) ve hidroperoksil ($ROOH^{\cdot}$) gibi oksijen merkezli serbest radikallerdir. Diğer ROT (örneğin hidrojen peroksit ve lipid peroksit) hücredeki serbest veya proteine bağlı taşıyıcı metaller tarafından serbest radikallere dönüştürülebilmektedir. Reaktif nitrojen türleri nitrik oksit ($NO^{\cdot}$), nitrojen dioksit ($NO_2^{\cdot}$) gibi serbest radikaller ve güçlü oksidan peroksinitrit ($ONOO^-$)^{35,36}.

II.5.2. HÜCREDE SERBEST RADİKAL KAYNAKLARI

Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluşabilmektedir. Bazen bu serbest radikaller enzimlerin aktif yerinden sızmakta, moleküler oksijenle etkileşmekte ve sonuçta serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır.

— Hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirinden sızıntıdır. Mitokondri iç zarında yerleşmiş oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenleri büyük oranda indirgendiği zaman mitokondriyal süperoksit radikal üretimi artmaktadır.

— Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda serbest radikal üretimi, membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanmaktadır.

— Birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında da serbest radikaller ortaya çıkmaktadır.

— Hayvan hücrelerinde askorbik asit, tiyoller, adrenalin ve flavin koenzimleri gibi bazı bileşiklerin otooksidasyonu da süperoksit radikalının bir başka kaynağıdır.

— Araşidonik asit metabolizması da reaktif oksijen metabolitlerinin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonuna ve plazma membranından araşidonik asidin serbestleşmesine yol açmaktadır. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu da çeşitli serbest radikaller meydana gelmektedir. Araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikal üretimine "enzimatik lipid peroksidasyonu" denir.

— Özellikle demir ve bakır olmak üzere geçiş metalleri, fizyolojik şartlarda elektron alış verişi şeklinde gerçekleşen oksidoredüksiyon reaksiyonlarında görev almaktadır. Geçiş metalleri lipid peroksidasyonunu başlatmaktan çok, sentezlenmiş olan lipid hidroperoksitlerin (LOOH) parçalanmasını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarının katalize edilmesini sağlamaktadır. Böylece daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirmektedirler.

— Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofillerde fagositik solunumsal patlama sırasında da çeşitli serbest radikaller oluşmaktadır.

— Bazı yabancı toksik maddeler hücrede serbest radikal üretimini artırmaktadır. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretmekte ya da serbest radikallerin ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidan aktiviteyi düşürmektedirler. Bu tip maddeler dört grupta toplanabilir:

a. Toksinin kendisi serbest radikaldir. Örneğin; kirli havanın koyu rengini veren azot dioksit gazı böyle bir maddedir.

b. Toksin, serbest radikale metabolize olur. Örneğin; kuru temizlemede kullanılan karbon tetraklorür (CCl_4), karaciğerde sitokrom p450 tarafından triklorometil serbest radikale dönüştürülmektedir. Triklorometil serbest radikali de moleküler oksijenle etkileşerek peroksi serbest radikali oluşturmaktadır.

c. Toksinin metabolizması sonucu serbest radikal meydana gelmektedir. Örneğin; karaciğerde biriken paraquat serbest radikale indirgendikten sonra tekrar yükseltgenerek rejenere edilirken oksijen indirgenmekte ve böylece bol miktarda süperoksit radikali üretilmektedir.

d. Toksin antioksidan aktiviteyi düşürür. Örneğin; antioksidan aktivitede önemli yeri olan glutatyon ile reaksiyona girerek glutatyonun miktarını azaltır

37-39

II.5.3. SERBEST RADİKALLERİN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Reaktif oksijen ve nitrojen türleri genel olarak;

—Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozmakta,

—Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirmekte,

—DNA'yı tahrip etmekte,

—Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozmakta,

—Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive etmekte,

—Hücrenin potasyum kaybını artırmakta,

—Trombosit agregasyonunu artırmakta,

—Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırmakta,

—Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkmaktadırlar.

Reaktif oksijen türlerinin oluşumu inflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon ve azot dioksit, kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artmaktadır. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki etmektedir. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali stoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır. Membranlarda lipid peroksidasyonu meydana gelmesi sonucu membran permeabilitesi artmaktadır.

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Başta damar sertliği ve kalp hastalıkları olmak üzere amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, şeker hastalığı, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon, pankreatitis ve romatoid artrit gibi durumlarda serbest oksijen radikalleri hücre hasarına neden olmaktadır. Oksijenden mahrum kalan dokular; hastalığın gelişmesini hızlandıran ve kişilerin kalp krizi geçirme riskini arttıran serbest radikal etkisi göstermektedir³⁷⁻⁴⁰.

Organizmada çeşitli nedenlerle kontrolsüzce oluşan ROT nükleik asit, protein, enzim ve lipid gibi biyomolekülleri okside ederek; genetik bilgiyi değiştirmekte, proteinleri denatüre etmekte, enzimleri inaktive etmekte, metabolizmayı etkilemekte, biyomembranların yapısını bozmaktadır. ROT

oluşumu böylece oksidan-antioksidan dengesindeki bozukluğa bağlı olarak oksidatif strese neden olmaktadır. Bir başka deyişle prooksidanlarla (reaktif oksijen türleri) organizmanın savunma sistemleri (antioksidanlar) arasında geri dönüşümsüz hücre hasarının oluşum ve sonuçları lehine dengesizlik gelişmektedir. Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif strese karşı antioksidan savunmada bir artış olmaktadır. Savunma mekanizmaları çeşitli etkenlere bağlı olarak başarılı olabilmekte ancak bazı durumlarda yetersiz kalmaktadır. Serbest radikaller ve diğer reaktif türler dolayısıyla oksidatif stres, organizmada kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, renal yetmezlik, iskemik hasarlar, kanser, diyabet, romatoid artrit, hemorajik şok, kistik fibrozis, AIDS, immün sistemin çökmesi, beyin disfonksiyonu, katarakt gibi pek çok dejeneratif hastalık, zehirlenme ve yaşlanma gibi olaylarda önemli rol oynamaktadır³¹⁻³⁴.

II.5.4. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri ve lipid peroksit radikallerinin oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri poliansatüre yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliği kazanmasıyla başlamaktadır. Lipid radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğramaktadır.

Lipid radikallerinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikalleri oluşmaktadır. Lipid peroksit radikalleri, diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni radikallerin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipidperoksitlerine (LOOH) dönüşmekte ve olay kendi kendini katalizleyerek devam etmektedir. Lipid peroksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşturmaktadır. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilmekte ya da başlangıçtaki etki alanlarından difüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yaymaktadırlar³⁷⁻³⁹. Lipid peroksidasyon reaksiyonlarının sonunda MDA, 4-OH nonenal, konjuge yağ asitleri, etan ve pentan oluşmaktadır. Direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak ürettiği reaktif aldehitlerle diğer hücre bileşenlerine zarar vermektedir⁴¹⁻⁴⁵.

Malondialdehit (MDA): Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelmektedir. Malondialdehit kanda ve idrarda ortaya çıkmakta, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılmaktadır. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur.

Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenmesi aminoasit dizilimine bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenmektedir. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşmaktadır³⁷⁻³⁹.

Birçok protein bakır ve demir iyonlarını bağlamakta, böylece H_2O_2 ve sonrasında üretilen $OH^\bullet$ ataklarına karşı hedef haline gelmektedir. $OH^\bullet$ proteinin metal iyonu bağlı bölgesinde oluşmakta ve o bölgeyi hasara uğratmaktadır. Bakır iyonları plazma albüminine bağlanmakta, H_2O_2 ile reaksiyona girmekte ve $OH^\bullet$ oluşturarak albümine hasar vermektedir. Ancak albümin karaciğerde hızla değiştirilmekte ve hasarın boyutu sınırlı kalmaktadır⁴⁶. Tirozin ve fenilalanin özellikle serbest radikal ataklarına uygun aminoasitlerdir⁴⁷.

Protein oksidasyonu fenilalaninin o-tirozine doğru ilerleyen aromatik hidroksilasyonun belirlenmesiyle güvenilir olarak gösterilmiştir. o-tirozin aynı zamanda hidroksil radikal atağının bir parametresidir⁴⁸.

Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açmaktadır. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girmekte ve değişikliklere yol açmaktadır. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hatta hücre ölümüne yol açabilmektedir^{38,39}.

II.6. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktiren maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir^{38,39}.

Bütün serbest radikal üretimlerine karşı korunmak imkansız olmaktadır. Bu nedenle aerobik organizmalar birçok antioksidan savunma sistemi geliştirmektedir^{45,49}.

Antioksidan savunmalar genellikle güçlü doku hasarlarından korunmak için yeterli olmaktadır. Bununla birlikte antioksidan savunma aşırı serbest radikal üretimine karşı dengesini koruyamadığında oksidatif stres oluşmaktadır. Antioksidanlar, hedef moleküle verilen oksidatif hasarı geciktiren veya inhibe eden maddeler olarak tanımlanmaktadır. Canlı organizmalarda bulunan bütün makromoleküller (lipidler, proteinler, nükleik asitler ve karbohidratlar) oksidatif hasarın potansiyel hedefi olmaktadır.

Antioksidanlar hedef molekülü korumak için şu yolları kullanmaktadır:

- 1) Protein katalizörler (enzimler) kullanarak veya direkt kimyasal reaksiyonla (antioksidanın harcanacağı yönde ilerleyen reaksiyon) oksijen türevi serbest radikalleri temizlemek,
- 2) Oksijen türevi serbest radikallerin üretimini en aza indirmek,
- 3) Zayıf olan reaktif türleri ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 gibi) daha tehlikeli bir türe ($OH^{\cdot}$ gibi) dönüştürmek için gerekli olan metal iyonlarını bağlamak,
- 4) Hedef moleküldeki hasarı tamir etmek,
- 5) Ağır hasarlı hedef molekülü yıkmak ve yenileriyle değiştirmek³⁹.

Hücreler oksijen radikallerini üretmek veya bertaraf etmek arasındaki dengeyi kontrol etmek için antioksidan sistemi kullanmaktadır. Hücrelerdeki antioksidan savunmanın ilk basamağı enzimlerce sağlanmaktadır.⁵⁰ Antioksidan enzimler; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon S-transferaz (GST) dir. Non-enzimatik antioksidanlar; GSH, vitamin A, C ve E, β -karoten, ürik asittir.

Farklı çalışmalarda antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere sınıflandırılabilirdiği gibi endojen ve eksojen olmak üzere de sınıflandırılmaktadır

II.6.1. Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır.

Enzim olan endojen antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz.

Enzim olmayan endojen antioksidanlar: Melatonin, seruloplazmin, ferritin, bilirubin, sistein, ürik asit, albümin⁴⁹.

II.6.2. Eksojen Antioksidanlar

Vitamin eksojen antioksidanlar: Vitamin E (α -Tokoferol), β -karoten, vitamin C (askorbik asit), vitamin A (retinol)⁵¹.

II.7. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU-OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

Aerobik ortamda yaşayan canlı organizmalar gerek normal gerekse anormal metabolizmanın bir sonucu olarak devamlı serbest radikallere (reaktif oksijen yada nitrojen türlerine) maruz kalmaktadır. İnsanlar tarafından tüketilen oksijenin %2'sinin bu türleri oluşturmada kullanıldığı tahmin edilmektedir. Bu normal metabolizmanın bir parçasıdır, örneğin mitokondri (oksidatif fosforilasyon), lökositler (oksidatif patlama), peroksizomlar (yağ asitlerinin yıkılımı) ve sitokrom p450 sistemi (karma fonksiyonlu oksidasyon sistemi) devamlı olarak serbest radikal salmaktadır.

Normal fizyolojik şartlar altında, endojen oksidanlar ile antioksidanlar arasında süregelen bir denge vardır ve vücut normal olarak dokuların katabolize edebileceğinden daha fazla serbest radikal üretmemektedir. Bir dengesizlik oluştuğunda (aşırı oksidan oluşumu ya da antioksidanların azalması gibi) oksidatif stres olarak adlandırılan anormal durum ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres varlığında, in vivo oluşan serbest radikaller lipidler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde oksidatif hasara neden olabilmektedir.

