

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK/(TIP) ANABİLİM DALI



**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
BECLİN-1 VE HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR-1
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Eda DEMİR

Danışman

Dr.Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN

Hatay – 2022

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK/(TIP) ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
BECLİN-1 VE HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR-1
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Eda DEMİR

Danışman

Dr.Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
21.YL.011 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Hatay – 2022

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK/(TIP) ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
BECLİN-1 VE HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR-1
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Eda DEMİR

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından / ... / 2022 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı:..... (imza)

Üye: (imza)

Üye: (imza)

Bu tez, Enstitümüz Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Enstitü Müdürü
Prof.Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

TEŞEKKÜR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'ndaki yüksek lisans eğitimim süresince tecrübe ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren, manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah ARPACI'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğiyle çalışmalarına yön veren, bilgisiyle, titizliğiyle örnek aldığım, aynı zamanda mesleki, akademik ve sosyal her konuda benim için gerçek bir yol gösterici olan birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Dr.Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca her aşamasında bilgi birikimini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN'a,

Tezimin hazırlanmasında katkılarını gördüğüm beraber çalışma fırsatı bulduğum ve gelişimime katkı sağlayan Göğüs Hastalıkları ABD' dan Dr. Öğretim Üyesi Nursel DİKMEN'e

Yüksek lisans eğitimim boyunca, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, destekleri ile yanımda olan değerli Moleküler Biyokimya ve Genetik ailesine,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen, her konuda yanımda duran kıymetli aileme,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uyku Fizyolojisi	3
2.2. Uyku Bozuklukları ve Uyku İle İlgili Tanımlar	5
2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	8
2.3.1. Epidemiyoloji	8
2.3.2. Fiziopatoloji.....	8
2.3.3. Risk Faktörleri	10
2.3.4. Klinik Özellikler	11
2.3.5. Fizik Muayene	13
2.3.6. Tanı Yöntemleri.....	14
2.3.6.1. Polisomnografi.....	14
2.3.6.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Polisomnografik Sınıflaması	16
2.3.7. Tanı Kriterleri	17
2.3.8. Tedavi.....	17
2.3.8.1. Genel Önlemler	17
2.3.8.2. Medikal Tedavi	18
2.3.8.3. Ağız İçi Araç Tedavisi ve Cerrahi Tedavi.....	19
2.3.8.4. Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi.....	19
2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu İle İlişkili Hastalıklar ve Sağlık Sorunları.....	21
2.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Hipoksi İlişkisi.....	23

2.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Oksidatif Stres İlişkisi	24
2.7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon	25
2.7.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa.....	27
2.7.2. İnterlökin-6	27
2.7.3. C-Reaktif Protein	28
2.8. Hipoksi İle İndüklenen Faktör-1 Alfa.....	29
2.9. Beclin-1	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışma Grubu.....	33
3.2. Etik Kurul Onayı.....	33
3.3. Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması.....	33
3.4. Kullanılan Cihazlar	34
3.5. Numunelerin Çalışılması.....	34
3.5.1. Serum Total Antioksidan Status Ölçümü	34
3.5.2. Serum Total Oksidan Status Ölçümü	34
3.5.3. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması.....	35
3.6. ELISA Yöntemi ile Ölçülen Parametreler	35
3.6.1. Beclin-1 Ölçümü	35
3.6.2. Hipoksi İle İndüklenen Faktör-1 Alfa Ölçümü	35
3.6.3. Serum Tümör Nekroz Faktör-Alfa Ölçümü	35
3.6.4. Serum İnterlökin-6 Ölçümü.....	36
3.7. Polisomnografik Veriler	36
3.8. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR	60
EKLER	71
EK-1	71
EK-2	72
EK-3	73
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Obstrüktif uyku apne sendromunda patofizyolojik değişiklikler	9
Şekil 2.2	Beclin-1 proteininin yapısı, pozitif ve negatif düzenleyicileri.....	32
Şekil 4.1	Hafif-orta şiddetteki obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bir tanı testi olarak Beclin-1 ve HIF-1 α için ROC eğrisi.....	47
Şekil 4.1	Ağır obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bir tanı testi olarak Beclin-1 ve HIF-1 α için ROC eğrisi.....	48



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre uykuda solunum bozuklukları (ICSD-3).....	6
Çizelge 2.2 Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatogenezinde rol oynayan faktörler	9
Çizelge 2.3 Obstrüktif uyku apne sendromu semptomları	12
Çizelge 2.4 Standart polisomnografi parametreleri	15
Çizelge 2.5 Obstrüktif uyku apne sendromunda karakteristik polisomnografi bulguları ...	16
Çizelge 2.6 Apne hipopne indeksi değerine göre obstrüktif uyku apne sendromu sınıflaması.....	16
Çizelge 4.1 Kontrol grubu ile hafif-orta ve ağır obstrüktif uyku apne sendromu grubunun yaş, VKİ ve polisomnografik bulgular yönünden karşılaştırılması	39
Çizelge 4.2 Kontrol grubu ile hafif-orta ve ağır obstrüktif uyku apne sendromu grubunun TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α ve CRP yönünden karşılaştırılması	42
Çizelge 4.3 Kontrol grubu ile hafif-orta ve ağır obstrüktif uyku apne sendromu grupları arasında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması	43
Çizelge 4.4 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α ve CRP düzeylerinin tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması	44
Çizelge 4.5 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması	44
Çizelge 4.6 Yaş, VKİ, AHİ, ODİ, TAS, TOS, OSİ ve inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon analizleri	46
Çizelge 4.7 Hafif-orta şiddetteki obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bir tanı testi olarak HIF-1 α için EAA ve eşik değerleri.....	47
Çizelge 4.8 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bir tanı testi olarak HIF-1 α için EAA ve eşik değerleri.....	48
Çizelge 4.9 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu için etkili faktörleri belirlemeye yönelik lojistik regresyon analizi.....	49

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

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

AHI: Apne Hipopne İndeksi

ANP: Atrial Natriüretik Peptid

ATG: Otofaji İlişkili Genler

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)

CRP: C-reaktif protein

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiyelografi

EOG: Elektrookülografi

GAUH: Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

HIF-1: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1

ICSD: International Classification of Sleep Disorders (Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması)

IL-6: İnterlökin-6

İH: İntermitant (Aralıklı) Hipoksi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Non-REM (NREM): Non-Rapid Eye Movements (Hızlı Göz Hareketlerinin Olmayan)

OCST: Sınırlı Parametrelili Cihazlar

ODİ: Oksijen Desatürasyonu İndeksi

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PaO₂: Alveoler Oksijen Basıncı

PAP: Pozitif Havayolu Basıncı

PSG: Polisomnografi

RDI: Respiratory Disturbance Indeks (Solunum Bozukluğu İndeksi)

REM: Rapid Eye Movements (Hızlı Göz Hareketleri)

RERA: Respiratory Effort Related Arousal (Solunumsal Çabayla İlişkili Arousal)

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SpO₂: Periferik Kandaki Oksijen Satürasyonu

TAS: Total Antioksidan Status

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TOS: Total Oksidan Status

TTD: Türk Toraks Derneği

ÜSY: Üst Solunum Yolu

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Beclin-1 ve Hipoksi İle İndüklenen Faktör-1 Düzeylerinin Araştırılması

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolunun tam veya parsiyel obstrüksiyonları ile ortaya çıkan ve sıklıkla buna eşlik eden kan oksijen saturasyonlarında (SpO_2) azalma ve uyanmalar ile karakterize olan bir sendromdur.

Bu çalışmada amacımız OUAS olan hastalarda Beclin-1, HIF-1 α , inflammatuar ve oksidatif stres markırlarının düzeylerinin belirlenmesi, CPAP tedavisinin otofajik, hipoksik ve oksidatif stres parametreleri üzerine olan etkisini incelemek ve bu parametrelerin klinik ile olan korelasyonunu ortaya koymaktır.

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18-69 yaş arasında 27 kontrol, 42 hafif-orta şiddette OUAS tanısı alan hasta ve 28 ağır OUAS tanısı alan hasta olmak üzere toplam 97 kişi dahil edildi. Ağır OUAS hastalarında CPAP tedavi öncesi ve CPAP tedavisinin üçüncü ayında sonuçlar kaydedildi. Kan örneklerinde Beclin-1, HIF-1 α , TNF- α ve IL-6 düzeyleri ELİSA yöntemiyle, TAS (Total Antioksidan Status) ve TOS (Total Oksidan Status) parametreleri ise kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) $TOS/TAS \times 100$ şeklinde hesaplandı. Veriler için analizler IBM SPSS versiyon 22.0 ile yapıldı. Genel olarak istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak ele alınırken, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Test için anlamlılık düzeyi $p < 0.02$ olarak ele alındı.

Kontrol grubu ile hafif-orta ve ağır OUAS grubunun TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α , CRP, TOS ve OSİ parametrelerinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hafif-orta OUAS ve ağır OUAS hastalarının TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α , CRP, TOS ve OSİ değerleri kontrol grubu değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. OUAS grupları arasında serum TAS düzeyleri bakımından anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Ağır OUAS hastalarında tedaviden 3 ay sonraki TNF- α , IL-6, HIF-1 α , CRP, TOS ve OSİ değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Ağır OUAS hastalarında tedaviden 3 ay sonraki Beclin-1 değerleri ise tedavi öncesine göre anlamlı bulunmamıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında CPAP tedavisinin Beclin-1 düzeyleri üzerine olan etkisi, Beclin-1 ve HIF-1 α 'nın oksidatif stres ile olan ilişkisi ilk kez çalışılmıştır. HIF-1 α düzeylerinin intermitant hipoksi (İH), proinflammatuar markırlar ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu; hastalık patogeneziinde rol oynadığı ve diagnostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca OUAS'ta otofajik yolların etkilendiği ve hastalık patogeneziyle ilişkili olabileceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: OUAS, Oksidatif Stres, İnflamasyon, Beclin-1, HIF-1

ABSTRACT

Investigation of Beclin-1 and Hypoxia-Induced Factor-1 Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome that occurs with recurrent complete or partial obstructions of the upper airway during sleep and is characterized by a decrease in blood oxygen saturation (SpO₂) and awakenings often accompanying this.

In this study, our aim was to determine the levels of Beclin-1, HIF-1 α , inflammatory and oxidative stress markers in patients with OSAS, to examine the effect of CPAP treatment on autophagic, hypoxic and oxidative stress parameters, and to reveal the correlation of these parameters with clinical.

A total of 97 people, 27 controls, 42 patients diagnosed with mild-moderate OSAS, and 28 patients diagnosed with severe OSAS, between the ages of 18-69, at Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical Faculty Health Research and Practice Hospital Chest Diseases Outpatient Clinic were included in the study. Results were recorded before CPAP treatment and at the third month of CPAP treatment in severe OSAS patients. Beclin-1, HIF-1 α , TNF- α and IL-6 levels in blood samples were studied by ELISA method, and TAS (Total Antioxidant Status) and TOS (Total Oxidant Status) parameters were studied by colorimetric method. Oxidative Stress Index (OSI) was calculated as $TOS/TAS \times 100$. Analyses for data were performed with IBM SPSS version 22.0. While the statistical significance level was considered as $p < 0.05$ in general, the significance level was considered as $p < 0.02$ for the Bonferroni corrected Mann Whitney U Test.

A significant difference was found between the values of TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α , CRP, TOS and OSI parameters of the control group and mild-moderate and severe OSAS groups. TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α , CRP, TOS and OSI values of patients with mild-moderate OSAS and severe OSAS were found to be significantly higher than the values of the control group. There was no significant difference between the OSAS groups in terms of serum TAS levels. In severe OSAS patients, TNF- α , IL-6, HIF-1 α , CRP, TOS and OSI values 3 months after treatment were found to be statistically significantly lower than before treatment. In severe OSAS patients, Beclin-1 values 3 months after treatment were not found to be significant compared to before treatment.

The effect of CPAP treatment on Beclin-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome and the relationship between Beclin-1 and HIF-1 α and oxidative stress were studied for the first time. HIF-1 α levels are associated with intermittent hypoxia (IH), proinflammatory markers and oxidative stress; it is thought to play a role in the pathogenesis of the disease and may be a diagnostic marker. In addition, it can be said that autophagic pathways are affected in OSAS and may be related to the pathogenesis of the disease.

Keywords: OSAS, Oxidative Stress, Inflammation, Beclin-1, HIF-1

1. GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst solunum yolunun (ÜSY) tekrarlayıcı biçimde tam (apne) veya kısmi (hipopne) daralmalarıyla karakterize olan (Ralls ve Cutchen 2019, Andaku ve ark. 2015) ve solunum duraklamaları, intermitant hipoksi (İH) ve uyku bölünmeleri ile sonuçlanan, giderek yaygınlaşan bir uyku bozukluğu durumudur (Gaines ve ark. 2018). ÜSY'nin kollapsı doğrudan tekrarlayan apne, kronik hipoksi, oksijen desatürasyonu ve hiperkapniye yol açmaktadır (Liu ve ark. 2020; Andaku ve ark. 2015). Özellikle, erkek cinsiyet, yaş, obezite, endokrin patolojiler, anatomik bozukluklar, aile öyküsü, tütün ve alkol tüketimi OUAS için risk faktörleridir. Kilolu erkek hastanın gürültülü horlama, uykuda boğulma, gündüz aşırı uykululuk ve tanıklı apne öyküsü ile başvurması tipiktir (Başoğlu 2017). Hastalığa tanı koymak için klinik değerlendirme ile birlikte uyku testi yapılır. Böylece uyku sırasında solunum ile ilgili patolojiler objektif olarak değerlendirilmiş olur. Hasta değerlendirmede ‘‘polisomnografi (PSG)’’ altın standarttır (Arnold ve ark. 2017).

Obstrüktif uyku apne sendromunun medikal tedavisinde hastalığın şiddetinden bağımsız olarak hastalar için kilo vermesi, alkol, sigara ve sedatif ilaçların kullanımının kısıtlanması, reflüyü önleyici tedbirler ve uyku pozisyonunun ayarlanması gibi genel önlemler yer alır (Demir 2007). Ayrıca komorbidite tedavisi ve diğer ilaç tedavileri uygulanmaktadır. Orta ve ağır OUAS olan hastalar için sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulama tedavisi kullanılmaktadır. CPAP kapalı bir yüz veya burun maskesine bağlanan bir hortum ve hava pompası ile uyku sırasında hafif ve devamlı pozitif basınçla ÜSY'nin kollabe olmasını engelleyen tedavi etmek amacıyla kullanılan cihazdır (Ip ve ark. 2004).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında görülen sistemik disfonksiyonu tetikleyen patolojik mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır, ancak genel olarak etkileri inflamasyona yol açan İH ile bağlantılı bulunmuştur (Ryan 2016). Nazal CPAP tedavisi bu hastalardaki lokal ve sistemik inflamasyonu azaltmaktadır (Ardıç 2007). Böylece solunum çabası azalmakta, apne ortadan kalkmakta, oksijen desatürasyonu ve kardiyovasküler patolojiler azalmakta, uykudaki düzelmeye bağlı

olarak semptomlar ortadan kalkmaktadır. CPAP tedavisi ile sistolik kan basıncında azalma, ventriküler fonksiyonlarda düzelme dikkat çekmektedir (Ip ve ark. 2004).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında proinflamatuvar bir sitokin olan Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α)'nın hastalık patogenezinde rol oynadığı ve CPAP tedavisiyle serum düzeylerinde azalma olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca proinflamatuvar bir sitokin olan İnterlökin-6 (IL-6)'nın OUAS patogenezinde rol oynadığı (Gozal ve Gozal 2019) ve karaciğerde üretimi ve salınımı IL-6 bağımlı olan C-Reaktif Protein (CRP)'nin OUAS hastalarında artış gösterdiği daha önce yapılmış olan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Gozal ve ark. 2012).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında hipoksi ve oksidatif stres sistemik inflamasyonun tetiklenmesinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmiştir (Meier ve ark. 2004). Oksijen metabolizması homeostazından sorumlu ana faktör, Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1 (HIF-1)'dir. OUAS'da görülen İH, HIF-1 α 'yı artırır. HIF-1 tarafından da reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi artmaktadır. HIF-1 α OUAS ilişkili olup (Prabhakar ve ark. 2020) ROS'ların dolaşımdaki seviyeleri yükselmiştir (Kent ve ark. 2011).