Başlangıçta OUAS'de serbest radikallerin potansiyel rolüyle ilgili hipotezler hem hipoksik durumlarda serbest radikallerin artan düzeylerine hem de aterosklerotik süreçle serbest radikal ilişkisine dayandırılmıştır. Son yıllarda ise OUAS ve serbest radikaller arasındaki ilişki deneysel verilerle desteklenmektedir. OUAS'de serbest radikaller, mitokondri, inflamatuvar lökositler, kardiyak dokular ve vasküler hücreler (hipoksi/reoksijenasyona bağlı), glukoz ve homosistein gibi küçük moleküllerin oksidasyonu ya da ksantin oksidaz (KsO), siklooksijenaz, lipoksijenaz, nitrik oksit sentaz (NOS) ve Hem oksijenaz gibi enzim sistemleri tarafından oluşturulmaktadır.

OUAS'de hava yolu tıkanmasını genellikle arteriyel oksijen satürasyonunun belirgin oranda azalması takip etmekte; bu da ventilasyon azalmasından sonra hızla normale dönmektedir. Bu tekrarlanan oksijen satürasyon değişiklikleri kan akışının düzelmesinden sonra hipoksik dokularda zarara yol açan tekrarlanan iskemi–reperfüzyon zararının benzeri olarak düşünülebilmektedir. Bu tür zararlar genelde reoksijenasyon sırasında ROT'un üremesine neden olmaktadır.

Tedavi edilmemiş OUAS rahatsızlığı olan hastalarda, hipoksi/reoksijenasyon olayları her uyku saatinde sıkça meydana gelmekte ve birkaç on yıllık süre boyunca her gece oluşabilmektedir; bu nedenle kümülatif oksidatif stres kardiyovasküler komplikasyonların başlangıcında rol oynayabilmektedir⁹.

Hipoksiye cevapta, ATP'nin aerobik oluşumu da bozulmakta ve ADP, AMP, hipoksantin ve ürik asit gibi yıkılım ürünleri birikmektedir. Aynı zamanda, hipoksiye bağlı dolaşımdaki ksantin oksidaz; proteazlar ve Ca^{2+} nın etkisi ile aktive olmaktadır. Reoksijenasyon süresi boyunca, yeni aktive olmuş KsO, serbest radikaller ve oksidanlar (süperoksit radikali, hidrojen peroksit vb) oluşturmak üzere hipoksantin ve oksijeni kullanmaktadır. OUAS'de tekrarlayan hipoksi reoksijenasyon epizodları esnasında, hasarlı dokulardan Fe^{2+} ve Cu^+ gibi geçiş metal iyonları salınmakta ve böylece hidroksil radikali gibi güçlü serbest radikallerin oluşumu artmaktadır. Serbest radikaller organizmada çeşitli makromoleküllere (lipid, DNA, protein vb.) zarar vermektedir.

Hipoksi kaynaklı serbest radikallerin oluşumu, ardından gelişen oksidatif stres ve hiperkapninin lokal, nöral refleks mekanizmalarıyla işleyen farklı kardiyovasküler etkileri neticesinde endotel fonksiyon kaybı meydana gelmektedir. Endotel fonksiyon kaybı da ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Apneli hastalarda oksidatif stres, herhangi bir kardiyovasküler hastalık olmaksızın, subklinik ateroskleroza neden olmaktadır. Bu da kardiyovasküler morbiditeyi artırmaktadır.

Ayrıca hipoksi koşullarının antioksidan savunmanın önemli bir hattını teşkil eden hücrel indirgeyicileri geçici olarak tüketmesi sonucunda hipoksi/reoksijenasyonun oksidatif stresi genişletmiş olabileceği düşünülebilmektedir.

Hipoksi fazında, hücreler kendilerini daha az oksijenli bir ortama adapte edebilmektedir; ancak reoksijenasyon fazı hücrelerde oksijen miktarının birden artmasına neden olmaktadır. Bu reoksijenasyon fazının ROT'ların üretilmesine ve oksidatif stresin artmasına neden olduğu düşünülmektedir¹⁰. Ciddi OUAS'li hastalarda antioksidan kapasitesi düşüktür. Bunun muhtemel açıklaması hipoksi koşulları altında mikrosomal radikal üretiminin en yüksek düzeyde olmasıdır. Hipoksi koşulları ayrıca antioksidan savunmanın ana hattını oluşturan hücrel indirgeyicilerin geçici olarak tükenmesine neden olabilir. Antioksidan kapasite durumu OUAS hastaları arasındaki kardiyovasküler morbiditenin patogeneğinde yer alan oksidatif stresin belirteci olarak kullanılabilir. Sonuç olarak, serumdaki indirgenmiş antioksidan kapasitesi aşırı oksidatif stresin bir göstergesidir. Şiddetli OUAS hastalarında antioksidan kapasitesi düşüktür. Böylece, oksidatif stres ile antioksidan seviyesi arasındaki dengesizlik OUAS hastalarında hipoksi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkide önemli bir rol oynayabilir. Çalışmalar OUAS'de oksidatif stresin arttığını destekleyen kanıtlar sunmaktadır. OUAS'de ROT ve plazma lipid peroksidleri artışı gözlenmektedir. Tüm bu çalışmalar OUAS ve oksidatif stres arasında belirgin bir ilişki varlığına işaret etmekte, ayrıca oksidatif stresin ciddi olmayan OUAS hastalarından çok, ciddi OUAS hastalarında daha yüksek olduğunu göstermektedir. Oksidatif stresteki azalma devamlı pozitif solunum yolu basıncı tedavisi ile görülmektedir¹⁰.

OUAS'de oksidatif stresin arttığını destekleyen çalışmalarda, ROT üretiminin hipoksi sırasında mitokondrial azalma nedeniyle arttığı öne sürülmektedir. OUAS hastalarında artan ROT üretimi, özellikle süperoksit, hipoksiye veya sitokine maruz kalan lökositlerden dolayı da olabilmektedir. OUAS hastalarında bu lökositlere bağlı yüksek IL-8 düzeyleri görülmektedir^{52,53}.

II.8. İNFLAMASYON VE OLUŞUMU

İnflamasyon lokalize lökosit akümülyasyonu şeklinde tanımlansa da, gerçekte çeşitli endojen ve ekzojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu savunma reaksiyonudur. Vasküler sistem olmazsa inflamatuvar cevap da gelişmez, çünkü lökositler ve plazma proteinleri zedelenen bölgeye damar yolu ile taşınarak çeşitli antijen ve mikroorganizmaları vücuttan elimine etmeye çalışmaktadır. Yani inflamasyonda kan damarları, reaksiyonun merkezini oluşturmaktadır. Savunma amaçlı ortaya çıkan reaksiyonlar zincirinde zedeleyici ajan ortadan kaldırılırken dokuda hafiften ağır dereceye kadar değişen doku travmaları da gözlenmektedir. Bu yüzden inflamasyonun kontrol dışına çıkmaması ve amacı aşan tabloların gelişmemesi gerekmektedir. Düşük seviyede oluşan doku travmalarını ortadan kaldırmak için inflamasyona onarım da eşlik etmektedir. Böylece zedelenmiş doku, ya parankim hücrelerinin rejenerasyonu ya da bağ dokusu hücrelerinin skar oluşturması ile onarılmaktadır. İnflamasyonun sergilendiği lokal bölge klinik olarak da bazı özellikleri ile farkedilmektedir. Bölge şişmekte (tumor), kızarmakta (rubor), ısı artmakta (kalor) ve ağrı oluşmaktadır (dolor). Bu bulgulara inflamasyonun kardinal bulguları denilmektedir. Bu tabloya fonksiyon kaybı olarak adlandırılan beşinci bir bulgu da eklenmektedir.

İnflamatuvar cevabın olduğu damar içinde plazma ve kan elemanları ile damar dışında hücresel komponent ile ekstrasellüler matriks bulunmaktadır. İntravasküler hücresel elemanlar; polimorfonükleer lökositler, lenfositler, trombositler, monositler ve bazofillerden oluşmaktadır. Damar duvarını döşeyen endotel hücresi de inflamasyonun önemli hücresel elemanıdır. Buna karşılık damar dışı bağ dokusu hücreleri olarak mast hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar izlenmektedir.

Ekstrasellüler matriksi ise kollajen, elastin, fibronektin, laminin, nonfibriller kollajen, entaktin, tenasin ile diğer proteoglikanlar oluşturmaktadır. İnflamasyonla ilgili sınıflamalarda çeşitli parametreler baz alınabilmektedir. Ancak daha çok kabul gören sınıflandırmada, inflamasyonun süresi gözönüne alınmaktadır. İnflamasyon birkaç dakika veya saat olarak devam ediyorsa 'akut', birkaç gün ile birkaç hafta arasında sürüyorsa 'subakut' daha uzun sürüyorsa 'kronik' olarak adlandırılmaktadır. Akut ve kronik inflamasyon örnekleri sadece süreleri ile değil, histopatolojik özellikleri ile de birbirlerinden ayrılmaktadır. Akut inflamasyon eksudasyon ve lökosit akümüasyonu (süpürasyon) ile karakterize olmasına karşın, kronik tip bağ doku proliferasyonu ile mononükleer hücre infiltrasyonu içermektedir. Kronik inflamasyonda doku yıkımı ve yapımı sahneye hakimdir. Organizmada bu sellüler ve vasküler olaylar çeşitli kimyasal belirteçler tarafından organize edilmektedir. İnflamasyon belirteçleri olarak adlandırılan bu kimyasallar plazma veya hücre kökenli olabilmektedir. Tek başlarına, birlikte veya birbirlerini izleyerek oluşmakta ve inflamatuvar cevabı bir düzen içinde gerçekleştirmektedirler. İnflamasyon zedeleyici etken ortadan kaldırıldığında ve belirteçler inhibe edildiği zaman sonlanmaktadır.

II.8.1. AKUT İNFLAMASYON

Vasküler olayların temel rol oynadığı akut inflamasyon zedeleyici etkene karşı dokuda ilk oluşan cevaptır. Daha öncede belirtildiği gibi vasküler alandaki hemodinamik değişikliklerle birlikte polimorfonükleer lökositlerin hareketleri birlikte olaylar dizisini oluşturmaktadır. Temel değişiklikler dikkate alındığında akut inflamasyonun üç komponenti olduğu görülmektedir. Bu komponentler Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Akut İnflamasyonun komponentleri ⁵⁴.

Vasküler çap değişikliği (Vazodilatasyon) 	kan akımında artış
Mikrovasküler sahada yapısal değişiklikler 	permabilite artışı, buna bağlı plazma proteinleri ve lökositlerin damar dışına çıkışı (eksüdasyon)
Lökositin endoteli geçerek zedelenen bölgede toplanması	

Akut inflamasyonda lökosit göçü ilk 24 saat içinde devam etmekte, daha sonra monosit göçü tabloya eklenmektedir. Bu olay inflamasyonun farklı zamanlarında aktive olan adezyon molekülü çiftlerinin ve kemotaktik faktörlerin varlığı ile açıklanabilmektedir ⁵⁴.

II.8.2. KRONİK İNFLAMASYON

Kronik inflamasyon uzun süren bir iltihabi durumu tanımlasa da immün sistem ilişkili doku yıkımı ve onarımı durumu olarak fibrozisi akla getirmektedir. Bu inflamasyon modelinde akut inflamasyonda izlenen hücresel infiltrasyon paterni, eksudasyon görülmemektedir. Tam tersine fonksiyon gören parankim hücrelerinin yaygın kaybı ve rejenerasyonun modeline göre eşlik eden bağ doku yapımı duruma hâkimdir. Bazen tekrarlayan akut inflamasyonları izleyerek ortaya çıkan bu form, bazen de özel durumlarda olayın başından itibaren gelişmektedir. Organizmada kendilerini parçalayacak enzimatik sisteme sahip olmayan ve bu yüzden özellikle inhalasyonlarında sürekli depolanan bazı toksik maddeler de (toz gibi) kronik inflamatuvar durumu uyarmaktadır. Kronik inflamasyonda infiltrasyon gösteren hücreler, makrofaj, lenfosit, plazma hücresi gibi mononükleer hücrelerdir. Özellikle makrofajlar kronik inflamasyonun en temel hücresidir. Makrofaj kemik iliği kökenlidir. Kanın monositleri, damar dışına çıkınca dokulara göç ederek makrofajlara transforme olmaktadır.

Makrofaj hücresi de tıpkı lökosit gibi aktive olmaktadır. Böylece çapı büyümekte, lizozomal enzim içerikleri artmakta, fagositoz yapma ve öldürme becerisi de o oranda fazlalaşmaktadır⁵⁵.

II.9. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

İnflamasyonun her aşamasında görev alan belirteçler, plazma veya hücre kökenlidir. Plazma kökenli olanlar, aktive edilmesi gereken prekürsörler şeklinde bulunmaktadır. Hücre kökenli olanlar ise ya hücre içinde intrasellüler granüllerde hazır halde depolanmakta ya da gerektiğinde yeniden yapılmaktadır. Belirteçler hedef hücredeki spesifik reseptörlere bağlanarak etki göstermektedir^{56,57}. Aktive olduktan sonra genellikle kısa süre içinde inaktive olmaktadır.

TNF ve IL-1 inflamasyona aracılık eden başlıca sitokinlerdir. Onlar yalnız lokal olarak değil, sistemik olarakta etkilidirler ve infeksiyon ya da hasarla ilişkili “akut-faz cevap” oluşturmaktadırlar.

İnflamasyona akut faz cevabı, bazı fizyolojik değişiklikleri (ateş, anoreksia, uyku bozukluğu v.b.) ve karakteristik lökosit ve plazma protein değişikliklerini kapsamaktadır. Kemik iliği ve lenf dokusunda, lökositlerin oluşum ve salınım hızında değişiklikler gözlenmektedir. Karaciğerde inflamasyona cevap, hepatositlerden spesifik “akut faz proteinlerinin” oluşumu şeklinde olmaktadır. Bunlar; CRP, serum amiloid A, β -2 makroglobulin, haptoglobulin, seruloplazmin, fibrinojen olarak belirtilmektedir^{58,59}.

İnflamasyonda en çok sözü edilen belirteçler tablo 5’de gösterilmektedir.

Tablo 5. İnflamasyon Belirteçleri ^{58,59}.

Vazoaktif aminler: Histamin ve Serotonin
Plazma Proteazları: Kompleman Sistemi, Kinin Sistemi, Pıhtılaşma Sistemi
Lipid kökenli belirteçler: Prostaglandinler ve Lökotrienler
Trombositleri aktive eden faktör (PAF)
Sitokinler (Tümör Nekrozis Faktör-TNF), İnterlökin-IL, CRP
Nitrik Oksit
Nötrofil Kökenli Lizozomal İçerikler
Serbest Oksijen Radikaller
Polipeptid belirteçler

II.9.1. C Reaktif Protein (CRP): CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden (pentamerden) meydana gelmektedir⁶⁰. 19 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir, diurnal değişimlere uğramamaktadır. CRP insanlarda, infeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. CRP düzeyleri hasta özelliklerinden ve yaşam stilinden etkilenmektedir. CRP düzeyini önemli derecede etkileyen başta vücut kütle indeksi olmak üzere alkol kullanımı, kan basıncı ve trigliserid düzeyleri gibi faktörler bulunmaktadır. CRP salınımı, vücutta inflamasyona yanıt olarak salgılanan sitokinlerin etkisi ile karaciğerde, koroner arter düz kas hücrelerinde ve inflamasyon olan dokuda gerçekleşmektedir^{61,62}. Yüksek sensitiviteli CRP (hs-CRP) son yıllarda kardiyovasküler riski belirlemede ek bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler hastalıkların iyileşmesini izlemede de yaygın olarak kullanılmaktadır.

II.9.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): ESH, eritrositlerin bir saatlik süredeki düşme mesafesidir. Eritrositler, dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle in vitro ortamda çökmektedirler. ESH; infeksiyon, inflamasyon ve doku hasarı gibi patolojik durumlarda artmakta ve bu artış genellikle hastalığın aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. ESH artışı bu patolojik durumların dışında, hiçbir hastalığı olmayan erişkin ve çocuklarda da yüksek olarak saptanmıştır. ESH fibrinojen, α , β , γ globülinler ve albümin, eritrosit sayısı ve plazma yoğunluğunda değişiklik gibi faktörlerden etkilenmektedir. Yaş ve cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir⁶³.

II.10. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU-İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

OUAS'de, hastalığın seyrinde ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında lokal ve sistemik inflamasyon önemli olmaktadır. İnflamasyonun gelişmesinde asfiksi, hipoksi-reoksijenasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperkapni, asidoz, apne ve arousallara bağlı otonom sinir sistemi aktivasyonu, kardiyak aritmiler, gündüz aşırı uykululuk hali etkili olmaktadır. Üst solunum yolu inflamasyonu ve sistemik inflamasyon OUAS'de ÜSY daralmasında ve hastalığın belirtilerinin ve kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında etkili olmaktadır¹².

Birçok araştırmacı OUAS'de üst hava yolu yumuşak dokusunda inflamasyonun varlığını göstermiştir. Sağlıklı birey, apneli hasta ve horlayan bireylerde yapılan çalışmada; damar duvarında konjesyonla birlikte ödem ve genişleme varlığı saptanmıştır¹³. Horlama 70 Hz dolayında vibrasyona neden olup, bu boyuttaki gürültünün yumuşak doku hasarı yaptığı bildirilmiştir. Horlamanın oluşturduğu travma, T lenfositler ve plazma hücreleri bağ dokusu yapımını artırır. OUAS'li hastalarda horlamanın travmasına bağlı obstrüksiyon bölgesinde nasal inflamasyon varlığı tespit edilmiştir⁶⁴⁻⁶⁷.

OUAS'nin, nazal inflamasyon, sinüzit ve rinit klinik bulguları olmaksızın, üst solunum yolu tıkanmasını artırdığı gösterilmiştir⁶⁸. Yapılan çalışmalarda OUAS olgularında yapılan nazal lavajda vazoaktif intestinal peptid düzeyi, bradikinin konsantrasyonu ve polimorfonükleer lökosit sayısında artma olduğu gösterilmiştir^{69,70}.

Mekanizması henüz açıklanamamakla birlikte kronik nazal inflamasyon varlığı OUAS gelişmesine neden olur. Bunda, nazal obstrüksiyon ve nöral reflekslerin rol oynadığı öngörülmektedir⁷¹. OUAS'li olgularda üst solunum yolu inflamasyonuna ek olarak alt solunum yolu inflamasyonunun da varlığı gösterilmiştir. Bu olgularda alt solunum yolunda inflamasyonda nötrofil hücre infiltrasyonunun hâkim olduğu bildirilmiştir⁷².

OUAS'de hipoksemik ataklar, sitokinlerin artmasına neden olur. Bu da periferik kanda sistemik inflamasyonun en duyarlı mediatörü olan hs-CRP düzeyinin artması ile saptanmaktadır. Artmış hs-CRP düzeyleri koroner arter hastalığında damar zedelenmesinin erken belirtisi olan akut faz reaktanıdır⁷³⁻⁷⁵.

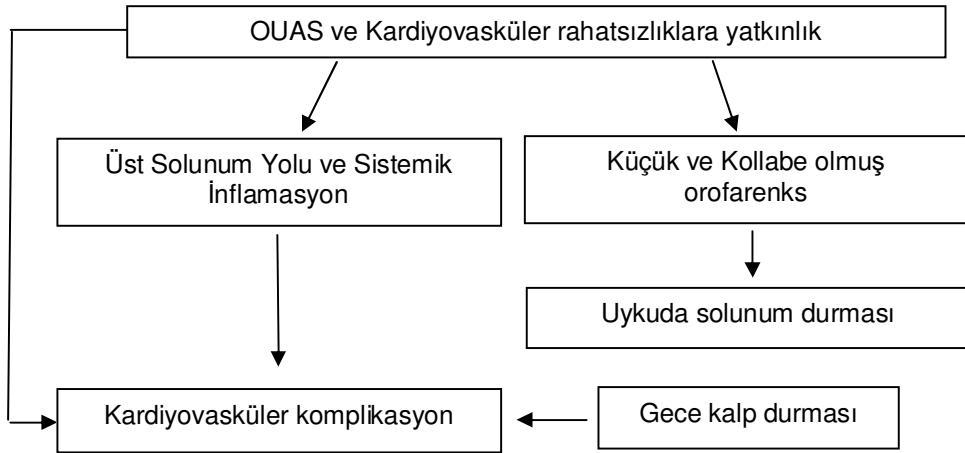
OUAS'de CRP, monosit kemoatraktan protein (MCP-1), interlökin (IL)-8, interlökin (IL)-6 ve TNF- α düzeylerinin yüksekliği aterosklerozun hızlanmasına katkıda bulunmaktadır⁷⁵⁻⁷⁸.

OUAS'de hastalığın şiddetine bağlı yüksek serum hs-CRP ve leptin düzeyleri saptanmakta, hs-CRP düzeylerinin obez OUAS'li bireylerde de yükseldiği gözlenmektedir. Altı aylık CPAP tedavisi ile hs-CRP ve leptin seviyelerinin normale döndüğü, ancak vücut kütle indeksinde bir değişiklik olmadığı bildirilmektedir. Obeziteye bağlı kalmaksızın OUAS'de sistemik inflamasyonun varlığının kesin olduğu bildirilmektedir^{75,78,79}.

Nazal CPAP tedavisi ile obstrüktif uyku apneli hastaların inflamasyon belirteçlerinin yüksek düzeylerin de düşme sağlanmaktadır⁷⁸.

OUAS'de artan TNF- α hiperleptinemiye neden olmaktadır. Leptin pleotropik hormon, T-hafıza hücrelerinin maturasyonunu stimüle etmek, fagositozu artırmak ve bilinen antiinflamatuvar olaylar gibi durumlarda imünomodülatör rol oynamaktadır⁸⁰. Artan TNF- α kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. TNF- α gündüz aşırı uykululuğu olan bireylerde de yüksek bulunmuştur. İntermitant hipoksi TNF- α 'nın salgılanmasını en çok kolaylaştıran etmendir. OUAS'de kardiyovasküler patofizyolojideki inflamasyon gelişimini desteklemektedir⁸¹.

Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalarda OUAS ve kardiyovasküler hastalıklar ile sistemik inflamasyon arasında önemli ilişkiler olduğu saptanmıştır⁸² (Şekil 3).



Şekil 3. OUAS ve Kardiyovasküler komplikasyonun inflamasyon ile arasındaki etkileşim⁸².

II.11. OKSİDATİF STRES-İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Son yıllarda inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişki ayrıntılı olarak ortaya konulmaktadır^{83,84}. İnflamatuvar hücreler, çok sayıda sitokin ve kemokin salar. Protein kinaz sinyal yolunun aktivasyonu ile fagositik ve nonfagositik hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin uyarılması ile ROT ve RNT oluşturulmaktadır. Örneğin; TNF- α , nötrofiller ya da diğer hücrelerden ROT'nin oluşumunu artırmaktadır⁸⁵.

Son yıllarda en çok ilgi çeken konulardan biri OUAS ve kardiyovasküler sonuçları arasındaki fizyopatolojik bağıntıdır. Tekrarlayan solunum olaylarının ve arousalların yol açtığı otonom sinir sistemi değişiklikleri, hipoksi ataklarının ve uyku yoksunluğunun yol açtığı sistemik inflamatuvar değişiklikler, inceleme konusu olmaktadır^{91,92}.

Her ÜSY tıkanmasını takiben azalan oksijen satürasyonu, ventilasyon azalmasından sonra hızla normale dönmektedir. Bu tekrarlanan oksijen satürasyon değişiklikleri kan akışının düzelmesinden sonra hipoksik dokularda zarara yol açan, tekrarlanan iskemi-reperfüzyon zararının benzeri olarak düşünülmektedir. Reperfüzyonun erken (ilk saniyeler) ve geç (4-6 saat sonra) dönemlerinde nötrofil aktivasyonuna bağlı serbest radikal salınımı başlamaktadır. Aktive olmuş nötrofiller reperfüzyon sırasında süperoksit radikallerinin başlıca kaynağı olarak rapor edilmektedir. Süperoksit dismutaz tarafından süperoksitin dizmutasyonu H_2O_2 oluşumu ile sonuçlanmaktadır. H_2O_2 'nin miyeloperoksidaz tarafından yıkılımı $HO\cdot$ ve hipoklorik asit sentezi ile sonuçlanmaktadır. Ardından serbest radikal zincir reaksiyonları başlamaktadır. Nötrofil, makrofaj ve eozinofiller tarafından reperfüzyon sırasında oluşturulan bakterisidal türler ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2) daha ileri radikalik reaksiyonları ve potansiyel olarak oksidatif stresi başlatarak çevre dokulara zarar vermektedirler^{86,87}.

III. MATERYAL VE METOTLAR

III.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ TANIMI VE ÖZELLİKLERİ

III.1.1. Hasta Grubu

Çalışmamızda Mayıs 2008-Haziran 2008 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Uyku Bozuklukları Merkezi'nde horlama, tanıklı apne ve gün boyu aşırı uyku hallerinden birisi olan 47 erkek ve 18 kadın hasta değerlendirmeye alındı. Hastalara full-polisomnografi uygulandı. Uyku etkinliği %60'ın altında olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara kulak-burun-boğaz muayenesi yapıldı. Nazal obstrüksiyonu veya anatomik çene bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların solunum testleri ve fiziksel muayeneleri yapıldı.