Son zamanlarda, otofajinin OUAS patogenezindeki rolü sorgulanmıştır ve yapılan çalışmalarda otofaji ve kronik İH ilişkilendirilmiştir (Xie ve ark. 2016). OUAS hastalarında İH tarafından yönlendirilen sistemik süreçlerde otofajinin potansiyel bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Beclin-1, makrotofaji mekanizmasının temel molekülü olup makrotofajinin düzensizliği metabolik bozukluklara neden olmaktadır (Son ve ark. 2020).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Fizyolojisi

Organizmanın, çeşitli uyaranlarla değişik şiddetlerde geçici, kısmi ve periyodik olarak geri döndürülebilir biçimde çevreyle iletişiminin kesilmesi uyku olarak tanımlanmaktadır (Sharma ve Sharma 2006; Vyazovskiy ve Delogu 2014). Tüm canlılar için bir gereksinim ve yenilenme süreci olan uyku, insan ömrünün yaklaşık 1/3'ünü kapsar. Yapılan araştırmalarda hayvanların uykusuz bırakılmasıyla yaşamlarını tehlikeye sokacak birçok patofizyolojik olaylarla karşılaştıkları görülmüştür. Uyku ve dinlenme sürecinin canlılar için önemli olduğu ortaya konmuştur (Hungs ve Mignot 2001).

Elektrofizyolojik çalışmalar uykunun durgun olmayan bir süreç olduğunu ve belirli aralıklarla tekrar eden REM (Rapid Eye Movements, hızlı göz hareketleri) ve non-REM (non-Rapid Eye Movements, NREM, hızlı göz hareketlerinin olmadığı) uykusu olmak üzere iki ana bölüm ve beş farklı evreden oluştuğu ortaya konmuştur (Benington ve Frank 2003; Iber ve ark. 2007). Bu evreler elektroensefalografi (EEG) ile ölçülen beyin elektrik aktivitesi, göz hareketleri ve kas tonusundaki değişiklikler değerlendirilerek belirlenmiştir (Benington ve Frank 2003). Bu evreleme 2007 yılına kadar kabul edilmiş (Berry ark. 2012; Çiftçi ve ark. 2012), daha sonra yeniden düzenlenerek 2012'de "Manual for Scoring Sleep-Version 2" şeklinde günümüzdeki kullanımına girmiştir. Bu skorlama ile nonhomojen bir yapıya sahip olan uyku elektrofizyolojik, davranışsal ve nöronal aktivite özellikleri temelinde iki ana bölümden (NREM ve REM uyku dönemi) oluşur ve bu bölümlerden NREM de N1, N2 ve N3 olmak üzere kendi içerisinde üçe ayrılır (Walter ve ark. 2008; Berry 2011). NREM1 ile başlayıp NREM2, NREM3 şeklinde devam edip REM evresi ile sonlanan bir uyku döngüsü yaklaşık 90-120 dakika sürer. Bu döngü gece boyunca 4-6 kere meydana gelmektedir (Lee-Chiong T 2010). Skorlamada EEG, submental elektromiyelografi (EMG) ve elektrookülografi (EOG) verileri ele alınarak bu sınıflandırma yapılmaktadır (Walter ve ark. 2008).

Erişkin bireylerde NREM uyku süresinin %75-80'ini oluşturur. Vücut için restoratif ve iyileşici dönemler olarak bilinen NREM'in uyku evrelerinde (Maquet 2001), fiziksel dinlenme, hücre onarımı ve yenilenmesi gerçekleşir. Uykunun bu döneminde vücut ısısı, kalp hızı ve solunum sayısı uyanıklığa göre düşüş gösterir. NREM evre 1 ve 2 olarak isimlendirilen evreler yüzeysel uyku dönemlerini oluştururken, NREM evre 3 derin uykuyu ifade etmektedir (Ropper ve Brown 2006). Tüm gece uykusunun %2-5'ini evre 1, %45-55'ini evre 2 ve %20-25'ini evre 3 oluşturmaktadır (Roehrs 2000; Öztürk 2008).

Uyanıklık evresinden sonra oluşan ve diğer evreler arasında köprü oluşturan uykunun başlangıcını kapsayan NREM1 evredir. Bu evrede yavaş göz hareketleri saptanır (Kazbunda 2006; Berry RB 2011). Ayrıca alfa zemin aktivitesinin kaybolması ve EMG aktivitesinde düşmeyle karakterize olan evre 1'in uyku içerisindeki oranı yaş ile paralel olarak artış gösterir. Bu evrede uyanma eşiği düşük olup birey kolaylıkla uyandırılabilir (Ropper ve Brown 2006).

Toplam uyku süresinin en büyük bölümünü oluşturan NREM2 evredir (Berry RB 2011). Kasların kapanmaya başladığı aşamadır (Sateia 2014). Her siklusta ortalama 10-25 dakika süren bu evrede EMG aktivitesi NREM evre 1'e göre nispeten daha düşüktür (Ropper ve Brown 2006). Bu evrede göz hareketleri artık son bulur, nadiren rüya görülür (Kazbunda 2006).

Derin uykunun olduğu ve rüyaların görüldüğü NREM3 evresidir (Kazbunda 2006). Bu evre yavaş beyin dalgalarının olduğu derin uyku ve minimal zihinsel aktivite ile ilişkili olan evredir (Sateia 2014).

Hızlı göz hareketlerinin olmadığı NREM evreleri genel olarak en az seviyede aktivitenin gösterildiği, metabolizmanın yavaşladığı, kalp-damar sistemi ve solunum sisteminin hareketliliği ve beyin kan dolaşımının azaldığı evrelerdir (Aydın ve ark. 2005).

Hızlı göz hareketlerinin olduğu ve rüyaların görüldüğü REM uyku evresi, tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur. Bu evrede kişinin uyandırılması kolaydır (Ropper ve Brown 2006). Bu evrede beyin aktivitesi uyanık olduğu zamana benzer olarak kabul edilip (Vyazovski 2014); EEG'de uyanıklığa benzer düşük voltajlı, karışık frekanslı, hızlı aktivite gözlenir (Ropper ve Brown 2006). REM uykusunda beyinde bulunan nöronların aktivitelerini arttırdıkları ve bunun sonucu olarak beyinde oksijen kullanımı ve metabolik

hızın artış gösterdiği bildirilmiştir (Rechtschaffen ve Siegel 2000). Bu evrede kalp hızının, kan basıncının ve solunumun düzensizleştiği de bildirilmektedir (Öztürk 2008).

2.2. Uyku Bozuklukları ve Uyku İle İlgili Tanımlar

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeyde ortaya çıkan değişikliklerin neden olduğu morbidite ve mortalite artışına yol açan klinik tablolar “uykuda solunum bozuklukları” olarak adlandırılmaktadır (AASM 2005). Uyku bozukluğu başka bir bedensel ya da ruhsal hastalığın bir belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi başlı başına bir hastalık olarak da görülebilmektedir. Uyku hastalıklarında standart bir tanı ve tedavi yaklaşımı belirlemek amacı ile ilk sınıflama 1979 yılında yapılmış ve dört ana grupta ele alınan uyku bozuklukları, 1991 yılında detaylı olarak incelenmiş, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD) adıyla yayımlanmıştır (Sateia 2014).

Bilinen tüm uyku ve arousal bozuklukları 2005 yılında tanımlanarak, uyku bozuklukları 8 ana başlık altında toplanmış ve ICSD-2 olarak adlandırılmıştır (AASM 2005). Son olarak 2014 yılında üçüncü versiyonu yayımlanan ICSD-3’te mevcut sınıflama tekrar revize edilerek özellikle her bölüm sonuna izole semptomlar eklenerek uyku bozuklukları; insomnia, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, hipersomnia ile seyreden santral hastalıklar, sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları, parasomnialar, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları ve diğer uyku bozuklukları olarak 7 temel kategoride sınıflandırılıp yeniden yayınlanmıştır (Sateia 2014). Bu sınıflamaya göre OUAS ikinci kategoride uyku ile ilişkili olan solunum bozuklukları arasında yer almaktadır (AASM 2014). Son sınıflama ile Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) uykuda solunum bozukluklarını 5 ana başlık altında sınıflandırılmış olup Çizelge 2.1’ de gösterilmiştir (AASM 2014).

Çizelge 2.1 Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre uykuda solunum bozuklukları (ICSD-3)

A. Obstrüktif Uyku Apne Bozuklukları Erişkin obstrüktif uyku apnesi Çocuk obstrüktif uyku apnesi (çocuk hastalıkları ile ilgili)
B. Santral Uyku Apne Sendromları Cheyne – Stokes solunum ile beraber santral uyku apne sendromu Cheyne – Stokes dışı medikal durumlara bağlı santral uyku apne sendromu Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne sendromu İlaç veya madde kullanımına bağlı santral uyku apne sendromu Primer santral uyku apne Primer infant santral uyku apne (çocuk hastalıkları ile ilgili) Primer prematürite santral uyku apne (çocuk hastalıkları ile ilgili) Tedavide gelişen santral uyku apne
C. Uyku İlişkili Hipoventilasyon Bozuklukları Obezite hipoventilasyon sendromu Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu (çocuk hastalıkları ile ilgili) Hipotalamik disfonksiyonun eşlik ettiği geç başlangıçlı santral hipoventilasyon İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
D. Uyku İlişkili Hipoksemi Bozukluğu Uyku ilişkili hipoksemi
E. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar Horlama Katatreni (uyku ilişkili inleme)

Tanımlar

Apne: ÜSY'nin uyku esnasında 10 saniye veya daha uzun süreli ağız ve burundaki hava akımının durmasına denir (AASM 2014). 3 tip apne vardır;

1.Obstrüktif (Tıkayıcı) apne: Apne esnasında solunum çabası sürmesine rağmen ÜSY'de hava akımı sağlanamamaktadır (Berry ve ark. 2012; AASM 2014).

2.Santral apne: Apne esnasında abdominal ve torasik solunum hareketleri durmasıyla birlikte (Sarı ve ark. 2011), ağız ve burundan hava akımı kesilmesi ve solunum çabasının olmaması durumudur (Berry ve ark. 2012).

3.Mikst apne: Başlangıçta santral apne gibi başlayıp abdominal ve torasik solunum hareketlerinin yeniden başlamasına rağmen apnenin sürmesi durumudur (Sarı ve ark. 2011; Berry ve ark. 2012)

Hipopne: 10 saniye ya da daha fazla süreyle ağız ve burundaki hava akımında %30 veya daha fazla azalma ile birlikte, oksijen satürasyonunda %3-4 düşme veya arousal gelişmesidir (Berry ve ark. 2012).

Arousal: Mikrouyanıklık da denilebilen (Bery ve Foster 2000) genellikle anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreyle uyanıklık durumuna veya daha yüzeysel uyku evresine ani geçişler olmasıdır (AASM 2014; Bery ve Foster 2000).

Uyku Etkinliği: Uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranıdır.

Apne İndeksi: Uykuda saat başına düşen apne sayısıdır.

Apne Hipopne indeksi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopnelerin toplam sayısının saat olarak uyku süresine bölünmesiyle elde edilen bir değeri ifade eder (Berry ve ark. 2020).

Solunumsal Çabayla İlişkili Arousal (RERA- Respiratory Effort Related Arousal): Apne ve hipopne olarak tanımlanamayan solunum efor artışı ile karakterize olan ve arousala sonuçlanan bir durumdur (Berry ve ark. 2012).

Solunum Bozukluğu İndeksi (RDI -Respiratory Disturbance Indeks): Apne, hipopne ve RERA sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen değerdir (Berry ve ark. 2012). Eğer uyku incelemesi yapılamayan bir portabl monitör ile ölçüm yapılıyorsa RDI, AHI olarak da isimlendirilmektedir (Iber ve ark. 2007).

Oksijen Desatürasyonu İndeksi (ODI): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının saat başına düşen sayısıdır (Berry ve ark. 2012).

Solunumsal Arousal İndeksi: Apne, hipopne ve RERA'ların yol açtığı arousalların uyku saati başına düşen sayısıdır (Berry ve ark. 2012).

Desatürasyon İndeksi: Bir saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır (Aksu 2014).

Minimal Oksijen Satürasyonu: Uyku süresince meydana gelen en düşük oksijen satürasyonudur (Aksu 2014).

2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.3.1. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda OUAS sıklığı değişik ülkelerde OUAS ön tanısıyla uyku ünitelerine başvuran kişilerde %62,0-%88,0 aralığında bulunmuştur (Karkinski ve ark. 2017; Li ve ark. 2017; Xie ve ark. 2017). Ülkemizde uyku ünitelerine başvuran kişilerde OUAS sıklığının %66,4-%87,5 arasında olduğu bildirilmiştir (Ersoy 2019; Korucuoğlu Valandova 2016).

Obstrüktif uyku apne sendromu için cinsiyet (erkek), tütün kullanımı, ileri yaş ve obezite risk faktörleri arasında yer almaktadır (Kandasamy ve ark. 2019). Ayrıca OUAS ile komorbidite varlığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Korucuoğlu Valandova 2016; Xie ve ark. 2017). Başta hipertansiyon olmak üzere diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve daha birçok hastalık OUAS ile birlikte görülmekte ve OUAS sıklığı ve şiddetini arttırabilmektedir (BaHammam 2015; Haba- Rubio ve ark. 2015; Vgontzas ve ark. 2014). Sigara ve alkol kullanımının da OUAS sıklığını arttırdığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (Arita ve ark. 2015; Şahin ve ark. 2014).

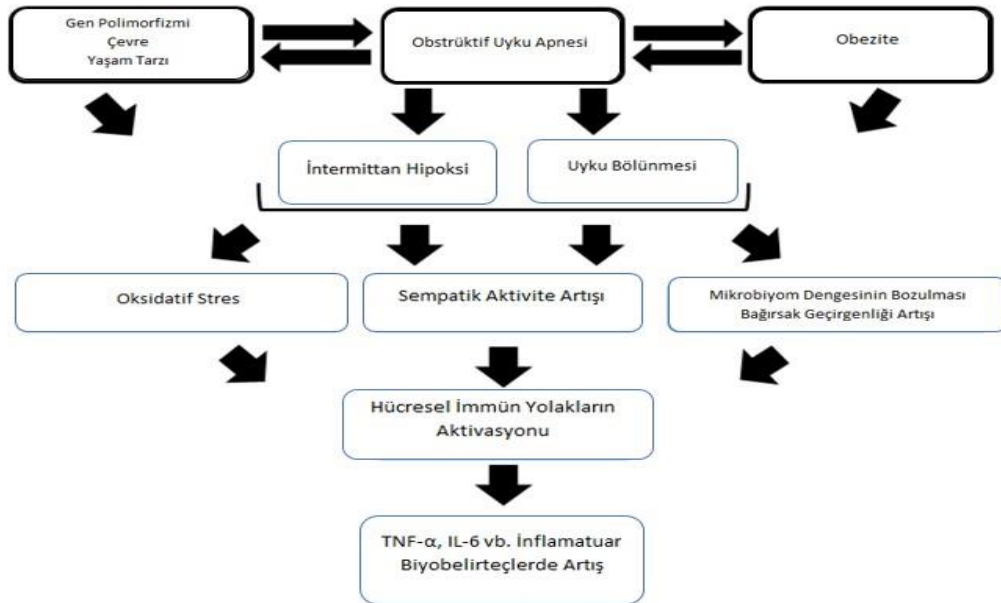
2.3.2. Fizyopatoloji

Obstrüktif uyku apnesi sendromu oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahip olmakla birlikte OUAS'lı bireye göre katkıda bulunan faktörler değişkenlik göstermektedir (Özol 2019; Gaudette ve Kimoff 2010). OUAS patofizyolojisinde yaş, cinsiyet, obezite, ilaç kullanımı, anatomik veya pozisyonel ÜSY açıklığını azaltan nedenler, mekanik etkenler, ÜSY kas fonksiyonu, ÜSY refleksleri ve santral nedenler üzerinde durulmaktadır (Berkeşoğlu 2011). OUAS fizyopatogenezinde rol oynayan faktörler Çizelge 2.2'de gösterilmiştir (Osman ve ark. 2018; Ersoy 2019).