Obstrüktif uyku apne sendromunun tanısı ve şiddeti için standart tanı yöntemi olan polisomnografi (16 kanallı, Embla, Flaga) ile gece yakınmalarının tespiti sağlanmıştır. Elektroensefalografi (Elektrot pozisyonları C3-A2, C4-A1, O2-A1), elektrookülografi, elektromyografi (EMG-submentalis ve EMG-bacak hareketleri), ağız burun bölgesindeki hava akımı, göğüs ve karın bölgesi solunum hareketleri, trakeal mikrofon kullanılarak horlama şiddetinin ölçümü, vücut pozisyonu, oksijen satürasyonu gibi tüm parametreler kaydedilmiş ve Somnologica 3.2 programı ile değerlendirilmiştir.

Hasta grubundaki bireylere herhangi bir tedavi (CPAP vb) uygulanmamıştır.

III.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol Grubu, aynı merkeze benzer şikayetlerle gelen ancak AHİ değeri 5'in altında olan herhangi bir hastalığı bulunmayan, özellikle cinsiyet ve yaş bakımından hasta grubuna benzer 18'i erkek 9'u kadın olmak üzere toplam 27 bireyden oluşturuldu.

Her iki grup için de çeşitli kriterleri içeren anket uygulandı. Rutin biyokimya testleri uygulandı, kan ve sabah idrar örnekleri alındı. Tablo 6'da hasta ve kontrol gruplarının başlıca özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının başlıca özellikleri

Değişken	Hasta Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=27)
Yaş (SS)*	52.03 (11.56)	51.67 (12.43)
Cinsiyet		
Kadın (%)	18 (27.70)	9 (33.30)
Erkek (%)	47 (72.30)	18 (66.70)
Vücut Kütle İndeksi (SS)*	33.4 (6.01) ^a	26.6 (3.70)
Sigara İçme Durumu		
İçen (%)	19 (29.20)	10 (37.00)
İçmeyen (%)	28 (43.10)	6 (22.20)
Bırakmış (%)	18 (27.70)	11 (40.70)
Alkol Kullanımı (Evet/Hayır)	(12/53)	(15/12)

*SS=Standart sapma

^a p<0.0001 Hasta-kontrol

Tablo 7'de ayrı ayrı hasta ve kontrollere ait yaş, cinsiyet, VKİ, MDA, hs-CRP ve ESH değerleri gösterilmektedir.

Tablo 7. Ayrı ayrı hasta ve kontrollere ait yaş, cinsiyet, VKİ, MDA, hs-CRP ve ESH değerleri

No	H/K ^a	Cinsiyet ^b	Yaş	VKİ ^c	MDA	hs-CRP	ESH
1	1	2	48	39,1	2,01	5,62	13
2	1	2	65	24,8	2,13	4,27	33
3	1	1	38	36,4	3,47	6,13	3
4	1	1	47	26,7	2,08	3,05	3
5	1	1	73	28,2	2,27	5,77	8
6	1	2	52	28,3	3,56	13,7	17
7	1	1	42	40	1,78	3,2	7
8	1	1	48	27,5	5,02	-	,
9	1	1	47	25,5	4,54	-	5
10	1	1	39	39	4,01	8,83	8
11	1	1	38	31,5	4,65	75,1	29
12	1	1	43	29,1	3,05	5,3	11
13	1	1	56	38,2	6,15	3,02	2
14	1	2	51	27,5	3,88	3,02	10
15	1	1	41	40,4	3,01	-	,
16	1	1	68	30,8	4,06	3,02	23
17	1	2	68	45,9	6,28	25,7	42
18	1	1	41	24,3	5,8	3,02	2
19	1	1	71	39	3,61	3,02	6
20	1	2	48	39,1	1,98	6,33	26
21	1	1	41	38,9	1,93	7,34	,
22	1	2	66	31,9	1,85	7,6	11
23	1	1	52	31,2	2,45	3,18	7
24	1	1	39	30,4	2,19	9,17	10
25	1	2	54	37,3	3,24	10,4	17
26	1	2	44	49,6	1,57	19	67
27	1	1	36	37,2	3,54	3,72	5
28	1	1	38	40	1,57	-	6
29	1	2	65	44,7	1,77	6,02	37
30	1	1	65	36,7	4,13	10,5	7
31	1	2	54	41,3	3,24	17,8	38
32	1	1	47	30	1,96	5,58	3
33	1	1	60	30,9	1,68	3,23	6
34	1	1	42	30,1	1,61	3,02	,

^a 1: Hasta, 2: Kontrol

^b 1: Erkek, 2: Kadın

^c kg/m²

Tablo 7. Devamı.

No	H/K ^a	Cinsiyet ^b	Yaş	VKİ ^c	MDA	hs-CRP	ESH
35	1	1	54	34,3	2,2	3,36	18
36	1	2	70	37,1	2,71	4,18	17
37	1	1	50	28,4	2,75	3,2	2
38	1	1	40	31,1	2,61	16,6	14
39	1	1	44	28,4	2,25	3,02	2
40	1	1	63	37,1	2,17	7,94	4
41	1	2	52	32,4	1,74	3,02	6
42	1	1	49	22,3	1,95	4,57	10
43	1	1	64	28	1,83	3,24	12
44	1	2	59	28,9	3,5	3,02	14
45	1	2	37	39,4	2,32	3,3	20
46	1	1	69	25,7	2,1	3,02	14
47	1	1	59	35,1	3,13	7,4	11
48	1	1	38	48,4	2,56	11,9	10
49	1	1	31	30,6	2,9	3,02	,
50	1	1	70	27,5	1,19	4,42	11
51	1	2	63	34,1	1,83	-	27
52	1	1	63	33,2	2,01	3,02	3
53	1	1	42	33,5	2,87	3,02	10
54	1	1	62	29,4	1,27	22,8	1
55	1	2	41	37,9	3,27	3,3	29
56	1	1	61	33,2	3,14	3,02	9
57	1	1	64	23,8	3,43	5,35	11
58	1	1	44	34,9	3,68	3,01	25
59	1	1	52	28,7	2,63	3,02	3
60	1	1	66	31,6	2,76	3,43	21
61	1	1	38	28	2,38	3,02	11
62	1	2	37	37,5	3,19	9,32	14
63	1	1	41	38,1	3,26	3,02	7
64	1	1	72	29	2,22	9,95	13
65	1	1	60	29,8	2,08	4,76	,
66	2	1	60	25,2	1,52	3,44	10
67	2	1	64	27,8	1,68	3,25	21
68	2	2	55	25,7	1,69	3,25	24
69	2	2	53	29,4	1,99	5,97	28

^a 1: Hasta, 2: Kontrol^b 1: Erkek, 2: Kadın^c kg/m²

Tablo 7. Devamı.

No	H/K ^a	Cinsiyet ^b	Yaş	VKİ ^c	MDA	hs-CRP	ESH
70	2	1	60	19,8	3,41	4,1	10
71	2	1	68	22,6	1,59	3,25	10
72	2	2	40	27	1,5	14,4	16
73	2	1	63	18,6	2,06	25,5	32
74	2	1	56	23,4	1,56	43,25	34
75	2	1	49	24,2	1,99	3,25	4
76	2	1	77	21,3	1,86	3,25	46
77	2	1	60	29,4	1,72	3,44	14
78	2	1	67	28,2	1,97	3,25	4
79	2	1	72	26,3	2,49	3,55	38
80	2	2	44	27,1	3,94	3,02	21
81	2	2	52	29,3	3,01	3,02	,
82	2	1	46	27,7	1,65	3,02	6
83	2	1	52	25,7	2,53	5,1	7
84	2	1	48	30,3	2,38	4,27	1
85	2	2	41	34,2	1,59	3,02	15
86	2	2	44	30,5	2,33	6,08	16
87	2	1	40	23,2	1,17	3,02	3
88	2	2	28	24,5	2,26	3,02	6
89	2	1	50	29,3	2,7	3,02	14
90	2	1	32	28,4	1,29	52,6	7
91	2	1	37	26	1,65	3,02	,
92	2	2	37	32,9	1,55	3,02	6

^a 1: Hasta, 2: Kontrol

^b 1: Erkek, 2: Kadın

^c kg/m²

Tablo 8’de hasta ve kontrollere polisomnografi öncesi yapılan Epworth uykululuk ölçeği sonuçları ve apne ile ilgili parametrelerin değerleri yer almaktadır.

Tablo 8. Epworth uykululuk ölçeği ve apne ilgili parametreler.

Değişken	Hasta Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=27)
AHI	55.60 ^a	3.30
Santral Apne İndeksi	21.66	1.23
Obstrüktif Apne	108.32 ^a	0.23
Total Apne	153.32 ^a	1.46
Hipopne	192.72 ^a	20.00
Desatürasyon	385.36 ^a	38.61
En düşük desatürasyon	72.66 ^a	88.00
Ortalama satürasyon	87.60 ^a	93.96
Epworth	11.26 ^b	7.70

^a $p<0.0001$ Hasta-kontrol

^b $p<0.05$ Hasta-kontrol

Tablo 9'da hasta ve kontrol grubuna ait rutin biyokimya testlerinin değerleri yer almaktadır.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının rutin biyokimya testleri

Parametre	Ortalama (Standart Sapma)	
	Hasta Grubu (n=65)	Kontrol Grubu (n=27)
Glukoz (mg/dL)	99.09 (26.60)	93.81 (17.08)
Total Kolesterol (mg/dL)	204.88 (29.27)	198.33 (36.63)
HDL	42.37 (8.64)	40.53 (6.86)
LDL	125,21 (23.09)	118.92 (32.55)
Üre	36.98 (11.03) ^a	29.11 (9.63)
Total Protein	7.28 (0.44)	7.27 (0.47)
Albumin	4.12 (0.29) ^b	3.95 (0.25)
Kreatinin	2.12 (8.87)	0.91 (0.31)
Bilirubin	0.73 (0.32)	0.75 (0.44)
AST	24.64 (9.81)	25.40 (10.74)
ALT	29.14 (19.84)	26.03 (15.58)
LDH	372.87 (137.87)	343.84 (134.19)

^a **p < 0.005 Hasta-kontrol**

^b **p < 0.05 Hasta-kontrol**

III.2. DENEYSEL PROSEDÜR

III.2.1. Malondialdehit (MDA)

Serum malondialdehit ölçümü Pilz ve arkadaşları tarafından uygulanan HPLC metoduna göre yapıldı⁸⁸.

Kullanılan Kimyasallar:

Tetraetoksipropan (TEP) (Standart) (Sigma)

Sülfürik Asit (H₂SO₄) (Merck)

Hidroklorik Asit (HCl) (Merck)

Sodyum Hidroksit (NaOH) (Merck)

Perklorik Asit (PCA) (Merck)

Dinitrofenil Hidrazin (DNPH) (Acros)

Asetonitril (ACN) (J.T. Baker)

Asetik Asit (Merck)

Bidistile Su

Kromatografi Şartları:

Kolon: Luna C18 Kolon (Phenomenex) (150 mm x 4,6 mm x 5 µm)

Kolon Isısı: 30°C

Akış Hızı: 0,6 mL/dak

Mobil Faz: Asetonitril: Bidistile Su (% 0.2(v/v) Asetik Asit) (38 : 62)

Dalga Boyu: 310 nm

Enjeksiyon Miktarı: 20 µL

Örneklerin Hazırlanışı:

Her 0.25 mL plazma üzerine 50 µL 6M NaOH ilave edildikten sonra örnekler 60°C'lik su banyosunda 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Hidrolize olmuş örnekler % 35'lik 125 µL perklorik asit ile asidifiye edildi. 14000 g de 10 dakika santrifüjden sonra 250 µL süpernatant 2 mL'lik ependorf tüpe aktarıldı, 5 mM 25 µL DNPH ilave edildikten sonra 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Örnekler heksan ile ekstre edilip azot altında kurutuldu. Her bir örnek 0.1 mL mobil fazda çözülerek 20 µL'lik reaksiyon karışımı direkt HPLC sistemine enjekte edildi.

Standartların Hazırlanışı:

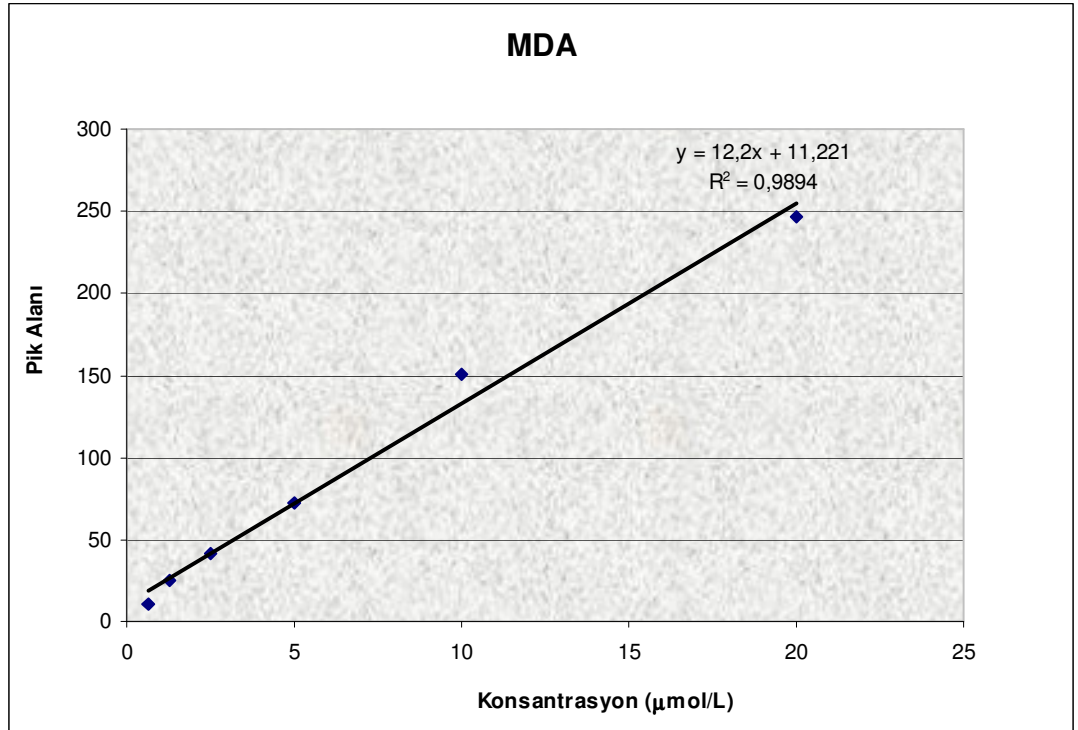
100 µL tetraetoksipropan balon jojeye alınıp bidistile su ile 100 mL'ye tamamlandı. Bu stok çözeltiden 250 µL alınıp %1 H₂SO₄ ile 50 mL'ye seyreltildi. Elde edilen 2. stok çözeltinin konsantrasyonu 20 nmol/mL idi. Bu standart çözeltiden %1 H₂SO₄ ile seyreltmeler yapılarak farklı konsantrasyonlarda standart MDA çözeltileri elde edildi. 5 mM 25 µL DNPH ilave edildikten sonra 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Her bir standarttan 20 µL enjekte edilerek 310 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı ve elde edilen değerlerden kalibrasyon grafiği çizildi (Tablo 9, Şekil 4).

Tablo 10. MDA standart çözeltilerinin pik yükseklikleri

Konsantrasyon ($\mu\text{mol/L}$)	Pik Alanı (dedektör cevabı)
20	246.8
10	150.7
5	72.4
2.5	41.3
1.25	25.3
0.625	11.2

$$r = 0,9894$$

$$y = 12.2x + 11.221$$



Şekil 4. MDA kalibrasyon grafiği

III.2.2. hs-C Reaktif Protein (CRP)

hs-CRP, Dade-Behring BN 100 nefelometre cihazında N-latex tayin yolu ile ölçüldü.

III.2.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Eritrosit Sedimentasyon Hızı, klasik Westergren metodu ile tayin edildi.

III.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışma sonucu elde edilen veriler ortalama (standart sapma) olarak ifade edilmiştir. Parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması, student-t testi ve Mann-Whitney U (küçük gruplar için) testi kullanılarak yapılmıştır. Tek yönlü varyans analizinde Duncan testi ve Tukey testi kullanılarak gruplardaki farklılıklar incelenmiştir. Parametreler arasındaki korelasyonların incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 8.0 Paket Programı ile yapılmıştır (SPSS Inc. USA).

IV. BULGULAR

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Obstruktif Uyku Apnesi olan hastaların MDA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.001$), hs-CRP ve ESH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Tablo 11’de hasta ve kontrol gruplarında ölçtüğümüz parametrelerin ortalama değerleri ile standart sapmaları yer almaktadır.

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarında parametrelerin ortalama değerleri

	Hasta (n=65)	Kontrol (n=27)
Parametreler	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	2.83 (1.12) ^a	2.04 (0.65)
hs-CRP (mg/L)	7.49 (10.23)	8.08 (12.47)
ESH (mm/h)	13.75 (12.07)	15.72 (12.04)

^a $p<0.0001$ Hasta-kontrol

Hasta ve kontrol gruplarına ait parametre değerleri yaşa göre kıyaslandığında (Tablo 12), 40 yaşın altı kontrollerle 41-64 yaş arası kontrollerin MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.05$) gözlenmiştir. Yaşa göre hasta-kontrol karşılaştırılması yapıldığında ise, 40 yaş altı grubundaki hastaların ve 41-64 yaş arası grubundaki hastaların MDA düzeyleri kontrollerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$ ve $p<0.05$, sırasıyla) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin yaşa göre karşılaştırılması

		Yaş					
		≤ 40		41-64		≥ 65	
Durum		n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)
Hasta	MDA (µmol/L)	12	2.95 (0.86) ^b	40	2.79 (1.13) ^c	13	2.85 (1.36)
	hs-CRP (mg/L)	12	13.65 (20.83)	40	5.80 (4.95)	15	6.99 (6.16)
	ESH (mm/h)	12	11.82 (7.43)	40	12.51 (13.05)	13	18.69 (11.88)
Kontrol	MDA (µmol/L)	6	1.57 (0.38) ^{a,b}	17	2.22 (0.71) ^{a,c}	4	1.98 (0.37)
	hs-CRP (mg/L)	6	13.18 (19.84)	17	7.41 (10.67)	4	3.33 (0.15)
	ESH (mm/h)	6	7.60 (4.93)	17	16.06 (9.90)	4	24.50 (20.62)

^a p<0.05 40 yaş altı kontroller ile 41-64 yaş arası kontroller

^b p<0.001 40 yaş altı hastalar ile 40 yaş altı kontroller

^c p<0.05 41-64 yaş arası hastalar ile 41-64 yaş arası kontroller

Hasta ve kontrol gruplarına ait parametre değerleri vücut kütle indeksine göre kıyaslandığında (Tablo 13), vücut kütle indeksi 21-25 olan hasta ve kontrollerin MDA değerlerinde ve 26 ve üstü olan hasta ve kontrollerin MDA değerlerinde anlamlı bir farklılık (p=0.018 ve p=0.017, sırası ile) gözlenmiştir. Ölçülen parametreler vücut kütle indeksine göre hasta ve kontrollerde ayrı ayrı değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin vücut kütle indeksine göre karşılaştırılması

		Vücut Kütle İndeksi					
		≤ 20		21-25		≥ 26	
Durum		n	Ortalama(SS)	n	Ortalama(SS)	n	Ortalama(SS)
Hasta	MDA (µmol/L)	0	-	6	3.32 (1.58) ^a	59	2.78 (1.07) ^b
	hs-CRP (mg/L)	0	-	5	4.04 (1.02)	55	7.81 (10.63)
	ESH (mm/h)	0	-	6	12.5 (10.93)	53	13.89 (12.28)
Kontrol	MDA (µmol/L)	2	2.74 (0.95)	9	1.80 (0.41) ^a	16	2.08 (0.69) ^b
	hs-CRP (mg/L)	2	14.80 (15.13)	9	7.87 (13.30)	16	7.37 (12.39)
	ESH (mm/h)	2	21.00 (15.55)	9	16.00 (15.22)	14	14.80 (10.06)

^a p<0.05 vücut kütle indeksi 21-25 olan hastalar ile kontroller

^b p<0.05 vücut kütle indeksi 26 ve üstü olan hastalar ile kontroller

Hasta ve kontroller sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde (Tablo 14), sigara içen ve içmeyi bırakan hasta ve kontrollerin MDA değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (p=0.021, p=0.009, sırası ile). Ölçülen parametreler sigara içme durumuna göre hasta ve kontrollerde ayrı ayrı değerlendirildiğinde, sadece sigara içen ve içmeyen hastaların ESH değerleri (p=0.007) ve sigara içen ve içmeyen kontrollerin ve sigara içen ve bırakmış kontrollerin ESH değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.005, p=0.022, sırası ile) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin sigara içme durumuna göre karşılaştırılması

Durum		İçen		İçmeyen		Bırakmış	
		n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)
Hasta	MDA (µmol/L)	19	2.93 (1.07) ^a	28	2.77 (1.14)	18	2.81 (1.19) ^b
	hs-CRP (mg/L)	19	5.39 (2.51)	23	7.08 (5.90)	18	10.25 (17.27)
	ESH (mm/h)	17	8.70 (6.74) ^c	25	18.32 (14.51) ^c	17	12.06 (10.20)
Kontrol	MDA (µmol/L)	10	1.99 (0.78) ^a	6	2.30 (0.85)	11	1.94 (0.36) ^b
	hs-CRP (mg/L)	10	9.62 (15.49)	6	4.06 (1.52)	11	8.90 (13.21)
	ESH (mm/h)	9	7.77 (4.41) ^{d,e}	6	18.33 (7.76) ^d	10	21.30 (15.30) ^e
^a p<0.05		sigara içen hastalar ile kontroller					
^b p<0.01		sigara içmeyi bırakan hastalar ile kontroller					
^c p<0.01		sigara içen hastalar ile içmeyen hastalar					
^d p<0.005		sigara içen kontroller ile içmeyen kontroller					
^e p<0.05		sigara içen kontroller ile bırakmış kontroller					

Hasta ve kontroller alkol kullanma durumuna göre değerlendirildiğinde (Tablo 15), alkol almayan hasta ve kontrollerin hs-CRP değerlerinde anlamlı bir farklılık ($p=0.001$), alkol alan hasta ve kontrollerin MDA ve ESH değerlerinde de anlamlı bir farklılık ($p=0.004$ ve $p=0.01$, sırası ile) gözlenmiştir. Ölçülen parametreler alkol kullanma durumuna göre hasta ve kontrollerde ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin alkol alma durumuna göre karşılaştırılması

		Evet		Hayır	
Durum		n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)
Hasta	MDA (μmol/L)	12	3.32 (1.30) ^b	53	2.72 (1.06)
	hs-CRP (mg/L)	11	11.20 (21.33)	49	6.67 (5.48) ^a
	ESH (mm/h)	11	7.36 (7.74) ^c	48	15.20 (12.46)
Kontrol	MDA (μmol/L)	15	1.97 (0.54) ^b	12	2.13 (0.78)
	hs-CRP (mg/L)	15	11.67 (16.03)	12	3.60 (1.01) ^a
	ESH (mm/h)	15	19.13 (13.56) ^c	10	10.60 (7.23)

^a p<0.05 alkol almayan hastalar ile kontroller

^b p<0.01 alkol alan hastalar ile kontroller

^c p<0.01 alkol alan hastalar ile kontroller

Hasta ve kontrollerde parametreler üzerine cinsiyetin etkisi incelendiğinde, kadın hastaların ESH değerleri [24.33 (15.01)] erkek hastaların ESH değerlerinden [9.10 (6.55)] anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p<0.001) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

		Kadın		Erkek	
Durum		n	Ortalama (SS)	N	Ortalama (SS)
Hasta	MDA (μmol/L)	18	2.78 (1.15)	47	2.85 (1.12)
	hs-CRP (mg/L)	18	8.56 (6.73)	47	7.07 (11.36)
	ESH (mm/h)	18	24.33 (15.01) ^a	41	9.10 (6.55) ^a
Kontrol	MDA (μmol/L)	9	1.95 (0.56)	18	1.96 (0.56)
	hs-CRP (mg/L)	9	4.98 (3.76)	18	9.64 (14.95)
	ESH (mm/h)	8	16.50 (7.86)	17	15.35 (13.79)

^a p<0.001 kadın hastalar ile erkek hastalar

Hasta grubunda, MDA ile hs-CRP değerleri arasında pozitif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon gözlemlendi. ESH ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gözlenirken ESH ile MDA arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarında parametreler arasındaki korelasyonlar

Durum		Korelasyonlar (R/p)	
		MDA	Hs-CRP
Hasta (n=65)	hs-CRP	0.249 /0.055	
	ESH	0.021 / 0.876	0.363 / 0.006*
Kontrol (n=27)	hs-CRP	-0.280 /0.158	
	ESH	0.076 /0.717	0.182 / 0.384