Çizelge 2.2 Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatogenezinde rol oynayan faktörler

1- GENEL FAKTÖRLER -Antropometrik özellikler (Cinsiyet,Yaş) - Obezite - Horlama - İlaçlar - Genetik	3-ANATOMİK FAKTÖRLER - Spesifik anatomik lezyonlar - Boyun çapı - Baş ve boyun pozisyonu - Nazal obstrüksiyon
2- MEKANİK FAKTÖRLER - Havayolu çapı ve şekli - Supin pozisyonu - ÜSY rezistansı - ÜSY kompliyansı - İntraluminal basınç - Ekstraluminal basınç - Torasik kaudal traksiyon - Mukozal adheziv etkiler - Vasküler faktörler	4-NÖROMÜSKÜLER FAKTÖRLER - ÜSY dilatör kasları - Dilatör kas/ Diafragma ilişkisi - ÜSY refleksleri
	5-SANTRAL FAKTÖRLER - Hipokapnik apneik eşik - Periyodik solunum - Arousal - Sitokinler

Obstrüktif uyku apne sendromu obezite, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri arasındaki etkileşimler şekil 2.1’de gösterilmiş olup, sonuçta TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışına neden olarak sistemik inflamasyonla sonuçlanan patofizyolojik değişikliğe yol açar (Kheirandish-Gozal ve Gozal 2019).



Şekil 2.1 Obstrüktif uyku apne sendromunda patofizyolojik değişiklikler (134)

2.3.3. Risk Faktörleri

Üst solunum yolunun genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'ye eğilimi artırmaktadır. Yaş, cinsiyet, obezite, boyun çevresi, ırk, genetik faktörler, sigara, alkol, sedatif kullanımı ve eşlik eden hastalıklar OUAS ile ilgili risk faktörleri olup en belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir (Bery ve Foster 2005; Ramsey ve ark. 2007).

Yaş: Yaşın artması ile birlikte ÜSY'nin kas tonusu azalır, farengeal direnç ve horlama prevalansı artar. Dolayısıyla uyku apnesi orta yaş ve üzerindeki erişkinlerde gençlere göre 2-3 kat daha fazladır. Özellikle 45-60 yaş arasındaki erkekler OUAS için yüksek risk grubunu oluşturduğu, 65 yaş civarında plato çizdiği ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir (Bery ve Foster 2005; Berry ve ark. 2012; Demir ve ark. 2012). Yaşlanma ile birlikte vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiovasküler fonksiyonlarda değişim olduğu düşünülmektedir (Berry ve ark. 2012).

Cinsiyet: Her yaşta erkek cinsiyet kadınlara göre OUAS için daha riskli olup (Evlice 2012) OUAS görülme sıklığı genel olarak erkeklerde premenapozal kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır (Karkinski ve ark. 2017; Li ve ark. 2017). Premenopozal dönemde salgılanan progesteron ve östrojenin OUAS'ye karşı koruyucu rol oynadığı bilinmektedir (Masiyev 2016).

Obezite: Obez kişilerde azalmış olan akciğer kapasiteleri indirekt olarak ÜSY'yi etkilemekte ve farengeal duvarlarda yağ birikiminin artması sonucu ÜSY daralmaktadır. Bunun sonucunda Beden Kitle İndeksi (VKİ), bel/kalça oranı ve boyun çevresi ölçümlerindeki artış, OUAS prevalansında artışa neden olmaktadır (Tishler ve ark. 2003). OUAS'li olguların çoğu obez olup, OUAS riski VKİ >29 olanlarda artmakla birlikte VKİ >40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir (Çiftçi 2012). Bununla beraber tüm obezlerde uyku apnesi görülmez ve OUAS'lilerin üçte biri obez değildir (Göçmen ve Karadağ 2007).

Boyun çevresi: Boyun çevresi ölçümü ÜSY'deki yağ doku ya da çevre yumuşak doku kitlesini göstermektedir (Ip ve ark. 2000). Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması OUAS için artmış risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Çiftçi 2012; Ip ve ark. 2000).

İrk: Bazı ırklarda OUAS'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeninin kalıtsal obezite olabileceği tahmin edilmektedir. OUAS'nin prevalansı Afrika-Amerikan kökenlilerde ve Asyalılarda daha fazla bulunmuştur (Evlice 2012).

Genetik: OUAS patogeneğinde genetik faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle retrognatizm ve hyoid kemiğin geriye yerleşik olmasına neden olan çok sayıda genetik hastalık (Trizomi 21, Fragil X, Prader Willi Sendromu gibi) OUAS oluşumunda etkindir (Öztürk ve ark. 2011, Palmer ve Redline 2003).

Alkol, sigara ve sedatif kullanımı: Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu artırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise ÜSY'nın nöromusküler aktivitesini azaltarak OUAS için risk faktörü olduğu bilinmektedir (Köktürk 1998).

2.3.4. Klinik Özellikler

Obstrüktif uyku apne sendromunun en sık rastlanılan klinik özellikleri; horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk, uykusuzluk ve boğulma hissi ile uyanmadır (Malow 2005; TTD 2012). OUAS'nin karakteristik semptomları ve fizik muayene bulguları ile birlikte eşlik eden hastalıkların ve anatominin değerlendirilmesi sadece OUAS hastalarını tararken değil, aynı zamanda tanı testlerinin ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde de önemlidir (Mannarino 2012). OUAS'ye ait semptomlar Çizelge 2.3'de özetlenmiştir (Çelik 2015; Bosi ve ark. 2018; AASM 2014).

Çizelge 2.3 Obstrüktif uyku apne sendromu semptomları

Majör Semptomlar	Kardiyopulmoner Semptomlar
Horlama	Uykuda boğulma hissi
Tanıklı apne	Atipik göğüs ağrısı
Gündüz aşırı uykululuk	Noktürn timeritmler
Nöropsikiyatrik semptomlar	Diğer Semptomlar
Uyanınca baş ağrısı	Ağız kuruluğu
Yetersiz ve bölünmüş uyku	Gece terlemesi
İnsomnia	Noktürn timeröksürük
Karar verme yeteneğinde azalma	Noktürn timerenürezis
Hafıza zayıflaması, unutkanlık	Libido azalması, empotans
Karakter ve kişilik değışiklikleri	İşitme kaybı
Çevreye uyum güçlüğü	Gastro-özofageal reflü
Depresyon, anksiyete, psikoz	
Uykuda anormal motor aktivite	

Horlama: ÜSY obstrüksiyonuna bağı olarak uyku esnasında inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle genelde solunumun inspiryum fazında ortaya çıkan, apne, hipopne gibi solunumsal olayların eşlik etmediğı orofarinkste oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir ses olarak tanımlanmıştır (Genç ve Dikmen 2017; Ursavaş 2014). Horlama şikayeti olan hastaların %35’inde OUAS saptanmaktadır (Min ve ark. 2014). OUAS tanılı hastaların ise %70-95’inde horlama görölmektedir (Min ve ark. 2014).

Tanıklı Apne: OUAS’lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tarif edebilirler. Bu durumu şiddetli horlamayla derinbir inspiryum takipeder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir. Apne epizodları sıklıkla 10-60 saniye arasında olup nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir (Köktürk 2008; Admış 2018)

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali (GAUH): Uykuda tekrarlayan apne, hipopne ve arousallar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastaların ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissetmesi şeklinde tanımlanır. GAUH, OUAS dışında birçok hastalıkta da görölebilmesi spesifitesini azaltmaktadır. Ancak ağır dereceli OUAS’ta tanı koymada oldukça yardımcıdır (Santamaria ve ark. 2007). GAUH ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürn timeroksijen desatürasyonunun derecesi ile ilişkilidir (Köktürk 2008). GAUH’nin bireylerin

aktivitelerini uyku atakları bölmesiyle iş hayatını ve sosyal hayatı etkilenmektedir, bilişsel fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (Lindberg ve ark. 2001). OUAS'lı sürücülerin normal popülasyona kıyasla 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden oldukları saptanmıştır (Köktürk 2008).

Kardiyopulmoner Semptomlar: OUAS hastalarında uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu olduğu belirtilmektedir. Apne sırasında devam eden güçlü inspirasyon çabası göğüs kafesinde kardiyak kökenli olmayan atipik göğüs ağrısına neden olabilir (Köktürk 2008; TTD 2012).

Nöropsikiyatrik Semptomlar: OUAS hastalarında hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, hipertansiyon ve uykunun bölünmesi ile baş ağrısı, yorgunluk gibi semptomlar oluşur. Baş ağrısı ise bu hastalarda uyandıklarında belirgin olup ve ilerleyen saatlerde azalmaktadır (TTD 2012; Fidan ve ark. 2006).

Diğer Yakınmalar: Uyku sırasında ortaya çıkan motor aktivite artışına bağlı olarak gece terlemeleri sık görülür. (Köktürk 2008; Admış 2018). Ayrıca noktüri, insomnia, erektil disfonksiyon, azalmış libido, uykuda anormal hareketler OUAS'lı hastalarda sık görülür (Admış 2018).

2.3.5. Fizik Muayene

Obstrüktif uyku apne sendromuna tanı koymada belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fakat tanı, tedavi aşamasında olgular multidisipliner olarak (göğüs hastalıkları, kulak-burun-boğaz, endokrinoloji, kardiyoloji, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanları) değerlendirilmedir (TTD 2012).

En klasik fizik muayene bulguları ÜSY'ye ait bulgulardır (Köktürk 2008). Fizik muayenede aşağıdaki bulgular saptanabilir:

- Obezite – VKİ'nin 30 kg /m²' den büyük olması
- Kalın boyun çevresi- erkeklerde 43 cm'den, kadınlarda 37 cm'den büyük olması
- Anormal (artmış) mallampati skoru olması, (mallampati skoru değerlendirmesi; başlangıçta entübasyonun ölçülmesi için tasarlanmış, ÜSY boyutlarını değerlendirmek için basit ve hızlı bir yöntem)

- Hipertrofik tonsiller veya öpüşen bademcikler
- Yüksek kemerli sert damak
- Sistemik hipertansiyon olması (OUAS'li hastaların yaklaşık olarak %50'sinde görülebilmektedir) (Menon ve Manganaro 2020).

2.3.6. Tanı Yöntemleri

Uyku apne sendromunun tanısında kullanılan yöntemler; klinik tanı, radyolojik tanı, endoskopik tanı, PSG ve yardımcı tanı yöntemleridir. OUAS tanısında kullanılan altın standart yöntem PSG 'dir (Fırat 2011; Sateia 2014).

Klinik tanının amacı, hastanın şikayetlerinin dinlemesi ve fiziki muayene yaparak hastalık hakkında öngörü oluşmasına yardımcı olmaktır. Burada anketlerle hastaların uyku-uyanıklığını, GAUH, uyku günlüğü ile uykusuzluğu değerlendirmektedir. Uykuda solunum bozukluklarının ayırıcı tanısında klinik bulgular ile birlikte laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi de önem arz etmektedir (Kapur ve ark. 2017).

Radyolojik tanıda, sefalometri, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, floroskopi ve akustik refleksiyon gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (Öztürk ve ark. 2011).

Endoskopik tanıda, floroskopi, somnofloroskopi, nazofarengoskopi yöntemler kullanılmaktadır. Bu tanı yöntemleriyle dinamik havayolu değişiklikleri incelenerek havayolunun tıkandığı seviye belirlenir. Böylelikle kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenerek ÜSY'nun değerlendirilmesi sağlanır (Seyfettin Çelik 2015).

Obstrüktif uyku apne sendromu düşünülen olgularda kesin tanı koydurmasa da tanıyı desteklemek amacıyla akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, kan gazları, kan tetkikleri, elektrokardiyografi gibi birçok yardımcı yöntem kullanılmaktadır (Nalbant 2020).

2.3.6.1. Polisomnografi

Jerome Holland tarafından 1974 yılında ilk kez tüm gece boyunca süren uyku çalışmaları 'polisomnografi (PSG)' olarak isimlendirilmiştir (Karadağ ve Ursavaş 2007). OUAS tanısı ve tedavi seçiminde PSG "altın standart" test yöntemi olarak kabul

edilmektedir. PSG ile uyku esnasında kardiyovasküler, respiratuar, nörofizyolojik, diğer fizik ve fizyolojik parametreler belli bir periyotta ancak genellikle tüm gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmektedir (Balkaş 2015; Seyfettin Çelik 2015). PSG oral/nazal hava akımı ve torako-abdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apne olup olmadığı gösterilir ayrıca apnenin tipi ve süresini de değerlendirilir (Phillips ve Kryger 2011). Uyku evrelemesi EEG, EMG ve EOG ile yapılmakta olup EEG kaydının yapılması PSG'nin temelini oluşturmaktadır (Seyfettin Çelik 2015). PSG kayıtları, PSG analiz programları kullanılarak hastanın solunum olayları (apne ve hipopneler) ve uyku evreleri PSG kaydı üzerinde işaretlenerek ICSD'ye göre skorlanmakta ve Çizelge 2.4'deki parametreler elde edilmektedir (Evlice 2012; Phillips ve Kryger 2011).

Çizelge 2.4 Standart polisomnografi parametreleri

1- REM uyku dönemini saptamak için EOG
2- Noktürnal myoklonileri saptamak için anterior tibial kasın EMG (EMG - tibialis) ile incelenmesi
3- EMG (Submental EMG)
4- Kardiyak ritim bozukluklarını saptamak için elektrokardiyogram (EKG)
5- Uyku dönemlerini saptamak için EEG
6- Oksijen saturasyonunu saptamak için pulse oksimetri
7- Ağıza ve/veya burun ucuna yerleştirilen ısıya duyarlı termistörler ile semikantitatif olarak veya buruna takılan nazal kanülle oro-nazal hava akımı
8- Torakoabdominal hareketler; abdomen ve göğüs duvarı hareketlerinin incelenmesi
9- Uyku pozisyonunu saptamak için pozisyon sensörü

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi, PSG ile ilgili endikasyonları ilk olarak 1997 yılında yayınlamış ve son olarak 2012 yılında tekrar düzenlemiştir. PSG endikasyonları;

- Uykuda solunum bozuklukları tanısında, pozitif havayolu basıncı (PAP) cihazlarının titrasyonunda, uykuda solunum bozuklukları tedavisinin değerlendirilmesi ve takibinde,
- Diğer solunum bozuklukları tanısında,
- Narkolepsi,
- Parasomnia ve uyku ilişkili nöbet hastalıkları,
- Huzursuz bacak sendromu ve periyodik ekstremitte hareket bozukluğu
- İnsomnia
- Diğer bozukluklar (kronik kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı olan, inme yada

transiyen iskemi geçiren; taşiaritmi yada bradiaritmisi olan uykuda solunum bozuklukları düşünülen hastalar) (Berry ve ark. 2015).

Çizelge 2.5 Obstrüktif uyku apne sendromunda karakteristik polisomnografi bulguları (27)

Yüzeyel uykuda artma (NREM evre 1, 2) izlenir.
Derin uykuda (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma saptanır.
Sık tekrarlayan apneler (genelde obstrüktif), hipopneler ve arousallar izlenir.
Sık tekrarlayan oksijen desatürasyon epizodları izlenir.
REM uykusu, apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
Paradoksal torakal ve abdominal hareketler vardır.
Klinik önemi olan olgularda $AHI > 15$ 'tir.
Apne süresince kalp hızı genellikle yavaşlar ve apne sonrası hızlanır, aritmiler görülebilir.
Solunum ses kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz gürültülü horlama duyulur.