Yaşıa göre değerlendirildiğinde (Tablo 18) , hastalarda 40 yaşı altı grubunda MDA ile hs-CRP arasında ve hs-CRP ile ESH arasında ve 65 yaşı üzeri grubunda MDA ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar gözlenmiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunda yaşa göre parametreler arasındaki korelasyonlar

Yaş	N	Korelasyonlar (R/p)	
		MDA	hs-CRP
≤ 40	12	hs-CRP	0.645 / 0.032*
		ESH	0.324 / 0.330 0.771 / 0.009*
41-64	40	hs-CRP	-0.191 / 0.265
		ESH	-0.142 / 0.416 0.501 / 0.003*
≥ 65	13	hs-CRP	0.696 / 0.008*
		ESH	0.331 / 0.269 0.453 / 0.120

Cinsiyete göre korelasyonlar incelendiğinde (Tablo 19), erkek hastalarda hs-CRP ile ESH arasında pozitif anlamlı korelasyon ve kadın hastalarda MDA ile hs-CRP ve hs-CRP ile ESH arasında pozitif anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grubunda cinsiyete göre parametreler arasındaki korelasyonlar

Cinsiyet	N	Korelasyonlar (R/p)	
		MDA	hs-CRP
Erkek	47	hs-CRP	0.195 / 0.209
		ESH	0.099 / 0.537 0.428 / 0.007*
Kadın	18	hs-CRP	0.502 / 0.040*
		ESH	0.009 / 0.972 0.635 / 0.006*

Vücut kütle indeksine göre korelasyonlar değerlendirildiğinde (Tablo 20), hastalarda 26 ve üstü grubunda MDA ile hs-CRP arasında ve hs-CRP ile ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar gözlenmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta grubunda vücut kütle indeksine göre parametreler arasındaki korelasyonlar

VKİ	N	Korelasyonlar (R / p)	
		MDA	hs-CRP
21-25	6	hs-CRP	-0.322 / 0.598
		ESH	-0.675 / 0.141
≥ 26	59	hs-CRP	0.286 / 0.034*
		ESH	0.377 / 0.006*

Sigara ve alkol kullanımına göre parametreler arasında hasta ve kontrollerde bir korelasyon gözlenmemiştir.

Uyku çalışma sonuçlarında elde edilen apne parametreleri ile arasında herhangi bir korelasyon gözlenmezken, vücut kütle indeksi ile bazı apne parametreleri arasında anlamlı pozitif ve negatif korelasyonlar gözlendi (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta grubunda vücut kütle indeksi ile apne kriterleri arasındaki korelasyonlar

	Korelasyonlar (R/p)							
	AHI	Santral Apne	Obstrüktif Apne	Total Apne	Hipopne	Desatürasyon	En Düşük Satürasyon	Ortalama Satürasyon
VKi	0.38/0.002*	-0.11/0.928	0.126/0.317	0.036/0.775	0.470/0.0001*	0.433/0.0001*	-0.285/0.023*	-0.251/0.045*

V.TARTIŞMA VE SONUÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden bir tablodur. Obstrüktif uyku apnesinin şiddeti, uyku sırasında meydana gelen apne ve hipopnelerin toplam sayısının toplam uyku saatine bölünmesiyle elde edilen apne hipopne indeksiyle (AHI) ölçülmektedir. Uykuda geçirilen saat başına solunum bozukluğu vakalarının sayısı arttıkça semptomların şiddeti de artmaktadır. Saatte 5'ten daha az olan apne hipopne indeksi normal, 5-15 arası hafif, 15-30 arası orta dereceli ve 30'dan daha fazla olması halinde ağır obstrüktif apne sendromu olarak kabul edilir. Çalışmamızda AHI değeri 30'un üzerinde olan ağır OUAS'li hastalar izlenmiştir³.

OUAS'de hava yolu tıkanmasını genellikle arteriyel oksijen satürasyonunun belirgin oranda azalması takip etmekte; bu da ventilasyon azalmasından sonra hızla normale dönmektedir. Bu tekrarlanan oksijen satürasyon değişiklikleri kan akışının düzelmesinden sonra iskemik veya hipoksik dokularda zarara yol açan tekrarlanan iskemi-reperfüzyon zararının benzeri olarak düşünülebilmektedir. Hipoksi/iskemi fazında, hücreler kendilerini daha az oksijenli bir ortama adapte edebilmektedirler; ancak reoksijenasyon/reperfüzyon fazı hücrelerde oksijen miktarının birden artmasına neden olmaktadır. Bu reoksijenasyon/reperfüzyon fazının reaktif oksijen türlerinin üretilmesine ve oksidatif stresin artmasına neden olduğu düşünülmektedir^{10,89}. Minoguchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, lipid peroksidasyon belirteci olarak 8-izoprostan düzeyleri incelenmiş ve kontrollere oranla daha yüksek seviyeler bulunmuştur⁹⁰. Dikmenoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, serum MDA düzeyleri ölçülmüş ve kontrollere göre anlamlı derecede yüksek sonuçlar elde edilmiştir⁹¹. Lavie ve arkadaşları, OUAS'li hastalarda kontrollere

kıyasla daha yüksek tiyobarbitürik asit (TBARS) ve peroksit düzeyleri göstermişlerdir⁹². Çalışmamızda, oksidatif stres belirteci olarak MDA düzeyleri incelenmiş ve daha önceki çalışmalarla tutarlı olacak şekilde hastalarda anlamlı derecede yüksek düzeyler bulunmuştur.

OUAS'de hastalığın seyrinde ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında lokal ve sistemik inflamasyonun önemli olduğu gösterilmiştir. Hipoksemik ataklar, sitokinlerin artmasına neden olmakta, bu da periferik kanda sistemik inflamasyonun en duyarlı mediatörü olan hs-CRP düzeyinin artması ile saptanmaktadır. Artmış CRP düzeyleri koroner arter hastalığında damar zedelenmesinin erken belirtisi olan akut faz reaktanıdır⁶⁷⁻⁶⁹. Nazal CPAP tedavisi ile obstrüktif uyku apneli hastaların inflamasyon mediatörlerinin yüksek olan düzeylerinin düşmesi sağlanmaktadır^{53,72}. Kapsimalis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ağır uyku apneli hastalarda yüksek CRP düzeyleri bulunmuştur⁹³. Bir diğer çalışmada, gerek CRP düzeyleri gerekse ESH kontrollerle karşılaştırıldığında OUAS hastalarında yüksek bulunmuştur⁹⁴. Minoguchi ve arkadaşları, çalışmalarında kontrollere oranla OUAS'li hastalarda daha yüksek CRP seviyeleri bulmuştur⁹⁰. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda inflamasyon belirteçleri ve apne arasında bir ilişki bulunamamıştır^{95,96}. Çalışmamızda inflamasyon belirteci olarak hs-CRP düzeyleri ve ESH ele alındı ancak hasta ve kontrollerde istatistiksel olarak bir fark bulunmadı.

Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişki gösterilmiştir. Sistemik inflamatuvar cevabın bir parçası olarak, reaktif oksijen ara ürünleri ve oksijen/nitrojen serbest radikalleri salan beyaz kan hücrelerinin aktivasyonu vardır. Bu reaktif türler fonksiyonel ve yapısal hasara sebep olma potansiyelindedirler⁹⁷. OUAS'de inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki korelasyonları inceleyen az sayıda çalışma

mevcuttur. Bunlardan birinde Minoguchi ve arkadaşları, OUAS'li hastalarda CRP ile 8-izoprostan arasında pozitif bir korelasyon göstermişlerdir⁹⁰. Lavie ve arkadaşları, OUAS'li hastalarda lipid peroksidasyon ve inflamatuvar belirteçler arasında belirgin korelasyonlar bulmuşlardır⁹². Hasta grubumuzda inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinde kontrollere göre belirgin bir fark gözlenmemesine rağmen, hs-CRP ve MDA arasında pozitif ancak zayıf bir korelasyon gözlenmiştir.

İlerleyen yaş ile birlikte, uyku ile ilişkili sıkıntılar da artmaktadır. Genellikle uykuya dalma zorluğu, gece yarısı uyanma sayısı ve süresinde artış gözlenmektedir. Sonuç olarak gece uykusu miktarında azalmaya bağlı somut şikâyetler ortaya çıkmaktadır^{98,99}. Epidemiyolojik çalışmalar, 65 yaş üstü erişkinlerin %50'sinden fazlasında bir şekilde kronik uyku bozukluklarının olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, OUAS hâkimiyetinin yaş ile birlikte kademeli bir artış gösterdiği tespit edilmiştir¹⁰⁰. Ancak, ileri yaşlı erişkinlerde OUAS'nin orta yaşlı erişkinlerde görülen benzer sendromdan daha belirgin sonuçları olup olmadığı tartışmalı bir konudur¹⁰¹. Çalışmamızda yer alan 65 hastanın 12'si 40 yaş altı, 13'ü 65 yaş üstü iken çoğunluğu (n=40) 41-64 yaş aralığında idi. Hasta grubunda parametreler arasında yaş ile birlikte belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Yalnızca kontrol grubunda 40 yaş altı bireylerde 41-64 yaş grubuna göre anlamlı derecede düşük MDA düzeyleri gözlemlendi. Bununla birlikte 40 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalarda MDA ile hs-CRP arasında belirgin pozitif korelasyonlar gözlenirken, 41-64 yaş grubunda korelasyon gözlenmemiştir.

Erkeklerde kadınlara göre OUAS gelişme riskinin daha yüksek olduğu uzun süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, klinik değerlendirme başvurusunda bulunan hasta popülasyonu içerisinde erkeklerin kadınlara oranı 5-8'e 1 olmaktadır¹⁰². Epidemiyolojik çalışmalar

OUAS olma riskinin erkeklerde yüksek olduğunu göstermekle beraber, erkeklerin kadınlara oranını 2-3'e 1 gibi daha düşük bir değer aralığında bildirmektedir¹⁰³⁻¹⁰⁶. Klinik ve popülasyon temelli araştırmalar arasında cinsiyet ayrımlarında meydana gelen bu farklılığın değişik açıklamaları mevcuttur. Örneğin, OUAS'li kadın ve erkeklerin birbirinden tamamen ayrı ve bağımsız belirti profilleri olması, kadınların gürültülü horlama, yatak ıslatma ya da nefes darlığı gibi klasik belirtileri bildirmeksizin apneler geçirmeleri olasıdır.¹⁰⁷ Esasen, uyku analiz bulgu ve sonuçları OUAS'li kadınların erkeklere nazaran çok daha yüksek oranlarda yorgunluk ve enerji kaybı belirtileri gösterme eğiliminde olduklarını vurgulamaktadır^{108,109}.

Hormonal etkilerin de obstrüktif uyku apne sendromu patojenezisinde önemli bir rol oynamış olmaları kuvvetle muhtemeldir zira, hastalığın hakimiyet derecesi ya da ağırlığı menopoz sonrası kadınlarda menopoz öncesi kadınlara nazaran daha yüksektir¹⁰⁶. Ayrıca, menopoz sonrası kadınlardaki hormon replasman tedavisi de epidemiyolojik araştırma bulgularında gözlenen nispeten düşük oranla ilişkilendirilmektedir^{106,110}. Çalışmamıza dahil edilen ağır OUAS'li hastaların erkek-kadın oranı (%72'si erkek, % 28'i ise kadın) araştırma sonuçları ile tutarlıdır. MDA ve hs-CRP düzeylerinde erkekler ile kadınlar arasında farklılık gözlenmezken, iki parametre arasında kadınlarda anlamlı pozitif bir korelasyon gözlenmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, vücut ağırlığındaki artış OUAS için en güçlü risk faktörü olarak gösterilmektedir. Zaman içinde vücut kütle indeksindeki artışın OUAS'nin ilerlemesini hızlandığı gösterilmiştir. Çalışmalarda, diyetle ya da cerrahi olarak kilo kaybına bağlı olarak OUAS ciddiyetinde düşme olduğu gösterilmiştir^{111,112}.

Obezite ve apnenin sistemik inflamasyona neden olduğu kabul edilmektedir^{113,114}. Hasta grubumuzda VKİ'si 20'in altında hasta bulunmazken, 6 hasta 21-25 aralığında, 59 hasta 26 üstü VKİ değerlerine sahipti. Minoguchi ve arkadaşları, OUAS ve obezitenin lipid peroksidasyonundaki yükselmelere birbirinden bağımsız olarak katkıda bulunduklarını göstermişlerdir⁹⁰. Çalışmamızda AHİ değerleri VKİ ile belirgin bir artış göstermiştir, ancak obezitenin lipid peroksidasyonu ya da inflamasyon üzerinde herhangi bir etkisini gözlemlemedik. VKİ 26'nın altında olan hastalarda MDA-CRP arasında herhangi bir korelasyon gözlenmezken, 26'nın üzerinde olan hastalarda pozitif anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir.