2.3.6.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Polisomnografik Sınıflaması

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin yaptığı sınıflamada; OUAS hafif, orta, ağır olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. AHI 'ye göre $AHI > 5$ /saat olan olgular OUAS olarak kabul edilir (Iber ve ark. 2007; Köktürk ve Çiftçi 2002; Pusalavidyasagar ve ark. 2006; Bülbül 2008).

Klinik olarak önemi olan olgular $AHI > 20$ /saat olan olgulardır. Çünkü bu olgularda mortalite riskinin $AHI < 20$ /saat olan olgulardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Köktürk ve Çiftçi 2002).

Çizelge 2.6 Apne hipopne indeksi değerine göre obstrüktif uyku apne sendromu sınıflaması (110)

Basit Horlama-Normal	$AHI < 5$ /saat
Hafif OUAS	$AHI 5-15$ /saat
Orta OUAS	$AHI 15-30$ /saat
Ağır OUAS	$AHI > 30$ /saat

2.3.7. Tanı Kriterleri

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı için uyku laboratuvarında PSG yapılmaktadır OUAS tanısı için ICSD-3 tanı kriterlerine göre erişkinde A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.

- A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması;
 - 1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku veya insomnia yakınmaları
 - 2. Hastanın soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanması
 - 3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
 - 4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diyabet, duyu durum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon varlığı
- B. PSG veya OCST ile yapılan kayıta, bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA) saptanması
- C. Semptomlara bakılmaksızın, PSG veya OCST ile bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (Obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA) saptanması tanı için yeterlidir. (Sateia 2014; Ursavaş 2014; AASM 2014).

2.3.8. Tedavi

2.3.8.1. Genel Önlemler

Tedavinin ilk adımı olan genel önlemler arasında kilo verme, alkol ve sigaranın bırakılması, sedatif-hipnotik ilaç kullanımının kısıtlanması, yatış pozisyonunun değiştirilmesi, eşlik eden hastalıkların tedavisi, trafik ve iş kazaları konusunda uyarılması ve korunması sayılabilir (Demir 2007; Admış 2018; Nalbant 2020).

Obstrüktif uyku apne sendromunda en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir ve bu hastalarda %10-15'lik kilo vermeyle AHİ'de %50 azalma sağladığı ve birçok semptomun kendiliğinden düzelmesine neden olduğu gösterilmiştir (TTD 2012; Veasey 2010; Chang ve

ark. 2010). OUAS'li olguların %70-80'i obez olup; obez kadın ve erkeklerde OUAS insidansı %40 olarak bildirilmiştir (Dempsey ve ark. 2010).

Kilo kaybından bağımsız olarak OUAS hastalarına egzersizin uyku apnesi ve uyku kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı iki kontrollü çalışmada egzersiz ve kontrol grubu arasında ağırlıkta anlamlı bir azalma olmamasına rağmen egzersiz uygulayan grupta apne ve hipopne değerlerinin azaldığı gözlenmiştir (Kline ve ark. 2011). Hastalara egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ve hastaya uygun diyet ile beslenme önerilmelidir. Bu yöntemlerle kilo veremeyen hastalara farmakolojik tedavi verilebilir (Chang ve ark. 2010; Levy ve ark.2010). Bariatrik cerrahi yöntemi, BKİ>40 kg/m² olup, önemli komorbiditeleri bulunan ve diyetle kilo kontrolü sağlanamayan olgulara uygulanmaktadır (SAGES 2008).

Sigara içimi, ÜSY'de inflamasyon ve ödemi artırıp ÜSY disfonksiyonuna neden olarak OUAS riskini arttırmaktadır (Strollo ve ark. 2005; Young ve ark. 2002). Alkol akut etki ile ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltır, hipnotik gibi davranarak uyku latansını kısaltır ancak gecenin son yarısındaki uyku sürekliliğini bozar. REM uykusunu ve uyanıklığı baskılar. Arousal yanıtını deprese eder, apne sıklığını ve süresini uzatır. Bu akut değişiklikleri, uykunun sonraki periyotlarında REM reboundu izler (Roehrs ve Roth 2001; Young ve ark. 2002). Bu nedenle OUAS ciddiyetine bakılmaksızın tüm hastalara sigara içmemeleri ve yatmadan önce alkol kullanmamaları önerilmelidir (Young ve ark. 2002).

Sedatif ilaçlar OUAS'ı kötüleştirmekte ve/veya santral apne gelişimine neden olmaktadır. (Ankichev ve ark. 2011). Supin pozisyonunda yer çekiminin etkisiyle dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek havayolu kesit alanını azaltmakta ve obstrüksiyon riskini arttırmaktadır (Levy ve ark. 2010; Chan ve ark. 2008). Literatürde AHİ değeri 5/saat üstünde olan OUAS hastalarının %50-60'ında sırtüstü yatış pozisyonunda AHİ değeri yan yatış pozisyonuna göre en az iki kat fazla olmakta ve bu durum pozisyonel uyku apne sendromu olarak adlandırılmaktadır (Levy ve ark. 2010; Chan ve ark. 2008).

2.3.8.2. Medikal Tedavi

Obstrüktif uyku apne sendromunda uygulanan mekanik tedavilere genel olarak şu anda herhangi bir farmakolojik alternatif bulunmamaktadır (Mason ve ark. 2013; Hedner ve Zou 2018). PAP tedavisine ek olarak uygulanabilecek medikal yöntemler yapılan

Çalışmalarda belirtilmiş ancak OUAS tedavisinde etkili bir ilaç tam olarak bulunamamıştır (Mason ve ark. 2013). Sistematik ilaç geliştirme, zaman alan bir süreç olduğundan ilaçların etkinliği ve yan etkilerinin uzun süreli kullanım için daha çok araştırma gerekmektedir (Mason ve ark. 2013; Hedner ve Zou 2018).

2.3.8.3. Ağız İçi Araç Tedavisi ve Cerrahi Tedavi

Ağız içi araç tedavisi ile ÜSY yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletilir, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistans düşürölür ve retro-palatal çöküntünün önüne geçilir. Ağız içi aygıtlar gece yataarken dişlere takılarak dil ve çenenin pozisyonunu değiştirip ÜSY'nun açık kalmasını sağlarlar (TTD 2012; Keleş 2019).

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konduktan sonra tedavi şeklindeki en önemli kriter AHİ'dir. Hafif dereceli OUAS'si olan olgular ağız içi araç tedavisi veya cerrahi tedavi için en uygun hasta gruplarıdır (Burhnan ve Grunstein 2007; Çiftçi 2012). Orta veya ağır dereceli OUAS hastalarında PAP tedavisi altın standart tedavi yöntemidir. Fakat PAP tedavisini tolere edemeyen veya kabul etmeyen hastalarda bu tedavi yöntemleri uygulanabilir (Burhnan ve Grunstein 2007; Çiftçi 2012).

2.3.8.4. Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde trakeostomi etkili tek tedavi iken, Sullivan ve arkadaşları 1981 yılında OUAS tedavisinde ilk kez PAP tedavisini kullanmıştır (Weaver ve Grunstein 2008). PAP tedavisi orta ve ağır dereceli OUAS'de en önemli tedavi seçeneği olmakla birlikte PAP tedavisini isteyen tedaviye uyumlu hafif derecede OUAS'si olan hastalarda da etkili bir tedavi yöntemidir (Gay ve ark. 2006; Kakkar ve Berry 2007). PAP tedavisiyle AHİ ≤5/saat değerine azalmaktadır (Uçar 2017; Weaver ve Grunstein 2008).

Üst solunum yollarına uygulanan pozitif basınç apneleri, hipopneleri, horlamayı ve akım kısıtlanmasını önler (Erçelik 2020), GAUH'ye bağlı yakınmalarda ve bulgulara düzelme olur. Bu tedavi ile uyku kalitesi artar, yaşam kalitesinde belirgin derecede düzelme olur (Kushida ve ark. 2006).

Tedavide kullanılan cihazların ÜSY kasları üzerine etkisi olmadığı ve sadece kullanıldığı sürece "iyileştirici cihaz" etkisi gösterdiği için PAP tedavilerinin hastalığı

tamamen tedavi edici etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür. Bu konuda kabul gören prensip, hastanın cihazı kullanım süresinin en az %70 olması ve cihazı kullandığı gecede en az 4 saat kullanmasıdır (Admış 2018). Ancak, bazı hastalar PAP tedavisini kabul etmemekte veya tedaviye uyum sağlamamaktadır. Tedaviye uyum yetersizliği ve gece kullanım süresi PAP tedavisinin en önemli problemidir (Uçar 2017).

Pozitif havayolu basıncı tedavisi ile ilgili çeşitli yan etkiler ve çıkabilecek sorunların başlıcaları maske kaçağı, deri abrazyonu ve konjonktivit olduğu bildirilmiştir. Doğru ve uygun maske seşimi ve değişik maskelerin denenmesi bu yan etkilerin ortaya çıkmasını önleyebilir (Uçar 2017).

Nazal maske, oro-nazal maske, burun yastıkçıkları (nasal pillows) ve oral maske olmak üzere dört çeşit maske vardır. Nazal maskelerin kullanımı ile yumuşak damak dile doğru sarmakta ve ağızdan hava çıkışı kısmen azalmaktadır. Burun delik yapısı dar olanlar, burun kemeri bulunanlar, klostrofobi olanlar, kalın bıyığı olanlar, dişi olmayanlar için nazal pillows (Erçelik 2020); burundan solunum yapamayan hastalarda çene bandı ve oronazal maske kullanılabilir (Uçar 2017).

Pozitif Havayolu Basıncı Cihazları Çeşitleri;

1. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP); CPAP ilk keşfedilen ve OUAS tedavisinde en çok kullanılan PAP cihazıdır. Cihaz hem inspirasyon hem ekspirasyonda hava yoluna aynı pozitif hava akımını devamlı vererek sabit basınç üretmektedir (Uçar 2017; Engleman ve Wild 2003). Cihaz hastanın inspirasyon veya ekspirasyonunu algılamaz, solunumsal olayları farketmez, maske içindeki basıncı ayarlanan basınç değerlerinde tutmaya çalışır (Erçelik 2020). Uyku sırasında ÜSY'deki kas tonusu azalır, inspirasyon esnasında azalan lümen içi basınç, lümen içi açıklığının azalmasına neden olarak ÜSY'de hava akışı zorlaşır. CPAP tedavisi ÜSY'de lümen içindeki basıncı atmosfer basıncına göre daha yüksek basınçlı hale getirerek ÜSY'yi açık tutmakta (Engleman ve Wild 2003); ÜSY kaslarının refleks dilatasyonunu ve trakeal gerilmeyi sağlayarak ve ÜSY'deki ödemi gidererek etkili olmaktadır (Uçar 2017).

2. Otomatik Pozitif Havayolu Basıncı (APAP); APAP cihazları, PAP'yi otomatik olarak kendisi ayarlayan değerken basınçlı bir cihazdır (Erçelik 2020).

3. İki Seviye Pozitif Havayolu Basıncı (BPAP); bazen OUAS'li hastalar sabit basınca karşı solumakta güçlük çekebilir bu gibi durumlarda BPAP ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanabilir (Nalbant 2020; Uçar 2017).

4.BPAP spontaneous-time (BPAP-ST); Hastanın spontan soluması olduğu ancak solunum sıklığı sayısı cihaz tarafından ayarlanabilen sabit basınçlı bir BPAP cihazıdır (Sanders ve ark. 2008).

5. Otomatik BPAP; Oto-BPAP cihazları özellikle geceleri zaman zaman yüksek basınç ihtiyacı olan ve bu yüksek basıncı devamlı olarak tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir (Powell 2012).

6.BPAP S/T AVAPS cihazı; Average Volume Assured Pressure Support=AVAPS otomatik volüm garantili basınç desteği anlamına gelmektedir. Hastanın ihtiyacına göre tidal volümü oluşturmak amacı ile basınç desteği sağlar (Antonescu-Turcu ve Parthasarathy 2010).

2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu İle İlişkili Hastalıklar ve Sağlık Sorunları

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinin yapılmaması ya da aksatılması nedeniyle kardiyovasküler, pulmoner, metabolik ve endokrinolojik, nöro-psikiyatrik, nefrolojik, gastrointestinal, hematolojik komplikasyonlar ve ani ölüm gibi sistemik ve vasküler hastalıklar gelişebilir.

Obstrüktif uyku apne sendromunda apneler sırasında kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması sonucunda ortaya çıkan intratorasik negatif basınç, hiperkapni, hipoksemi ve sık tekrarlayan arousallar ile otonom sinir sisteminin uyarılması, kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (Ayık ve ark. 2011). OUAS ile ilişkili en önemli kardiyovasküler hastalıklar hipertansiyon, kardiyak aritmiler, sol kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, sağ kalp yetmezliği/ pulmoner hipertansiyon, serebrovasküler hastalık olarak sıranabilirler.

Obstrüktif uyku apne sendromu ile KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları birlikteliği "Overlap sendromu" olarak adlandırılır.

OUAS'lı hastalarda KOAH seyri, hızlı ve prognozu kötüdür (Arter ve ark. 2004). Benzer risk faktörlerine sahip oldukları için KOAH ile OUAS ileri yaş erkek hastalarda birlikte görülebilmektedir. Bu nedenle OUAS nedeniyle tetkik edilmekte olan ileri yaşta, sigara içen erkek hastalara, KOAH açısından asemptomatik bile olsalar solunum fonksiyon testlerinin de yapılması gereklidir. Astım ise normal popülasyona göre OUAS'lı hastalarda daha sık görülmektedir (Salepci ve ark. 2012). OUAS, nokturnal astım patogenezinde rol oynar. CPAP tedavisi, astımda nokturnal atakları kontrol altına alır ve bronş aşırı duyarlılığını azaltır (Arter ve ark. 2004).

Obstrüktif uyku apne sendromlarında görülen nefrolojik komplikasyonlarda atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar. ANP, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayarak idrar ve sodyum atılımını artırır. Noktüri oldukça sık görülür. Noktüri miktarı AHİ ile doğru orantılıdır (Çiftçi 2012).

Obstrüktif uyku apne sendromu glikoz homeostazı ve lipid metabolizmasına etki göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendromla olan ilişkisi göz ardı edilmemelidir (Bonsignore ve ark. 2013).

Obstrüktif uyku apne sendromunun adrenerjik disfonksiyon, hipokseminin glikoz üzerindeki direkt etkisi ve metabolizmayı etkileyen inflamasyonla ilişkili direkt sitokin salınımına bağlı olarak diyabet için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Ayık ve ark. 2011). OUAS'lı bireylerde eşlik eden obezite varlığı nedeniyle diyabet insidansı yüksektir. Uyku bölünmeleri, sempatik aktiviteyi artırarak insülin duyarlılığı ve glikoz etkinliğini azaltmaktadır. Sonuç olarak da kandaki glikoz düzeyini artmaktadır (Çelik 2015). Yapılan çalışmalar OUAS'da tedaviye başladıktan bir süre sonra diyabetin neden olduğu metabolik hastalıklarda düzelme olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca OUAS saptanan hastaların %21,2'sinde diyabet olduğu gözlenmiş ve diyabet sıklığı OUAS olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Saraç ve ark. 2015).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında ÜSY obstrüksiyonu sırasında artmış solunum çabası ve abdominal basınçla gastrik basınç artışı sık görülen şikayetlerden olup mide yanması ve gastroözofagial reflü sendromuna neden olmaktadır. Geceleri göğüste yanma yakınması belgindir (Talwar ve Caestecker 2006).

Apneik olaylara bağlı olarak uyku bölünmesi sıklıkla GAUH sebep olmaktadır. Özellikle davranış ve kişilik özellikleri üzerinde değişikliklere ve trafik kazalarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Pang ve ark. 2016).