Sigara içimi ve alkol de OUAS için muhtemel risk faktörleri olarak öne sürülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar sigara içiminin, daha yüksek bir horlama ve OUAS yaygınlığı ile ilişkili olduğunu hatta pasif içiciliğin bile sürekli horlama ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Sigara içimine bağlı havayolu inflamasyonu ve hasarı, üst havayollarının mekanik ve nöral özelliklerini değiştirebilmekte ve uyku sırasındaki kollapsibilitesini (açılıp-kapanabilirliğini) artırabilmektedir. Çalışmamızda 28 sigara içmeyen, 18 içen ve 19 bırakmış hasta bulunmaktadır. Sigara gerek katran fazında (kinon radikalleri ve onların oksijen ile oluşturdukları diğer radikalik ürünler) gerekse gaz fazında (nitrik oksit, peroksinitrit v.b.) oluşturulan serbest radikaller ihtiva etmesinin yanısıra, sigara içenlerde fagositlerin aktive olması sonucunda da radikalik türler (H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, $OH^{\cdot}$, $HOCl^{\cdot}$, O_2 v.b.) ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda sigara içen, içmeyen ya da bırakmış hastaların MDA, hs-CRP ve ESH düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Lavie ve arkadaşları da, sigara içen OUAS'li hastalarla sağlıklı kontrollerin CRP ve TBARS düzeyleri arasında farklılık bulamamışlardır⁹⁶.

Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OUAS'li hastalarda sigara içenlerde inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinde artış gözlenmiştir¹¹⁵. Çalışmamızda, sigara içimine göre parametreler arasında bir korelasyonda gözlenmedi.

Uyku öncesi alkol tüketiminin, uyku sırasında üst havayolu kollapsibilitesini artırdığı ve obsrüktif apneyi ve hipopneyi hızlandığı gösterilmiştir. Alkol tüketimi, asemptomatik ya da normal bireylerde de apneik aktiviteyi indükleyebilir. Alkol alımı; apne süresini uzatabilir ve apne ile ilişkili hipokseminin ciddiyetini kötüleştirebilir^{116,117}. Bununla birlikte kronik alkol kullanımının OUAS riski üzerinde etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır¹¹⁸⁻¹²¹. Çalışmamızda hastaların yaklaşık %19'u alkol kullanmakta idi. Çalışmamızda alkol kullanımının parametreler üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda, OUAS'de serbest radikal belirteçlerinin düzeylerine dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmamızda OUAS'li hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek MDA düzeyleri elde edildi. MDA düzeylerindeki yükselme, OUAS'de gece boyu tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyonda, iskemi/reperfüzyon modelinde olduğu gibi, çeşitli mekanizmalarla serbest radikallerin oluşumuna ve bunun sonucunda zincir reaksiyonların ortaya çıkmasına bağlanabilir.

İskemi/reperfüzyonda serbest radikal oluşum mekanizmalarından biri inflamasyon gelişmesidir. İskemi/reperfüzyon sonucunda nötrofil aktivasyonuna bağlı çeşitli serbest radikallerin salınımı görülmektedir. Hasta grubumuz ağır OUAS'li bireylerden oluşturulmasına rağmen, hastalarda kadınlarda daha yüksek olmakla birlikte, genel olarak belirgin inflamasyon gelişimini gösteren anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. OUAS'de inflamasyon belirteçlerinin incelenmesine ilişkin yapılan çalışmalarda, benzer ya da farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın ana konusu olan, OUAS'de inflamasyon-serbest radikal ilişkisini incelemek amacı ile MDA ile CRP ve ESH arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. MDA-CRP arasında pozitif ancak zayıf bir korelasyon gözlenmiştir. Bununla birlikte, korelasyon inflamasyonun daha belirgin olduğu kadın hastalarda daha güçlü idi. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, oksidatif stresin OUAS'de etkin olduğu söylenebilir, ancak inflamasyonun serbest radikal oluşumuna katkısı hususunda yorum yapmak için verilerin yeterli olmadığı kanısındayız.

VI. ÖZET

Obstrüktif uyku apnea sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayan biçimde üst solunum yolunun kısmen ya da tamamen tıkanmasıyla karakterize bir durumdur. Obstrüksiyon genellikle üst solunum yolunda meydana gelir ve kan oksijenasyonunda azalmaya ve uyku döngüsünde bölünmelere neden olabilir.

OUAS'li hastalarda etiyolojisi henüz kesin olarak bilinmemesine karşın yoğun yerel ve sistemik inflamasyon varlığı gösterilmiştir. OUAS'de üst solunum yolu inflamasyonu hava yolu tıkanmasında önemli rol oynar. Buna karşın sistemik inflamasyon kardiyovasküler morbiditeyi etkiler. Sistemik inflamasyonda bilinen C reaktif protein (CRP), leptin, TNF- α , interlökin-6 gibi güçlü proinflamatuvar belirteçlerin varlığı artmış olarak gösterilmiştir. Bunlar OUAS'de gözlenen kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasına neden olurlar. OUAS'de kardiyovasküler hastalık gelişimi konusunda diğer çalışılan bir konu ise tekrarlayan kesintili hipoksiye bağlı artmış oksidatif stres ve oksijen serbest radikalleridir.

Çalışmamızda 65 ağır OUAS'li hasta (47 erkek, 18 kadın) ve 27 sağlıklı kontrolde (18 erkek, 9 kadın) serum malondialdehit (MDA) ve c-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) incelendi. Ortalama MDA ve CRP düzeyleri ve ESH hastalarda, sırası ile, 2.83 (1.12) $\mu\text{mol/L}$, 7.49 (10.23) mg/L ve 13.75 (12.07) mm/h olarak ve kontrollerde, sırası ile, 2.04 (0.65) $\mu\text{mol/L}$, 8.08 (12.47) mg/L ve 15.72 (12.04) mm/h olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrollerin serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.0001$) bulunurken, CRP düzeyleri ve ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p>0.05$) bulunmamıştır. Hastalarda MDA ve hs-CRP arasında pozitif ancak istatistiksel olarak anlamlı

olmayan bir korelasyon gözlenmiştir (0.249/0.055). Hasta ve kontrollerde ölçülen parametreler üzerinde yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi, sigara içme ve alkol kullanma alışkanlığının etkileri de incelenmiştir.

Çalışmamızda, ağır OUAS'li hastalarda, tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyonun bir sonucu olarak lipid peroksidasyonu belirteci olan MDA düzeylerinde artış gözlenirken, inflamasyon belirteçlerinden hs-CRP düzeylerinde ve ESH'de herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca MDA ve hs-CRP düzeyleri arasında zayıf bir ilişki gözlenmiştir.

VII. SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a condition characterized by the occurrence of repetitive episodes of partial or complete obstruction of airflow during sleep. Obstruction usually occurs in the upper airway and may lead to decreased blood oxygenation and fragmentation of the sleep cycle.

Although the etiology of OSAS is uncertain, intense local and systemic inflammation are present in these patients. In obstructive sleep apnea syndrome, upper airway inflammation has a potential role in upper airway collapse, whereas systemic inflammation relates to cardiovascular morbidity. The presence of systemic inflammation, characterized by elevated levels of certain potent pro-inflammatory mediators, such as C reactive protein, leptin, TNF- α , IL-6, may predispose to the development of cardiovascular complications observed in patients with OSAS. One of the relatively less studied underlying mechanisms that may be involved in the development of cardiovascular disease in sleep apnoea syndrome, is the formation of hypoxia-related free radicals and increased oxidative stress due to the intermittent hypoxia.

In our study, serum malondialdehyde (MDA) and c-reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 65 severe OSAS patients (47 men, 18 women) and 27 healthy (18 men, 9 women) have been investigated during controls. It is found that mean MDA and CRP levels in ESR patients, respectively, 2.83 (1.12) $\mu\text{mol/L}$, 7.49 (10.23) mg/L ve 13.75 (12.07) mm/h and during controls, respectively 2.04 (0.65) $\mu\text{mol/L}$, 8.08 (12.47) mg/L ve 15.72 (12.04) mm/h . While there is a significant difference in

MDA levels between patient and control statistically, there is no difference between CRP levels and ESR. In patients, there is a positive but a nonsignificant correlation has been observed between MDA and hs-CRP. Age, gender, body mass index, smoking and drinking behaviours have also been investigated on parameters of patients and controls.

In our study, while there is an increase on the MDA levels of severe OUAS patients which is an indicator of lipid peroxidation as a result of repetitive hypoxia/reoxygenation, there has been no change on hs-CRP levels which is an inflammation indicator and ESR. In addition, it was observed a weak positive correlation between MDA and hs-CRP levels.

VIII. KAYNAKLAR

1. Mirici A., Bingöl K., Kaynar H., Akgün M., Tutar Ü. ve ark., Obstrüktif Sleep-Apne Sendromu Semptom Prevalansını Araştıran Anket Çalışması. Solunum 2002;4:7-10
2. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM et al. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988;138:337-340.
3. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC et al. The sleep apnea syndromes. Ann Rev Med 1976;27:465-484.
4. Yuichiro J., Suzuki , Vivek J., Ah-Mee Park, Regina M.Day et al. Oxidative stres oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. Free Radical Bio Med 2006;40:1683-1692.
5. Young T., Patla M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. et al. The occurence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-1235.
6. Aydın H., Özgen F., Yetkin S., Sütçigil L. ve ark. Uyku ve Uykuda Solunum Bozuklukları. GATA Derg 2005; 21-29.
7. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. et al. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas analysis of pathogenic mechanisms. Eur Respir J 1994;7: 786-805.
8. Leung RS, Bradley TD. et al Sleep apnea and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 2147-2165.
9. Schulz R., Mahmoudi S., Hattar K., Sibelius U., Olschewski H., Mayer K., et al. Enhanced Release of Superoxide From Polymorphnuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. Impact of Continuius Positive Airway Pressure Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2000;62:566-570.

10. Christou K., Moulas N., Pastaka C., Gourgoulisanis K. et al. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4:225-228.
11. Polat S., Odontojenik Enfeksiyonlar. Ağız, Diş, Çene Hast. Cerr. 2006;1-67.
12. Ardıç S., Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon. *Türkiye Klinikleri J Int.Med.Sci.* 2007;3:61-68.
13. Woodson BT., Garancis JC., Toohill RJ. et al, Histopathologic Changes in Snoring and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Laryngoscope* 1991;101:1318-1322.
14. Paulsen FP., Steven P., Tsokos M., et al. Upper Airway Epithelial Structural Changes in Obstructive Sleep Disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:501-509.
15. Kurukahvecioğlu S., İncesulu A., Fırat H., Tezel Z., Erkam Ü., Ardıç S. ve ark. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Uvulopalatal Flep ile Tedavisi.KBB Forum Derg 2002;1:66-69.
16. Papila İ., Acioğlu E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Klinik Gelişim Derg.* 2005; 18:42-50.
17. İtil O., Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. *Türk Toraks Derneği Merkezii Kursu ders Notları Ankara 2002.*
18. Güven Fırat S. Solunumsal olayların skorlanması. *Türk Toraks Derneği Merkezi Kursu Ders Notları Ankara 2005.*
19. Richter DW, Spyer KM. et al. Studying rhytmogenesis of breathing comporison of, in vivo and in vitro models. *Trend Neurosci* 2001;24:464-472.
20. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. et al. Sleep apnea sydromes in Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. A. Mc Graw Hill Book: Newyork.p. Fishman Editor.1998;1617-1637.

21. Douglas NJ., Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. Lancet 1994;344:653-655.
22. Wiegand L, Zwilllich CW. Obstructive sleep apnea. Disease a month 1994;40:199-252.
23. Köktürk O. Uyku Apne Sendromu tanı yöntemleri. Türk Toraks Derneği 2. Yıllık Kongresi, Kemer, Antalya 1998.
24. Karasulu AL. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu Tanısı. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Ders Notları Ankara 2005.
25. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. Tüberküloz ve Toraks Derg 1999;47:250-254.
26. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED. et al, Longmore DB, Guz A. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. Eur Respir J. 1989;2:613-622.
27. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992; 13:399-416.
28. Fırat H. Uykuda solunum bozukluklarında polisomnografi uygulaması. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurs Ders Notları Ankara 2002.
29. Çiftçi B. Genel Prensipler, temel teknikler, kayıt protokoller. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Ders Notları Ankara 2005 .
30. Aksu M. Polisomnografi. Türk Uyku Araştırmaları Derneği 6. Ulusal Uyku ve Bozuklukları Kursu Ders Notları Ankara 2006.
31. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals, Other Reactive Species And Disease. Free Radicals In Biol And Med.2001;617-735.