2.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Hipoksi İlişkisi

Hipoksi hücre ve organların ihtiyacı olan oksijenin fizyolojik seviyelerin altına düşmesi ve yeterli oksijenizasyonunun sağlanamamasıdır (Shao ve Zhao 2014; Özhan ve ark. 2010). Deniz seviyesinde oda ısısında sağlıklı bireyde alveoler oksijen basıncı (PaO_2) 90-110 mmHg olup PaO_2 ortalama 104 mmHg'dir. Arteriyel ucunda pulmoner kapillere giren venöz kanda oksijen basıncı ortalaması ise 40 mmHg'dir. Bu basınçlar arasındaki 64 mmHg'lik fark alveoldeki oksijenin kapiller kana diffüzyonu için gerekir ve kapiller kandaki oksijen basıncı alveol basıncına eşit olana kadar devam eder (Hall ve Guyton 2017). Arter kanında PaO_2 80 mmHg'nin altına düştüğünde hipoksi oluşmaktadır. PaO_2 'nin 60 mmHg'nin altına düşmesi ciddi hipoksi olup 40 mmHg'nin altında olması ise yaşamı tehlikeye sokmaktadır. Bu basınç, arter kanındaki hemoglobinin %95-97 oranında oksijenlenmesini sağlar ve arteriyel kanda PaO_2 düştükçe hemoglobinin saturasyonu da düşmektedir (Shao ve Zhao 2014).

Hipoksi, organizmalarda vücudun herhangi bir dokusunda veya birden fazla dokuda aynı anda görülebilir. Oluşan hipoksiye organizma akut veya kronik olarak maruz kalabilir ve etki süresine göre de organizmada farklı etkilere sebep olabilmektedir (Nanduri ve ark. 2012; Shao ve Zhao 2014). Hipoksemi, arteriyel oksijen konsantrasyonunun azalmasıdır. Hipoksemide, hipoksinin seviyesine ve süresine göre tüm hücreler etkilenmektedir (Özhan ve ark. 2010; Shao ve Zhao 2014).

İntermittan hipoksi, 15-30 saniyelik kısa süreli hipoksinin ardından daha uzun süreli (5 dakika gibi) yeniden oksijenlenme periyotlarından oluşur. Kronik İH ise, hipoksemiye yol açarak solunumun kesilmesi ve hava yolunu tıkaması ile sonuçlanan, sonrasında soluk alıp verme için bireyin uyarıldığı OUAS'lı hastalarda görülür (Çetinkaya 2013).

Obstrüktif uyku apne sendromu kronik İH ile tanımlanmakta (Ryan ve ark. 2009; Li ve ark. 2006) ayrıca OUAS olan hastalarda uyku sırasında meydana gelen noktürnal hipoksi sistemik inflamasyona neden olabilmektedir (Ryan ve ark. 2009).

Uyku sırasında OUAS hastalarında hipopne/apne olayları sırasında, zayıf alveolar ventilasyon arteriyel kandaki oksijen saturasyonunu (SaO_2) azaltır ve kısmi arteriyel karbondioksit basıncında (PaCO_2) kademeli bir artış gerçekleşmektedir (Maniaci ve ark. 2021). Tekrarlayan havayolu obstrüksiyonları sonucunda kan oksijen saturasyonu (SpO_2) düşmekte ve SpO_2 'deki bu tekrarlayan değişiklikler ile tekrarlayan iskemi reperfüzyon hasarlanması oksidatif stresi başlatarak endotel fonksiyon kaybına neden olmakta (Tapan ve ark. 2016) ve uzun süreli inflamasyona bağlı olarak hipoksik doku harabiyeti gelişebilmektedir (Hua ve ark. 2010; Tapan ve ark. 2016).

Hipoksinin damarlardaki düz kasların fonksiyonlarında ve yeniden damarlanmada önemli rolü bulunmaktadır (Hua ve ark. 2010). Oksijen miktarındaki yetersizlik miyokard infarktüsü, iskemik infarktüs ve travmaya bağlı zedelenme gibi birçok hastalığa neden olmaktadır (Ghose ve ark. 2013). OUAS lipid metabolizması ve aterosklerozun düzensizliği ile ilişkili olup kardiyovasküler bozukluklara neden olmaktadır (Li ve ark. 2006).

2.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Oksidatif Stres İlişkisi

Hidrojen peroksid, süperoksid, peroksinitrit, hidroksil radikali gibi kimyasal olarak reaktif moleküller olan ROS; hipoksi, reoksijenizasyon, reperfüzyon, inflamatuvar hastalıklar, diyabet, sigara, obezite, hiperkolesterolemi ve ağır metallere maruziyet gibi durumlarda ortaya çıkar (Abakay ve ark. 2014). Normal şartlar altında oksidan ajanlar ve antioksidan sistem denge halindedir. Bu denge oksidanlar lehine bozulduğunda oksidatif stres gelişir bu da inflamasyon ve hücre hasarına neden olur (Cooke ve ark. 2003; Evans veCooke 2004; Chen ve ark. 2012; Sesti ve ark. 2012).

Obstrüktif uyku apne sendromunun organizmada birçok sistemi etkileyen komplikasyonlara neden olmasında en önemli faktörün gece İH tarafından indüklenen oksidatif stres olduğu düşünülmektedir (Shamsuzzaman ve ark. 2003; Eisele ve ark. 2015).

OUAS’da apne-hipopne ataklarının oksijen satürasyon seviyelerini düşürmesi sonucu oluşan tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon epizodları oksidatif stres mekanizmalarını tetiklemekte ve ROS gelişimine neden olmaktadır (Tepebaşı ve ark. 2018; Maniaci ve ark. 2021). Böylece ROS ve oksidatif stres sinyal yolunun aktive olmasıyla hipoksi gelişir, inflamatuvar kaskadının (Maniaci ve ark. 2021), endotelial hücrelerin, lökositlerin ve trombositlerin aktive olması sağlanır. ROS ve aktive olmuş bu hücrelerin katkısı ile oksidatif stres ve inflamatuvar cevapta artış gerçekleşir (Shamsuzzaman ve ark. 2003).

Obstrüktif uyku apne sendromunun başlıca patofizyolojik özelliklerinden biri olan İH’nin oksidatif stresi indüklemesi ve aterosklerozun bir özelliği olan endotelial disfonksiyona yol açması özellikle orta ve ağır OUAS hastalarında ROS’ların aşırı üretimine yol açmakta (Badran ve ark. 2014) böylece vücutta birçok sistemi etkileyerek çok sayıda hastalığın patogenezi ve komplikasyonunda rol oynamaktadır (Shamsuzzaman ve ark. 2003; Badran ve ark. 2014; Belaidi ve ark. 2016).

2.7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon

Obstrüktif uyku apne sendromunun ana mekanizmaları olan hipoksi ve oksidatif stres, inflamasyonun tetiklenmesinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmiş olup inflamasyonun OUAS’ın ortaya çıkması ve gelişmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Unnikrishnan ve ark. 2015; Meier ve ark. 2004). Bunun yanında OUAS hastalarında apne, hipopne ve arousallar sebebiyle oluşan asfiksi, sürekli hipoksi, reoksijenasyon, hiperkapni, asidoz, iskemi, reperfüzyon (Ardıç 2007; Gaudette ve Kimoff 2010; Kayhan ve Bülbül 2014), kronik intermitant hipoksemi ve horlama inflamasyonun aktivasyonu ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (Biddlestone ve ark. 2015; Tobaldini ve ark. 2017). Ayrıca OUAS’da gece boyunca tekrarlayan uyku bölünmeleri ve uyku eksikliği de inflamasyon kaskadını aktive eder (Unnikrishnan ve ark. 2015; Tobaldini ve ark. 2017) ve böylece nörohumoral yolu etkileyerek sistemik inflamasyonu aktive eder, oksidatif stres duyarlılığını artırır (Everson ve ark. 2005). Asit-pepsin reflüsü, alkol, sigara, allerjik inflamasyon ve sistemik inflamasyonun etkileri OUAS’da diğer olası proinflamatuvar faktörlerdir (Bınar 2015). Son yıllarda yapılan çalışmalar OUAS’ın düşük dereceli kronik

inflatuar hastalıklar olarak görülmesi gerektiğini ve inflamasyonun varlığının OUAS patofizyolojisi ve komorbiditesine katkıda bulunan potansiyel bir faktör olarak kabul edilebileceğini desteklemektedir (Wang ve ark. 2020).

Merkezi sinir sistemi aracılı psikofizyolojik doğal bir süreç olarak meydana gelen uyku, bağışıklık hücresi dağılımını ve inflamatuar sitokinlerin üretimini etkilemektedir (Irwin 2019). Uzun süreli uyku bozukluklarında bağışıklık sistemini düzenleyen efektör sistemlerde, inflamatuar olaylarda anormal artışlara neden olabilen değişiklikler meydana gelir (Irwin 2019; Besedovsky ve ark. 2019). İnflamatuar sitokin aktivitesi uyku evrelerinde değişmekte olup farklı şekillerde düzenlenmektedir (Irwin 2019).

Obstrüktif uyku apne sendromunda hem sistemik inflamasyon hem de ÜSY'de inflamasyon meydana gelmektedir (Calvin ve ark. 2009). OUAS'lı hastaların hem mukozal dokuda hem de musküler kompartmanda konnektif doku artışı olup tekrarlayan ya da devamlı bir hal alan ÜSY inflamasyonu oluşmaktadır (Bergeron ve ark. 2005). ÜSY inflamasyonu hava yolu yapısı ve fonksiyonlarında değişikliklere yol açmakta ve gelişen ödem, hava yolu kollapsibilitesinde artışa neden olmaktadır (Bınar 2015). Sistemik inflamasyon ise sempatik aktivasyon, kan basıncı dalgalanmaları ve oksidatif stres endotelyal disfonksiyon gelişiminde rol oynamaktadır (Meier ve ark. 2004). Çok sayıda çalışma OUAS'ın neden olduğu inflamasyonun vasküler endotelyal hücrelerin bozulmasını tetikleyebileceğini, damarların yapısını ve işlevini daha da değiştirebileceğini ortaya koymuştur (Yu ve ark. 2018). Bu bozulmanın kardiyovasküler hastalık, metabolik işlev bozukluğu ve daha da önemlisi nörobilişsel işlevin bozulması gibi çeşitli morbiditelerine katkıda bulunan endotelyal işlev bozukluğu (Song ve ark. 2015; Daulatzai 2015), insülin direnci, visseral obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, ateroskleroz, hipertansiyon gibi kardiyovasküler komorbiditelere yol açtığı tespit edilmiştir (Gaudette ve Kimoff 2010; Kayhan ve Bülbül 2014; Besedovsky ve ark. 2019).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının dolaşımında çok çeşitli proinflamatuvar biyobelirteçlerde artış görülür (Unnikrishnan ve ark. 2015; Kheirandish-Gozal ve Gozal 2019; Maniaci ve ark. 2021). IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin üst havayolu dilatör kaslarında denervasyon ve inflamasyona neden olarak uyku regülasyonunda direkt etkiye sahip olduğu, salınımındaki artışın psikomotor performansı ve uyku süresini azalttığı ve uykusuzluğu artırdığı gösterilmiştir (Vgontzas 2004).

2.7.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa

Tümör Nekrozis Faktör-alfa, esas olarak adipositler ile mononükleer-makrofaj sistemi tarafından salgılanan (Ming ve ark. 2018), 212 aminoasitten oluşan üç monomerli glikoprotein yapısında bir sitokindir (Çalışkan ve ark. 2019). TNF- α , bağışıklık sistemini düzenler, inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde rol almaktadır (Ming ve ark. 2018; Çalışkan ve ark. 2019).

Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı visseral yağ dokusudur ve etkisini reseptörleri aracılığıyla gösterir. TNF- α 'nın yanı sıra reseptörleri de yağ dokuda eksprese edilmektedir (Krauss 2004). Etkisini gösterebilmek için hücrelerin yüzeyindeki TNF reseptör 1'e bağlanır ve uyarı sonrası sinyal kaskatı üç ana yol izleyerek ileriye doğru akar. İlk ikisi nükleer faktör kappa (NF- κ B) ve aktivatör protein-1 ile özellikle inflamasyon sürecinde, üçüncü yol ise apoptoz oluşmasında rol almaktadır (Çalışkan ve ark. 2019).

Tümör Nekroz Faktörü-alfa, uykunun düzenlenmesinde rol oynayan bir proinflamatuvar sitokindir (Rockstrom ve ark. 2018; Krueger ve Opp 2016; Jewett ve ark. 2015). TNF- α uykuyu derinliğini arttırır, özellikle NREM uykuyu fazında harcanan süreyi arttırır. İnsan vücudundaki TNF- α seviyeleri sirkadiyen dağılım sergiler (De Araújo Freitas ve ark. 2015; Rockstrom ve ark. 2018) ve uykuyu eksikliğinin ardından artar. TNF- α reseptörlerinin bozulması veya merkezi sinir sistemindeki inhibisyonu, NREM uykusunun baskılanması ile sonuçlanmaktadır (De Araújo Freitas ve ark. 2015). Ek olarak; TNF- α 'nın NF- κ B yollarının aktivasyonuna neden olması sırasıyla nitrik oksit sentaz, siklooksijenaz 2 ve adenosin A1 reseptörlerini aktive eder ve bunların hepsi uykuyu düzenlemesinde rol oynar (Rockstrom ve ark. 2018; Krueger ve Opp 2016; Jewett ve ark. 2015).

2.7.2. İnterlökin-6

İnterlökin-6, inflamasyon ve doku yaralanmalarına yanıt olarak anında ve geçici olarak üretilen akut faz yanıtlarının, hematopoezin ve immün reaksiyonların uyarılması yoluyla savunma mekanizmasına katkıda bulunmaktadır. IL-6 ekspresyonu, transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen, IL-6'nın düzensiz ve sürekli sentezi, kronik inflamasyon ve otoimmünite üzerinde patolojik etkiler gerçekleştirir (Wolk ve Somers 2006; Tanaka ve ark. 2014).

Bağıışıklık sistemleri üzerine etkisi ve sistemik etkileri açısından inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynayan IL-6; nötrofillerin yaşam süresi ve aktivasyonunu arttırır, marjinal nötrofilleri dolaşıma çeker. Kemik iliğinden dokuya nötrofillerin göçüne yardımcı olur. Hem adipoz doku hem de iskelet kasında üretilen bu sitokin, hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar süreçte rol alır (Fernandez-Real ve ark. 2001). IL-6 inflamasyonun ilk aşamasında lokal bir lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımıyla karaciğere taşınır (Wolk ve Somers 2006). Akut faz proteini olan CRP üretiminin önemli düzenleyicisi ve uyarıcı olan IL-6 (Kaur 2014); CRP'nin yanı sıra serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobin ve α 1-antitripsin gibi akut faz proteinlerini hızlı şekilde indüklenmesi sağlar. Ayrıca IL-6, fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır. Hepsidin aracılı hipoferrimi ve kronik inflamasyonla ilişkili anemiden sorumludur (Wolk ve Somers 2006; Tanaka ve ark. 2014).

İnterlökin-6 plazma seviyeleri endotel disfonksiyonu, arteriyel plak oluşumu, plak yırtılması ve tromboz ile ilişkilendirilmiştir (Libby ve ark. 2002 ve Luc ve ark. 2003). Vasküler inflamasyona neden olması kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezitenin habercisi olması ve bilişsel işlev bozulmasını teşvik etmesinden dolayı son zamanlarda büyük ilgi görmüştür (Schaefer ve ark. 2017; Kosmas ve ark. 2019; Akbari ve Hassan-Zadeh 2018). Ayrıca adipoz doku inflamasyonu, İH ve kronik uyku parçalanmasıyla indüklenmekte bu durumun sonucu olarak yüksek IL-6 salınımına neden olabilmektedir (Gozal ve ark. 2017; Gileles-Hillel ve ark. 2016).

2.7.3. C-Reaktif Protein

İnflamasyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak hızlı yükselen akut faz proteini olan CRP hümmoral immünitede önemli bir rol oynar ve sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (Dursunoglu ve Dursunoglu 2018). Diğer sitokinlerin aksine, CRP seviyeleri aynı kişide 24 saat boyunca oldukça stabildir ve inflamatuvar yanıtın seviyesini yansıtabilir (Nadeem ve ark. 2013). İnflamasyonun önemli bir serum belirtici olan CRP, IL-6'nın makrofaj salınımına yanıt olarak karaciğerden sentezlenir ve ekspresyonu büyük ölçüde proinflamatuvar sitokin IL-6'nın regülasyonuna bağlıdır (Gozal ve ark. 2012; Latina ve ark. 2013; Nadeem ve ark. 2013). İnflamasyon durumunda CRP düzeylerinde yükselmeler olup OUAS, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet gibi birçok hastalık

için riskin belirlenmesinde önemlidir (Gozal ve ark. 2012; Latina ve ark. 2013; Nadeem ve ark. 2013).

2.8. Hipoksi İle İndüklenen Faktör-1 Alfa

Hücreler hipoksik koşullarda strese maruz kalmakta ve adaptif cevap geliştirmektedir. Bu durum mTOR sinyal yolağı ve HIF-1 tarafından regüle edilen birçok gen tarafından düzenlenmektedir (Calapoğlu 2016). HIF proteinleri, hipoksi gibi durumlarda hücrel oksijen konsantrasyonundaki değişimleri algılama ve cevaplamadan sorumlu olayların çoğunu düzenlenmekte (Gabryelska ve ark. 2020) ve hücrenin hayatta kalabilmesi için bir takım adaptasyonlar geliştirmektedir (Berra ve ark. 2003; Calapoğlu 2016).

Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1, oksijen metabolizmasının anahtar düzenleyicisi olup 2 alt birimden oluşur (Choudhry ve Harris 2018; Gabryelska ve ark. 2020). HIF-1, aktivasyon ve yıkımı oksijene bağımlı olarak düzenlenen HIF-1 α ile hücrede sürekli olarak üretilen ve oksijen bağımlı olmayan HIF-1 β altünitelerinden oluşan heterodimerik yapıda bir transkripsiyon faktörüdür (Otrock ve ark. 2009; Choudhry ve Harris 2018). HIF-1 α , normal oksijen koşulları altında (normoksik koşullarda) çok düşük düzeylerde bulunduğundan HIF-1 düzenleniminde HIF-1 β 'dan çok HIF-1 α kritik öneme sahiptir (Otrock ve ark. 2009).

Oksijen regülasyonunda rol alan HIF-1 α , HIF-1'in varlığını saptadığı ve hipoksi ile indüklenen genleri aktive ettiği için ana proteindir (Yamada ve ark 2005). HIF-1 α geni, 14q23.2 kromozom bölgesinde bulunan 15 ekzon ve 14 introndan oluşan bir gendir. HIF-1 α homologları olan HIF-2 α ve HIF-3 α genleri ve aril hidrokarbon nükleer translokator (ARNT) proteininin sentezinden sorumlu olan HIF-1 α geni bulunmaktadır. HIF-1 α 'nın stabilitesi ve aktivitesi hidroksilasyon, ubikütinasyon, asetilasyon ve fosforilasyon gibi transkripsiyon sonrası modifikasyonlarla sağlanmaktadır (Demirel ve Çetinkaya 2014).

Hipoksi ve inflamasyon arasında yakın bir bağlantı vardır (Biddlestone ve ark. 2015). Yapılan çalışmalarda hipoksik ortamda farklı organların transkripsiyonel, translasyonel ve

translasyon sonrası seviyelerinde farklı tepkiler gözlemlenmiştir (Li ve ark. 2019; Suresh ve ark. 2019). Hipoksik indüksiyonda önemli bir transkripsiyon faktörü olan HIF-1 α , iNOS gen ekspresyonunu aktive ederek nitrik oksit sentezinin artmasını sağlayan faktörlerdendir. Nitrik oksit, inflamatuvar sürecin başlatılması ve düzenlenmesinde önemli rol oynar (Abe ve ark. 2017).

Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1'in karmaşık bir rolü vardır. HIF-1 apoptozu indükleyebilir (Moritz ve ark. 2002), hücre ölümünü önleyebilir ve hatta hücre proliferasyonunu uyarabilir (Akakura ve ark. 2001). Hipoksi, hızla çoğalan dokularda meydana geldiğinden (Czarnecka ve ark. 2019) HIF-1 α 'nın artan bir ekspresyonu tümör dokusunun oluşumu ve büyümesi ve daha kötü bir prognoz ile de ilişkilendirilmiştir (Choudhry ve Harris 2018). Öte yandan, hipoksi altında HIF, metabolik yolların yeniden programlanmasından sorumludur (Rankin ve ark. 2009). Demir metabolizması, glikoz metabolizması, eritropoezis gibi metabolik süreçler (Demirel ve Çetinkaya 2014; Calapoğlu 2016), anjiyogenez (örneğin anjiojenik aktivatör olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzenlenmesi), hücreler tarafından glikoz alımı (glikoz taşıyıcıları 1 ve 3) ile ilişkili genleri aktive edilmesi (Choudhry ve Harris 2018), hücrenin enerji üretim yollarında glikolitik enzimleri düzenleyen tüm genleri ve hücre zarında taşıyıcı protein olarak işlev gören proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonel olarak düzenlenmesinde rol oynar (Denko 2008).

2.9. Beclin-1

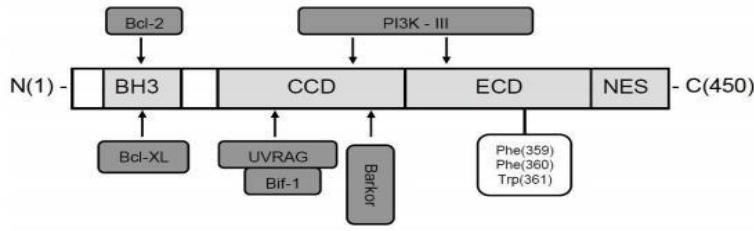
Moleküler düzeyde otofaji, otofaji ilişkili genler (ATG) ve ilgili ATG proteinleri tarafından kontrol edilir. Maya hücrelerinde bu grubun otuz dört farklı proteini (ATG1-ATG34) tanımlanmıştır ve memeli hücrelerinde de bu 34 proteinin ortologları bulunmaktadır. Bunların 18'i (ATG1-10, ATG12-14, ATG16-18, ATG29 VE ATG31) tüm otofaji çeşitlerinde vardır (Longatti ve Tooze 2009; Weidberg ve ark. 2011).

Otofaji, hücredeki hasarlı proteinleri, organelleri, sitoplazmik parçacıkları parçalayan ve ortadan kaldıran (Liman ve Suna 2017) ve çok sayıda ATG aracılığıyla düzenlenen kompleks bir süreçtir. Beclin-1 mayalarda bulunan ATG6'nın homologu olup, insanlarda otofajik yolda yer alan ilk tanımlanmış gendir (Levine ve ark. 2008; Lee ve ark.

2007). Beclin-1 endoplazmik retikulum, mitokondri ve perinükleer membran gibi sitoplazmik yapılarda lokalizedir. Ayrıca Beclin-1'in plazma zarında ve kolon kanseri dokusundaki çekirdekte lokalize olduğu görülmektedir (Li ve ark. 2009).

Otofagozomların pre-otofajik yapılardan toplanmasındaki ilk adımlardan biri, Beclin-1 (BECN1), VPS34, VPS15 ve ATG14 proteinlerinden oluşan sınıf III fosfatidilinositol 3-kinaz kompleksinin toplanması ve aktivasyonudur (Menon ve Dhamija 2018). Beclin-1, sınıf III tip fosfoinositid 3-kinaz (PI3KC3)/Vps34 ile etkileşimine bağlı olarak otofajik proteinlerin pre-otofagozomal bir yapıya lokalizasyonu için önemlidir. Bu yapılar birlikte Beclin1/VPS34/VPS15 çekirdek kompleksini oluştururlar (He ve Levine 2010).

Beclin-1, her biri farklı bir işlevi olan N-ucunda lokalize olan Bcl-2 homoloji motifi (BH3), çift kıvrımlı alan (CCD) ve evrimsel olarak korunmuş bir alan (ECD) olmak üzere üç temel alan içerir. BH3 alanı (Bcl-2 homoloji alanı) anti-apoptotik protein ailesi üyelerini (örneğin Bcl-XL, Bcl-2) bağlayabilme özelliğine sahiptir. Merkezi çift kıvrımlı alan (CCD), UV ışınlama direnci-ilişkili gen (UVRAG) ve sınıf III PI3 kinaza bağlanır. Hem in vivo hem de in vitro olarak kendi kendine birleşmeyi ve dimerizasyonu düzenler (Adi ve ark. 2010). Üçüncü alan evrimsel olarak korunan alandır (ECD), sınıf III PI3 kinaza bağlanır ve hücre organellerinin lipid membranlarının bağlanmasına katılır. Bu alan içerisinde kardiyolipin ile zenginleştirilmiş lipid membranların, örneğin mitokondride, tercih edilmesiyle bir hidrofobik parmak oluşturan üç ardışık aromatik amino asit tanımlanmıştır (Phe359-Phe360-Trp361) (Huang ve ark. 2012). Beclin-1 ayrıca etkili bir nükleer eksport sinyali (NES) sağlayan C-terminalinde lokalize kısa bir lösin-zengini amino asit dizisine sahiptir. BECN1/ATG6'de NES'in mutasyonları, besin yoksunluğuna yanıt olarak otofajiyi indüklemeye özelliğini olumsuz yönde etkiler (Liang ve ark. 2001). ECD, otofajiye aracılık etme kapasitesi açısından hayati öneme sahiptir ve CCD, Beclin-1 tarafından düzenlenen otofajide UVRAG / Atg14L ile etkileşim için gereklidir (Kang ve ark. 2011).



Şekil 2.2 Beclin-1 proteininin yapısı, pozitif ve negatif düzenleyicileri. N-terminalde BH3 alanı (114-123 aminoasit), merkezi çift kıvrımlı alan (CCD, 144-269 amino asit) ve evrimsel olarak korunmuş bir alan (ECD, 244-337 aminoasit) (236)

Beclin-1 hücre farklılaşması, apoptoz ve otofajide önemli bir rol oynayan çok fonksiyonlu bir proteindir. Beclin-1 birden fazla yardımcı faktörler ile (Atg14L, UVRAG, Bif-1, Rubicon, Ambra1, HMGB1, IP3R) etkileşim oluşturarak otofajiyi tetikler (Levine ve ark. 2008; Itakura ve ark. 2010), bu açıdan otofajinin düzenlenmesinin merkezinde bulunmaktadır (Son ve ark. 2020).

Beclin-1 doğrudan otofajinin başlamasına dahil olmasıyla dolaylı olarak tümör baskılanması, embriyo gelişimi, strese karşı adaptasyon, yaşlanma ve hücre ölümünün düzenlenmesi (Levine ve Kroemer 2008; Geng ve ark. 2012), yaşam süresinin uzaması (Levine ve Kroemer 2008; Emanuele ve ark. 2014), immün savunma gibi biyolojik hücrel süreçte önemli bir rolü olup nörodejenerasyon ve kalp hastalıkları gibi hastalıkları önleme işlevleri vardır (Levine ve Kroemer 2008). Ayrıca Beclin-1 yağ dokularında lipid metabolizması ve mitokondriyal homeostazın korunmasında kritik role sahiptir. Beclin-1 delesyonunun kısa dönemdeki etkileri mitokondriyal proteinlerde bir artışla karakterize edilirken, uzun dönemde Beclin-1 delesyonu otofajinin ciddi şekilde bozulmasına neden olarak mitokondriyal kayıpla sonuçlanmıştır ve lipid metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu da önemli ölçüde azaltıp hücre ölümü sinyal yollarını artırarak makrofaj alımı ve yağ dokusunda (özellikle kahverengi yağ dokusu) inflamasyona sebep olmaktadır (Son ve ark. 2020). Sonuç olarak yetersiz otofaji kardiyovasküler hastalıklar, nöromusküler bozukluklar, kemik kaybı, KOAH, OUAS gibi birçok patofizyolojik süreçte de rol oynamaktadır (Peng ve ark. 2013; Schlemmer ve ark. 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamıza Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne 6 Şubat 2021- 30 Temmuz 2021 tarihleri arasında başvuran 18-69 yaş arasında 97 birey dahil edilmiştir. Bu hastalardan dört grup oluşturulmuştur. Birinci gruba $AHI < 5$ /saat olduğu tespit edilen diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, böbrek hastalığı, romatolojik hastalığı ve enfeksiyon hastalığı olmayan 27 birey kontrol grubu olarak dahil edilmiştir (Kontrol grubu). İkinci gruba hafif-orta şiddette OUAS tanısı alan 42 hasta (Hafif-orta şiddette OUAS) dahil edilmiştir. Üçüncü gruba ağır OUAS tanısı alan 28 hasta (Ağır OUAS) dahil edilmiştir. Dördüncü gruba ise üçüncü grupta olup ağır OUAS tanısı nedeniyle üç ay süreyle CPAP tedavisi uygulanan ve cihaz kullanımı ile tedavi etkinliğinin takibi için kontrole çağrılan hastalar dahil edilmiştir (Ağır OUAS tedavi sonrası 3. ay).

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar çalışmanın içeriği ile ilgili yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiştir ve katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul (No:2021/09) onayı alınarak başlandı.

3.3. Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması

Çalışmaya katılan tüm kişilerden jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance) 5 ml kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar 20 dk bekletildikten sonra $1500 \times g$ 'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir ve süpernatantları ayrılıp porsiyonlanarak analizler için çalışma gününe kadar – 80 derecede saklanmıştır.

3.4. Kullanılan Cihazlar

Numunelerin saklanması için derin dondurucu (New Brunswick Scientific U570), Soğutmalı Santrifüj (Thermo Scientific SL 16 R, UK) ve numunelerin porsiyonlanması için kalibre edilmiş pipet (Thermo Scientific, FINNIPIPETTE F2 Finland) kullanıldı.

3.5. Numunelerin Çalışılması

3.5.1. Serum Total Antioksidan Status Ölçümü

2,2'-azinobis (3-etil-bezotiazolin 6 sulfonat) (ABTS) reaktifi tampon çözelti varlığında ortamın pH'sını sabit tutarak hidrojen peroksit ile radikal hale getirilir. Radikal kationunun oluşturduğu karakteristik renk (koyu yeşil-lacivert arası bir renk) ortama ilave edilen numunedeki antioksidanların mevcut ABTS radikallerini nötralize etmesiyle açılmaktadır. Dolayısıyla serumda bulunan total antioksidan miktarı ile çözeltinin renk şiddeti orantılıdır.

Serum total antioksidan status (TAS) ölçümü RELASSAY marka kit (Lot: OK18082A) ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 1800, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. TAS mmol Trolox/L olarak ifade edilmiştir.

3.5.2. Serum Total Oksidan Status Ölçümü

Örnekteki oksidatif türler Fe_2SO_4 bileşiğini suda çözdüğünde Fe^{2+} açığa çıkarır. Serumda mevcut oksidanlar Fe^{2+} 'nin Fe^{3+} 'e yükseltgenmesini sağlar. Ferik iyonu asidik ortamda X-orange reaktifi ile renkli, kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin şiddeti örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile orantılıdır.

Serum total oksidan status (TOS) ölçümü RELASSAY marka kit (Lot: NN180960) ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 1800, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. TOS $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ /L olarak ifade edilmiştir.

3.5.3. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Oksidatif stres indeksi= TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 / \text{L}$) / (TAS (mmol Trolox/L)*100)

3.6. ELISA Yöntemi ile Ölçülen Parametreler

ELISA yöntemiyle ölçülen parametreler için Thermo Fisher Scientific Multiscan Go (Finland) cihazı kullanıldı.

3.6.1. Beclin-1 Ölçümü

Beclin-1 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (FineTest Beclin-1 ELISA Kit, Cat. No: EH1146) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0,156-10 ng/mL ve hassasiyet 0,094 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.6.2. Hipoksi İle İndüklenen Faktör-1 Alfa Ölçümü

Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 alfa tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (FineTest HIF-1 α ELISA Kit, Cat. No: EH0551) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0,156-10 ng/mL ve hassasiyet 0,094 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.6.3. Serum Tümör Nekroz Faktör-Alfa Ölçümü

Tümör Nekroz Faktör-alfa tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Elabscience TNF- α ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H0109) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic

kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 7.81-500 pg/mL ve hassasiyet 4.69 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV < % 6.22, inter-assay CV < % 5.29' tir.