32. Matsuo, M., Kaneko, T. The Chemistry Of Reactive Oxygen Species And Related Free Radicals. Free Radicals In Exers And Aging. RADÁK 2000;1-31.
33. Cadenas S., Barja, G., Poulsen H.E., Loft S. et al. Oxidative DNA damage estimated by oxo⁸dG in the liver of guinea-pigs supplemented with graded dietary doses of ascorbic acid and α -tocopherol. Carcinogenesis, 1997;12: 2373-2377
34. Kim J., Chehade J., Pinnas J.L., Mooradian A.D. et al. Effects of select antioxidants on malondialdehyde modification of proteins. Nutrition 2000;16:1079-1081
35. Cooper C.E., Volvaard N.B.J., Choueiri T., Wilson M.T. et al. Exersize free radicals and oxidative stress. Biochem Socie Transact, 2002;2:280-285
36. Gutteridge J.M.C., Halliwell B. Oxygen the breath of life or oxygen, the first toxic oxidizing air pollutant; Antioxidants In Nutrition, Health And Disease 1994;1-16.
37. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. et al. Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore 1996;611-633.
38. Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. W.B. Saunders Company, 3rd ed., Philadelphia 1995:20-121.
39. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3 rd ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1999;1642-1710.
40. Akkuş İ., Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları,Konya 1995.
41. Uzun K., Vural H., Öztürk T., Özer F., İmecik İ. ve ark. Diagnostic value of lipid peroxidation in lung cancer. East J Of Med 2000;5:48-51.

42. Wu L.L., Chiou C.C., Chang P.Y., Wu J.T. Urinary 8-OHdG A marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Cli Chim Acta* 2004;339:1-9.
43. Zieba M., Suwalski M., Kwiatkowska S., piasecka G., Grzelewska-Rzymowska, Stolarek R., Nowak D. et al. Comparison of hydrogen peroxide generation and the content of lipid peroxidation products in lung cancer tissue and pulmonary parenchyma. *Respir Med* 2000;94: 800-805.
44. Dotan Y., Lichtenberg D., Pinchuk I. et al. Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. *Prog in Lipid Res*, 2004;43:200-227.
45. Mac-Nee, W., Rahman, I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends In Mol Med*, 2001;7:55-62.
46. Gutteridge J.M.C., Halliwell B. Oxidative Stress; Antioxidants In *Nutrition, Health And Dis.* 1994;90-102.
47. Leeuwenburgh C., Heinecke J.W. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Med Chem* 2001;8:829-838.
48. Krapfenbauer K., Birnbacher R., Vierhapper H., Herkner K., Kampel D., Lubec G. et al. Glycooxidation, and protein and DNA oxidation in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci* 1998;95:331-337.
49. Gutteridge J.M.C., Halliwell B. Antioxidants Elixirs Of Life Or Media Hype. *Antioxidants In Nutrition, Health And Dis.* 1994;40-62.
50. Wall J. Antioxidants in prevention of reperfusion damage of vascular endothelium. *TSMJ* 2000; 1:67-71.
51. Gutteridge J.M.C., Halliwell B. Antioxidant vitamins and nutrients, *Antioxidants In Nutrition, Health And Dis.* 1994;63-81.

52. Öztürk L., Pelin Z., Kaynak D., Salbacak L., Özgür C., Mutlu A., Kaynak H., ve ark. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda NCPAP Tedavisine Uyuma Görsel Ağırlıklı Eğitimin Katkısı. Cerrahpaşa Tıp Derg 32:226-230.
53. Ohga E., Tomita T., Wada H., Yamamoto H., Nagase T., Ouchi Y., et al. Effects of Obstructive Sleep Apnea on Circulating ICAM-1, IL-8 and MCP-1. J Appl Physiol 2003;94:179-184
54. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury.FASEB J.1994;8:504-512
55. Fontana A, Constam DB, Frei K, Malipiero U, Pfister HW. et al. Modulation of the immun response by transforming growth factor beta.Int.Arch.Allergy Immunology. 1992;99:1-7
56. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leucocyte adhesion molecules in human disease. Annu Rev.Med.1994;45:361-378
57. Chensu SW, Ward PA. Damjanil I, Linder J. Anderson Pathology. İnflammation Mosby. St.Louis.1996;1:387-415
58. Levinson S.S., İnflammatory and long-term risc markers.Clin Lab Med 2006; ;26:553-570
59. Kullinsky V.I., Biochemical Aspects of İnflammation. Biochem Moscow 2007;72:595-607
60. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay ofcirculating C-reactive protein. Age-related values in the adult general population. Clin Chem 2000;46:34-38.
61. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. Jpn Heart J 2002;43:607-619.

62. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardio* 1990;65:168-172.
63. Eritrosit sedimentasyon hızı Çam H., Özkan H.Ç. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:194-200.
64. Luscinskas FW, Gimbrone MA. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leucocyte recruitment. *Annu Rev Med.* 1996;47:413-421.
65. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor- α in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993;21:447-463.
66. Larsson H., Carlson-Nordlander B., Lindblad LE., et al Temperature Thresholds in the Oropharynx of Patients With OSAS. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1246-1249
67. Cohn M., Hesla PE, Kiel M., et al Vibration Frequency of Snoring in OSA *Chest* 1986;89:529
68. Alwani A., Rubinstein I., ThaïNose and OSA. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:361-362.
69. Rubinstein I., Nasal İnflamation in Patients With OSA *Laryngoscope* 1995;105:175-177.
70. Müns G., Rubinstein I., Singer P., Phagocytosis and Oxidative Burst of Granulocytes in the Upper Respiratory Tract in Chronic and Acute İnflammation. *J Otolaryng* 1995;24:105-110.
71. Kramer MF, de la Chaux R., Fintelmann R., Rasp G., NARES a Risk Factor for OSA. *Am J Otolaryng* 2004;25:173-177.
72. Salerno FG, Carpagnano E., Guido P., Bonsignore MR, Roberti A., Aliani M., Vignola AM, Spanevello A., et al. Airway İnflammation in Patients Affected by Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir Med* 2004;98:25-28.

73. Arter JL, Chi DS, Girish M., Fitzgerald SM, Guha B., Krishnaswamy G., OSA, İnflamm and Cardiopulm Dis. 2004;1(9):2892-2900.
74. Visser M., Bouter LM, McQuillan GM et al Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. JAMA 1999;282:2131-2135.
75. Shamsuzzaman AS, Winnicki M., Lanfranchi P., et al Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea. Circulation 2002;105:2462-2464.
76. Köktürk O., Çiftçi TU, Mollarecep E., Çiftçi B., Elevated C-Reactive Protein Levels and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Int. Heart J 2005;46:801-809.
77. Ohga E., Nagase T., Tomita T., Teramoto S., Matsuse T., Katayama H., et al Increased Levels of Circulating ICAM-1, VCAM-1 and L-Selectin in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. J Appl Physiol 1999;87:10-14.
78. Yokoe T., Minoguchi K., Matsuo H., et al Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With OSAS are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. Circulation 2003;107:1129-1134.
79. Ip MSM, Lam KSL, Ho C, et al Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. Chest 2000;118:580-586.
80. Finck BN, Johnson RW, Tumor necrosis factor alpha regulates secretion of the adipocyte-derived cytokine, leptin. Microse Res Tech. 2000;50:209-215.
81. Ryan S., Taylor CT, Mc Nicholas WT, Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:824-830
82. Hatipoğlu U., Rubinstein I., Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pathogenesis 2003;70:665-671

83. Halliwell, B. Gutteridge jmc., free radicals in biology and medicine. Oxford, p 200,1999.
84. Wiseman, H., and Halliwell, B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species role in inflammatory disease and progression to cancer. Biochem. J. 1996 Jan 1;313(1):17-29.
85. Hinson RM, Williams JA, Shacter E., Elevated interleukin-6 is induced by prostaglandin E2 in a murine model of inflammation; possible role of cyclooxygenase-2. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:4885-4890.
86. Shacter E., Arzadon GK, Williams J., Elevation of IL-6 in response to a chronic inflammatory stimulus in mice inhibition by indomethacin. Blood 1992;80:194-202.
87. Karol A. Kaminski, Tomasz A. Bonda, Korecki J., Musial W., Oxidative stres and neutrophil activation-the two keystones of ischemia/reperfusion injury.
88. Pilz J., Meineke I., Gleiter CH. Measurement of free and bound malon dialdehyde in plasma by high-performance liquid chromatography as the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative. J. Chromatogr. 2000;742:315-325.
89. Yamauchi M., Kimura H., Oxidative stres and OSA. Antioxidants and Redox Signaling. 2008;10:755-768.
90. Minoguchi K., Yokoe T., Taneka A., Ohta S., Hirano T., Yoshino G., Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea Eur Respir J 2006;28:378-385
91. Dikmenoğlu N., Çiftçi B., İleri E., Güven S., Seringeç N., Aksoy Y., Ercil D., Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med 2006; 7:255-261

92. Lavie L., Vishevsky A., Lavie P., Oxidative stres and systemic inflammation in patients with sleep apnea:Role of obesity. Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Med Sleep and Biol Rhyt 2007;5:100-110.
93. Kapsimalis F., Vaouchakis G., Manousaki A., Daskas S., Nikita D., Kryger M., Gourgoulialis K., Association of Sleep Apnea Severity and Obesity with Insulin Resistance, CRP and Leptin Levels in male patients with obstructive sleep apnea 2007;136-143.
94. Peled N., Kassier M., Kramer M., Rogovski O., Shlomi D., Fox B., Berliner A., Shirit D., Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. Thrombosts Research 2008;121:631-636.
95. Bravo M., Serpero L., Barcelo A., Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. Sleep Breath 2007;11:177-185.
96. Lavie L., Lavie P., Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine Sleep Medicine 9 2008;247-253.
97. Naresh M. Punjabi The Epidemiology of Adult OSA Division of Pulmonary. Crit Care Med 2006;30:136-143.
98. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders an opportunity for prevention JAMA 1989;262:1479-1484.
99. Gislason T, Reynisdottir H, Kristbjarnarson H, Benediktsdottir B. Sleep habits and sleep disturbances among the elderly—an epidemiological survey. J Intern Med 1993;234:31-39.
100. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:144-148.

101. Launois SH, Pepin JL, Levy P. Sleep apnea in the elderly: a specificity Sleep Med Rev 2007;11:87-97.
102. Strohl KP, Redline S. Recognition of OSA. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:279-289.
103. 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;328:1230-1235.
104. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:685-689.
105. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:722-726.
106. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608-613.
107. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms Arch Intern Med 1996;156:2445-2451.
108. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest 2000;118:372-379.
109. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 2005;28:309-314.

110. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-1192.
111. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000;4:435-452.
112. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner JA, Peltonen M, Karason K, Sjostrom L. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep* 2007;30:703-710.
113. Teramoto S., Yamamoto H., Yamaguchi Y., Namba R., Ouchi Y., Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome. *Chest* 2005;127:1074-1075
114. Teramoto S., Yamamoto H., Ouchi Y., Increased C-Reactive Protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2003 Feb 11;107(5):140.
115. Li Y., Geater A., Chongsuvivatwong V., Liu A., Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome. 2006; 7:255-261.
116. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981;71:240-245.
117. Remmers JE. OSA. A common disorder exacerbated by alcohol. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:153-155.
118. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep* 1996;19:531-538.

119. Peppard PE, Austin D, Brown RL. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med* 2007;3:265-270.
120. Ip MS, Lam B, Laufer IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-69.
121. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleepdisordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-173.

IX.ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Balıkesir-Edremit'te doğdum. Sırasıyla 1988 yılında Edremit Cumhuriyet İlköğretim Okulu'ndan, 1991 yılında Edremit Mehmet Akif Ersoy Ortaokulundan, 1994 yılında Edremit Lisesi'nden mezun oldum. 1995 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girmeye hak kazandım. 1999 yılında mezun olduktan sonra 2000-2001 yılları arasında askerliğimi Ağrı Asker Hastanesi' nde yaptım. Türk Silahlı Kuvvetlerine 2002 yılında eczacı sınıfı subay olarak girmeye hak kazandım. Halen eczacı sınıfı subay olarak Kara Kuvvetleri Komutanlığı karargâhında lojistik plan subayı olarak görev yapmaktayım. Evliyim.