3.6.4. Serum İnterlökin-6 Ölçümü

İnterlökin-6 tayini için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience IL-6 ELİSA Kit, Cat. No: E-EL-H0102) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 7.81-500 pg/mL ve hassasiyet 4.69 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV < % 6.22, inter-assay CV < % 5.29' tir.

3.7. Polisomnografik Veriler

Tüm hastalara bir gecede standart polisomnografi yapıldı. Polisomnografik değerlendirme için Philips Respironics, Alice 6 LDX (ABD) cihazı kullanıldı. Polisomnografik veriler olan yaş, cinsiyet, VKİ, AHI, uyku etkinliği, NREM1, NREM2, NREM3, REM, minimal oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu, ODİ, desatürasyon süresi polisomnografi sonucuna göre elde edilmiştir.

3.8. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median (min-max); kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin üç grup arasındaki karşılaştırmaları için One way ANOVA Testi (Post hoc: Bonferroni), uymayanlar için Kruskal Wallis Test (Post hoc:^aBonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmaları Ki-Kare Testi ile yapıldı. Grup içi analizlerde normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırmaları için bağımlı gruplarda T Testi, uymayanlar için Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman

Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Hafif-orta ve ağır OUAS hastalarında Beclin-1 ve HIF-1 α değerlerinin hastalığı öngörmede karar verdirici özelliklerine yönelik olarak Receiver Operating Characteristics (ROC analizi) uygulanarak eğri altındaki alan (EAA), duyarlılık, özgülük, PPD ve NPD değerleri verildi. Ağır OUAS için etkili faktörleri belirlemeye yönelik tek değişkenli (Binary) Lojistik Regresyon Analizi (Enter modeli) ile test edildi. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Genel olarak istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak ele alınırken, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Test için anlamlılık düzeyi $p<0.02$ olarak ele alındı.



4. BULGULAR

Kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grubunun yaş, VKİ ve polisomnografik bulgular yönünden karşılaştırılması Çizelge 4.1’de verilmiştir. Kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grubu arasında yaş ve VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.031$ ve $p<0.001$). Polisomnografik bulgulara bakıldığında; AHİ, NREM2, NREM3, REM, minimal oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu, ODİ ve desatürasyon süresi median değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığı saptandı ($p<0.05$). AHİ median değerlerinin ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS grubuna göre ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Uyku etkinliği değerleri ağır OUAS grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olsa da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.176$). NREM1 median değerleri ağır OUAS grubunda diğer gruplara göre daha düşük olsa da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.067$). NREM2 median değerleri hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olsa da sadece kontrol ve ağır OUAS grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.017$). NREM3 median değerlerinin kontrol grubunda hafif-orta OUAS ve ağır OUAS hastalarının değerlerinden anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.016$). REM median değerlerinin ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS grubuna göre ve kontrol grubuna göre daha düşük olsa da sadece kontrol ve ağır OUAS grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.019$). Minimal oksijen satürasyonu median değerlerinin kontrol grubunda hafif-orta OUAS ve ağır OUAS hastalarının değerlerinden anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Benzer şekilde ortalama oksijen satürasyonu median değerlerinin de kontrol grubunda hafif-orta OUAS ve ağır OUAS hastalarının değerlerinden anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). ODİ median değerleri hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre, ağır OUAS hafif-orta OUAS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Desatürasyon süresi median değerlerinin ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS grubuna göre ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Çizelge 4.1 Kontrol grubu ile hafif-orta ve ağır obstrüktif uyku apne sendromu grubunun yaş, VKİ ve polisomnografik bulgular yönünden karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=27)	Hafif ve Orta Şiddette OUAS (n=42)	Ağır OUAS (n=28)	P
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	41,62±11,90 ^a	46,97±9,34	48,64±8,29 ^a	0.031*
VKİ (kg/m ²) (Ort±Ss)	28,20±4,37 ^a	31,12±3,93 ^a	33,52±2,91 ^a	<0.001*
AHI [median (min-maks)]	2,85 (0,9-5,2) ^b	25,25 (11,7-30) ^b	61,15 (30,4-92,9) ^b	<0.001**
Uyku Etkinliği (%) [median (min-maks)]	85,75 (7,3-99,5)	83,95 (60,3-96,1)	90,25 (65,4-98,9)	0.176**
NREM1 (%) [median (min-maks)]	7,0 (0,4-29,8)	7,7 (0,5-33,8)	4,2 (0,7-29,8)	0.067**
NREM2 (%) [median (min-maks)]	65,5 (36,0-103,6) ^b	70,3 (46,7-92,9) ^b	71,95 (47,9-93,9) ^b	0.028**
NREM3 (%) [median (min-maks)]	19,85 (4,0-46,1) ^b	9,45 (0,9-30) ^b	11,3 (0,7-44,8) ^b	0.002**
REM (%) [median (min-maks)]	10 (0,0-46,1) ^b	5,8 (0,0-29,9) ^b	1,2 (0,0-22,0) ^b	0.048**
Minimal Oksijen Satürasyonu (%) [median (min-maks)]	91,0 (84,0-96,0) ^b	82,5 (56,0-93,0) ^b	81,5 (43,0-93,0) ^b	<0.001**
Ortalama Oksijen Satürasyonu (%) [median (min-maks)]	97,0 (94,0-98,0) ^b	93,5 (81,0-97,0) ^b	93,5 (87,0-97,0) ^b	<0.001**
ODİ [median (min-maks)]	1,1 (0,0-4,7) ^b	14,65 (1,2-29,9) ^b	36,6 (11,3-96,0) ^b	<0.001**
Desatürasyon süresi (dk)[median (min-maks)]	0,0 (0,0-2,7) ^b	7,0 (0,0-226) ^b	17,8 (0,5-245,3) ^b	<0.001**

* One Way ANOVA Test (Post hoc:^aBonferroni)

^aYaş (kontrol-hafif-orta OUAS için p=0.117, kontrol-ağır OUAS için **p=0.035**, hafif-orta OUAS -ağır OUAS için p=1.000)

^aVKİ (kontrol-hafif-orta OUAS için **p<0.001**, kontrol-ağır OUAS için **p=0.007**, hafif-orta OUAS -ağır OUAS için p=0.276)

** Kruskal Wallis Test (Post hoc:^bBonferroni Adjusted Mann Whitney U Test, anlamlılık düzeyi p<0.02 olarak ele alınmıştır)

^bAHI (kontrol-hafif-orta OUAS için **p<0.001**, kontrol-ağır OUAS için **p<0.001**, hafif-orta OUAS -ağır OUAS için **p<0.001**)

^bUyku Etkinliği (kontrol-hafif-orta OUAS için p=0.908, kontrol-ağır OUAS için p=0.236, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.056)

^bNREM1 (kontrol-hafif-orta OUAS için p=0.492, kontrol-ağır OUAS için p=0.062, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.038)
^bNREM2 (kontrol-hafif-orta OUAS için p=0.034, kontrol-ağır OUAS için **p=0.017**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.305)
^bNREM3 (kontrol-hafif-orta OUAS için **p<0.001**, kontrol-ağır OUAS için **p=0.016**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.551)
^bREM (kontrol-hafif-orta OUAS için p=0.215, kontrol-ağır OUAS için **p=0.019**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.108)
^bMinimal Oksijen Satürasyonu (kontrol-hafif-orta OUAS için **p<0.001**, kontrol-ağır OUAS için **p<0.001**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.835)
^bOrtalama Oksijen Satürasyonu (kontrol-hafif-orta OUAS için **p<0.001**, kontrol-ağır OUAS için **p<0.001**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.681)
^bODİ (kontrol-hafif-orta OUAS için **p<0.001**, kontrol-ağır OUAS için **p<0.001**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için **p<0.001**)
^bDesatürasyon süresi (kontrol-hafif-orta OUAS için **p<0.001**, kontrol-ağır OUAS için **p<0.001**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.073)

Kontrol grubu ile hafif-orta ve ağır OUAS grubunun TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α ve CRP yönünden karşılaştırılması Çizelge 4.2’de verilmiş olup TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α ve CRP ortalama/ortanca değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığı saptandı ($p<0.05$). TNF- α ortalamalarının ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS grubuna göre ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.009$). IL-6 median değerlerinin ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS grubuna göre ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.002$). Beclin-1 median değerlerinin hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla için $p=0.018$ ve $p=0.012$). HIF-1 α median değerlerinin hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). CRP median değerlerinin hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.009$ ve $p=0.003$).

Çizelge 4.2 Kontrol grubu ile hafif-orta ve ağır obstrüktif uyku apne sendromu grubunun TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α ve CRP yönünden karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=27)	Hafif ve Orta Şiddette OUAS (n=42)	Ağır OUAS (n=28)	p
TNF- α (pg/mL) (Ort $\pm$ Ss)	19,78 $\pm$ 1,89 ^a	21,28 $\pm$ 2,98 ^a	25,08 $\pm$ 8,07 ^a	0.001*
IL-6 (pg/mL) [median (min-maks)]	21,8 (16,1-35,4) ^b	24,3 (12,3-48,6) ^b	33,4 (20,2-64,0) ^b	<0.001**
Beclin-1 (ng/mL) [median (min-maks)]	1,62 (0,82-1,98) ^b	1,67 (0,7-2,16) ^b	2,05 (1,48-3,48) ^b	<0.02**
HIF-1 α (ng/mL) [median(min-maks)]	4,0 (1,9-5,74) ^b	6,1 (2,3-9,79) ^b	7,0 (4,0-13,2) ^b	<0.001**
CRP (mg/dL) [median (min-maks)]	3,1 (3,1-11,0) ^b	3,2 (3,1-60,8) ^b	3,8 (3,1-16,8) ^b	0.008**

* One Way ANOVA Testi (Post hoc:^aBonferroni)

^aTNF- α (kontrol-hafif-orta OUAS için p=0.749, kontrol-ağır OUAS için **p=0.001**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için **p=0.009**)

** Kruskal Wallis Testi (Post hoc: ^bBonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi, anlamlılık düzeyi p<0.02 olarak ele alınmıştır)

^bIL-6 (kontrol-hafif-orta OUAS için p=0.019, kontrol-ağır OUAS için **p<0.001**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için **p=0.002**)

^bBeclin-1(kontrol-hafif-orta OUAS için **p=0.018**, kontrol-ağır OUAS için **p=0.012**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için **p=0.014**)

^bHIF-1 α (kontrol-hafif-orta OUAS için **p<0.001**, kontrol-ağır OUAS için **p<0.001**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için **p=0.017**)

^bCRP (kontrol-hafif-orta OUAS için **p=0.009**, kontrol-ağır OUAS için **p=0.003**, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için p=0.515)

Kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grupları arasında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması Çizelge 4.3’de verilmiş olup TOS ve OSİ ortalama/ortanca değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığı saptandı ($p<0.05$). Hafif-orta OUAS ve ağır OUAS hastalarının TOS ve OSİ ortalamalarının kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Çizelge 4.3 Kontrol grubu ile hafif-orta ve ağır obstrüktif uyku apne sendromu grupları arasında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=27)	Hafif ve Orta Şiddette OUAS (n=42)	Ağır OUAS (n=28)	P
TAS (mmol Trolox/L) [median (min-maks)]	1,58 (1,26-1,90)	1,56 (1,18-1,94)	1,54 (1,19-1,93)	0.811**
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$) (Ort$\pm$Ss)	13,20 $\pm$ 6,16 ^a	20,18 $\pm$ 5,52 ^a	22,49 $\pm$ 5,59 ^a	<0.001*
OSİ (Ort$\pm$Ss)	0,83 $\pm$ 0,40 ^a	1,30 $\pm$ 0,38 ^a	1,48 $\pm$ 0,49 ^a	<0.001*

* One Way ANOVA Testi (Post hoc:^aBonferroni)

^aTOS (kontrol-hafif-orta OUAS için **$p<0.001$** , kontrol-ağır OUAS için **$p<0.001$** , hafif-orta OUAS-ağır OUAS için **$p=0.015$**)

^aOSİ (kontrol-hafif-orta OUAS için **$p<0.001$** , kontrol-ağır OUAS için **$p<0.001$** , hafif-orta OUAS-ağır OUAS için **$p=0.017$**)

** Kruskal Wallis Testi (Post hoc: ^bBonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi, anlamlılık düzeyi $p<0.02$ olarak ele alınmıştır)

^bTAS (kontrol-hafif-orta OUAS için $p=0.618$, kontrol-ağır OUAS için $p=0.520$, hafif-orta OUAS-ağır OUAS için $p=0.917$)

Ağır OUAS hastalarında TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α ve CRP düzeylerinin tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması Çizelge 4.4’de verilmiş olup ağır OUAS hastalarında tedaviden 3 ay sonraki TNF- α , IL-6, HIF-1 α ve CRP ortalama/ortanca değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Çizelge 4.4 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında TNF- α , IL-6, Beclin-1, HIF-1 α ve CRP düzeylerinin tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması

	Ağır OUAS tedavi öncesi (n=28)	Ağır OUAS tedavi sonrası 3.ay (n=28)	p
TNF-α (pg/mL) (Ort$\pm$Ss)	25,08 $\pm$ 8,07	22,36 $\pm$ 4,61	0.049*
IL-6 (pg/mL) [median (min-maks)]	33,4 (20,2-64,0)	26,6 (13,0-60,0)	0.005**
Beclin-1 (ng/mL) [median (min-maks)]	2,05 (1,48-3,48)	1,93 (1,5-3,58)	0.051**
HIF-1α (ng/mL) [median (min-maks)]	7,0 (4,0-13,2)	3,4 (2,3-8,4)	<0.001**
CRP (mg/dL) [median (min-maks)]	3,8 (3,1-16,8)	3,1 (3,1-16,4)	0.024**

* Bağımlı gruplarda T Testi
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

Ağır OUAS hastalarında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması Çizelge 4.5’de verilmiş olup ağır OUAS hastalarında tedaviden 3 ay sonraki TOS, OSİ ortalama/ortanca değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu tespit edildi (p<0.05).

Çizelge 4.5 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki değerlerinin karşılaştırılması

	Ağır OUAS tedavi öncesi (n=28)	Ağır OUAS tedavi sonrası 3.ay (n=28)	p
TAS (mmol Trolox/L) [median (min-maks)]	1,54 (1,19-1,93)	1,56 (1,19-2,20)	0.919**
TOS (μmol H₂O₂ /L) (Ort$\pm$Ss)	22,49 $\pm$ 5,59	15,72 $\pm$ 5,04	<0.001*
OSİ (Ort$\pm$Ss)	1,48 $\pm$ 0,49	1,01 $\pm$ 0,33	<0.001*

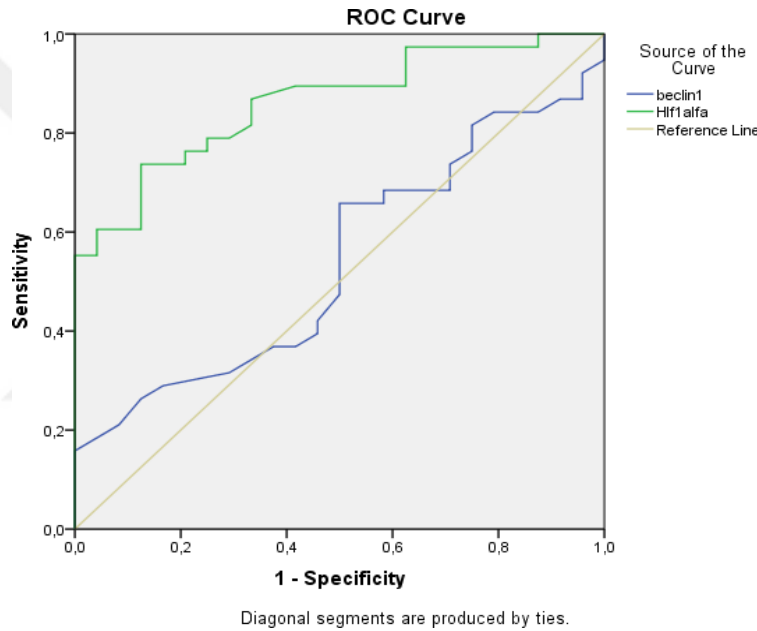
* Bağımlı gruplarda T Testi
** Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

Yaş, VKİ, AHİ, ODİ, TAS, TOS, OSİ ve inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon analizleri Çizelge 4.6’da verilmiştir. AHİ ile ODİ düzeyleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı, mükemmel bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.886$, $p<0.001$). AHİ ile TNF- α , IL-6, TOS ve OSİ düzeyleri arasında pozitif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.419$, $p<0.001$; $r=0.427$, $p<0.001$; $r=0.509$, $p<0.001$; $r=0.473$, $p<0.001$). AHİ ile HIF-1 α düzeyleri arasında iyi derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.629$, $p<0.001$). ODİ ile TNF- α , IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli, TOS, OSİ ve HIF-1 α düzeyleri arasında ise orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.366$, $p<0.001$; $r=0.382$, $p<0.001$; $r=0.450$, $p<0.001$; $r=0.421$, $p<0.001$; $r=0.544$, $p<0.001$). TNF- α ile IL-6 ve HIF-1 α düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla $r=0.323$, $p=0.002$ ve $r=0.323$, $p=0.003$). IL-6 ile HIF-1 α düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.304$, $p=0.004$). TAS ile OSİ düzeyleri arasında negatif yönde, orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.304$, $p<0.001$). TOS ile OSİ düzeyleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı, mükemmel bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.922$, $p<0.001$). TOS ile HIF-1 α düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.333$, $p=0.001$). OSİ ile HIF-1 α düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük-orta derecede kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.356$, $p=0.001$).

Çizelge 4.6 Yaş, VKİ, AHİ, ODİ, TAS, TOS, OSİ ve inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon analizleri

		Yaş	VKİ	AHİ	ODİ	TNF- α	IL-6	TAS	TOS	OSİ	Beclin-1	HIF-1 α
VKİ	r	,104										
	p	,330	.									
	N	97										
AHİ	r	,275**	,208*									
	p	,009	,049	.								
	N	97	97									
ODİ	r	,283**	,216*	,886**								
	p	,007	,041	,000	.							
	N	97	97	97								
TNF- α	r	,147	,190	,419**	,366**							
	p	,168	,073	,000	,000	.						
	N	97	97	97	97							
IL-6	r	,224*	,046	,427**	,382**	,323**						
	p	,034	,666	,000	,000	,002	.					
	N	97	97	97	97	97						
TAS	r	-,185	,011	-,010	-,001	,005	,102					
	p	,080	,918	,923	,996	,964	,341	.				
	N	97	97	97	97	97	97					
TOS	r	,126	,170	,509**	,450**	,144	,229*	-,084				
	p	,237	,109	,000	,000	,176	,030	,430	.			
	N	97	97	97	97	97	97	97				
OSİ	r	,166	,162	,473**	,421**	,164	,179	-,419**	,922**			
	p	,118	,127	,000	,000	,123	,091	,000	,000	.		
	N	97	97	97	97	97	97	97	97			
Beclin-1	r	,160	,229*	,207*	,110	,130	,059	,048	,022	,007		
	p	,132	,030	,045	,303	,222	,581	,656	,834	,945		
	N	97	97	97	97	97	97	97	97	97		
HIF-1 α	r	,166	,113	,629**	,544**	,306**	,304**	-,077	,333**	,356**	,046	
	p	,117	,290	,000	,000	,003	,004	,472	,001	,001	,664	
	N	97	97	97	97	97	97	97	97	97	97	
CRP	r	,099	,145	,269*	,319**	,047	,154	,030	,276**	,255*	,012	,218*
	p	,351	,172	,010	,002	,663	,147	,781	,008	,015	,912	,039
	N	97	97	97	97	97	97	97	97	97	97	97

Hafif-orta şiddetteki OUAS hastalarında bir tanı testi olarak Beclin-1 ve HIF-1 α için ROC eğrisi Şekil 4.1’de verilmiştir. Hafif-orta şiddetteki OUAS hastalarında Beclin-1 ve HIF-1 α değerlerinin tanısal bir test olarak kullanılıp kullanılamayacağına yönelik olarak yapılan ROC analizinde; Beclin-1 için uygun bir anlamlılık ve EAA (Eğri altındaki alan) değeri tespit edilmemiştir (EAA=0.54, p=0.598). Hafif-orta şiddetteki OUAS hastalarında HIF-1 α $\geq$ 4.95 kesim değeri için; duyarlılık %74.00; özgüllük %88.00; pozitif kestirim değeri %90,30; negatif kestirim değeri %67,70 idi. Eğri altında kalan alan 0,861 ve standart hatası 0,045 olarak saptandı (p<0.001). (Şekil 4.1, Çizelge 4.7).

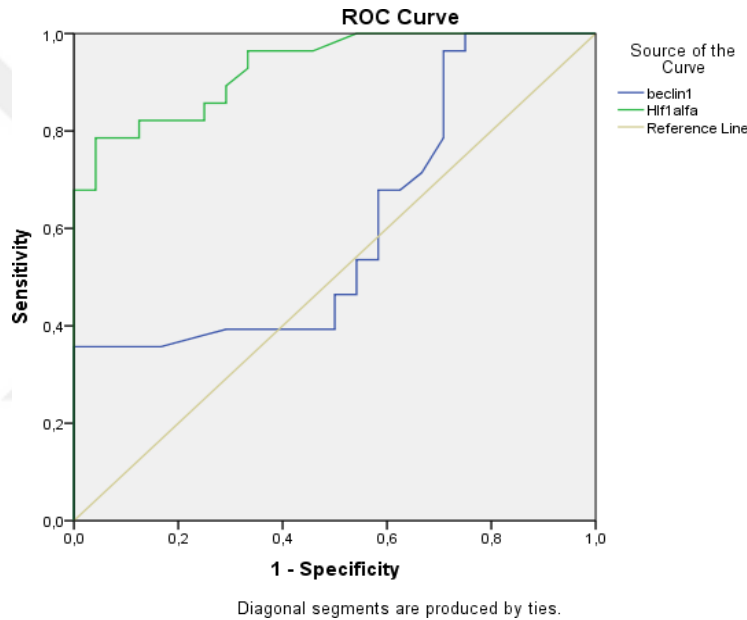


Şekil 4.1 Hafif-orta şiddetteki obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bir tanı testi olarak Beclin-1 ve HIF-1 α için ROC eğrisi

Çizelge 4.7 Hafif-orta şiddetteki obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bir tanı testi olarak HIF-1 α için EAA ve eşik değerleri

	Tanısal test					ROC Eğrisi			p
	Kesim değeri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	EAA	Standart hata	%95 GA	
HIF-1α	$\geq$ 4.95	74.00	88.00	90.30	67.70	0.861	0.045	0.772-0.950	<0.001**
* PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı. ** ROC Curve Analiz testi									

Ağır OUAS hastalarında bir tanı testi olarak Beclin-1 ve HIF-1 α için ROC eğrisi Şekil 4.2’de verilmiştir. Ağır OUAS hastalarında Beclin-1 ve HIF-1 α değerlerinin tanısal bir test olarak kullanılıp kullanılmayacağına yönelik olarak yapılan ROC analizinde; Beclin-1 için uygun bir EAA (Eğri altındaki alan) değeri ve anlamlılık tespit edilmemiştir (EAA=0.60, p=0.180). Ağır OUAS hastalarında HIF-1 α $\geq$ 5.28 kesim değeri için; duyarlılık %79.00; özgüllük %96.00; pozitif kestirim değeri %95,70; negatif kestirim değeri %79,30 idi. Eğri altında kalan alan 0,931 ve standart hatası 0,032 olarak saptandı (p<0.001). (Şekil 4.2, Çizelge 4.8).



Şekil 4.2 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bir tanı testi olarak Beclin-1 ve HIF-1 α için ROC eğrisi

Çizelge 4.8 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bir tanı testi olarak HIF-1 α için EAA ve eşik değerleri

	Tanısal test					ROC Eğrisi			p
	Kesim değeri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	EAA	Standart hata	%95 GA	
HIF-1α	$\geq$ 5.28	79.00	96.00	95.70	79.30	0.931	0.032	0.867-0.994	<0.001**
* PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı. ** ROC Curve Analiz testi									

Çizelge 4.9’da verilen ağır OUAS için etkili faktörleri belirlemeye yönelik lojistik regresyon analizine göre; ağır OUAS hastalığı için yaşın 1 birimlik artışı hastalık riskini 1.073 kat, erkek olmak 8.4 kat, TNF- α değerindeki 1 birimlik artış 1.64 kat, IL-6 değerindeki 1 birimlik artış 1.23 kat, TOS değerindeki 1 birimlik artış 1.38 kat, OSİ değerindeki 1 birimlik artış 52.33 kat, HIF-1 α değerindeki 1 birimlik artış 5.85 kat ve CRP değerindeki 1 birimlik artış 1.49 kat arttırmaktadır.

Çizelge 4.9 Ağır obstrüktif uyku apne sendromu için etkili faktörleri belirlemeye yönelik lojistik regresyon analizi

	B	SE**	OR**	95% GA**	p
Yaş	0.070	0.031	1.073	1.010-1.140	0.023*
Cinsiyet (erkek)	2.128	0.681	8.400	2.213-31.881	0.002*
TNF-α	0.498	0.186	1.646	1.143-2.370	0.007*
IL-6	0.209	0.060	1.232	1.096-1.385	<0.001*
TOS	0.326	0.100	1.385	1.139-1.684	0.001*
OSİ	3.958	1.193	52.330	5.052-542.028	0.001*
HIF-1α	1.767	0.558	5.854	1.962-17.473	0.002*
CRP	0.403	0.192	1.496	1.028-2.178	0.036*
* (Binary) Logistik Regresyon Analizi (Enter modeli)					
** SE=Standard hata, OR=Odds Ratio, GA=Güven aralığı					

5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı toplumda tanı ekipmanlarındaki ilerlemeler ve tanı kriterlerinin geliştirilmesiyle zaman içerisinde artmış (Andaku ve ark. 2015; Franklin 2015) ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Andaku ve ark. 2015). Hastalık patogeneziyle ilgili literatürde önemli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen OUAS'nin altında yatan hastalık süreçlerinin moleküler mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamızda OUAS hastalarında apoptozis ve inflamasyon belirteci olan Beclin-1, hipoksi ve inflamasyon belirteci olan HIF-1 α , inflamasyon belirteci olan TNF- α ve IL-6 ile oksidatif stres göstergesi olan TAS, TOS ve OSİ düzeyleri incelenmiştir. Bununla birlikte bu hasta grubunda CPAP tedavisinin Beclin-1 düzeyleri üzerine olan etkisi, Beclin-1 ve HIF-1 α 'nın oksidatif stres ile olan ilişkisi ilk kez çalışılmıştır.

Obezite ve yaş OUAS ile ilişkili en önemli risk faktörlerindendir (Garvey ve ark. 2015). Yapılan çalışmalarda OUAS sıklığının yaş ile birlikte arttığı gözlemlenmiştir (Bielić ve ark. 2019; Korucuoglu Valandova 2016). Ayrıca OUAS'lı bireylerin VKİ değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Bielić ve ark. 2019; DeMartino ve ark. 2016). Orta ve ağır düzeyde OUAS tanısı alan toplam 195 hastada yapılan bir çalışmada ileri yaş, erkek cinsiyet ve yüksek VKİ'nin mikst tipte apne gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda da daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer şekilde kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grupları arasında yaş ve VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu saptanmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında PSG sonucundan elde edilen AHİ değerlerine göre OUAS tanısı konmakta ve hastalık şiddeti belirlenmektedir (Cielo ve Tapia 2019). OUAS hastalarında sık görülen gündüz uykululuğu, OUAS tanı ve tedavisi için önemli bir kriter olup yapılan çalışmalarda GAUH ile bireysel apnelerin, hipopnelerin ve desatürasyonların şiddetini içeren AHİ veya ODİ ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (Cielo ve Tapia 2019; Çelikhisar ve İlkhan 2020). Kainulainen ve arkadaşlarının tüm gece PSG ve çoklu uyku latans testi uygulayarak yaptığı çalışmada 362

OUAS'lı hastada AHİ veya ODİ değerlerindeki artış daha yüksek gündüz uyku riski ile sonuçlanmıştır (Kainulainen ve ark. 2019). Daha önce yapılan çalışmalarda kontrol grubuna kıyasla OUAS hastalarında polisomnografik bulgulardan AHİ ve ODİ değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Benzer şekilde ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS grubuna göre PSG parametreleri daha yüksek bulunmuştur. Mevcut çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi PSG parametrelerinden olan AHİ ve ODİ değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığı saptanmıştır. Bu PSG parametrelerinin değerleri ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS grubuna ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.1). Hastalık şiddeti arttıkça özellikle hipoksiye bağlı olarak AHİ ve ODİ düzeyleri artış göstermiştir.

Obstrüktif uyku apnesi sendromunda tekrarlayan apne ve hipoksi atakları, vasküler duvarda çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve proinflamatuar belirteçlerin artışı ile inflammatuar yanıtı neden olmaktadır. OUAS inflamasyonla yakından ilişkili olup OUAS'lı hastaların dolaşımında TNF- α , IL6, CRP'de dahil olmak üzere çok çeşitli sitokinler yükselir (Liu ve ark. 2020; Maniaci ve ark. 2021; Dursunoglu ve Dursunoglu 2018).

Tümör Nekroz Faktörü-alfa, uyku düzenlenmesinde görevli proinflamatuar sitokinlerden biri olup (Rockstrom ve ark. 2018; Krueger ve Opp 2016) dolaşımdaki artan TNF- α seviyeleri ÜSY disfonksiyonu veya OUAS'ın başlamasını kolaylaştıran diğer mekanizmaların ortaya çıkmasına yardımcı olabilmektedir (Kheirandish-Gozal ve Gozal 2019). TNF- α seviyeleri, uyku bölünmesi ve/veya uyku eksikliğinden sonra artar (Bhattacharjee ve ark. 2011; Kheirandish-Gozal ve Gozal 2019; Chen ve ark. 2013; Taylor-Gjevre ve ark. 2011). TNF inhibisyonunun OUAS'da hastalığın seyri açısından olumlu etkiler oluşturduğu görülmüştür (Walsh ve ark. 2012). Yapılan insan çalışmasında TNF- α 'nın kronik yükselmelerinin, bozulmuş uyku ile ilişkili patolojik durumları içerdiği ve bu hastalarda TNF- α seviyelerinin normalleşmesinin uyku parametrelerini iyileştirdiği bildirilmiştir (Rockstrom ve ark. 2018). OUAS'lı 684 hasta ve 192 kontrol grubu ile yapılan çalışmada her iki gruba da PSG yapılarak ELISA ile serum TNF- α seviyeleri ölçülmüş ve OUAS hastalarının kanındaki TNF- α değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Ming ve ark. 2018). Farklı çalışmalarda da sağlıklı katılımcılar ile kıyaslandığında, OUAS hastalarında artmış TNF- α düzeyi bildirilmiştir

(Nadeem ve ark. 2013; Ifergane ve ark. 2016; Thunström ve ark. 2015). Çalışma sonuçlarımız literatürle uyumlu olup TNF- α değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığı saptanmış olup TNF- α değerlerinin ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS grubuna ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Çizelge 4.2). Ayrıca yapılan korelasyon analizlerinde TNF- α ile AHİ, ODİ ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde korelasyon olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.6).

Sağlıklı bireylerde IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler fizyolojik uykunun düzenlenmesinde rol oynar. İyi bir gece uykusu ve ertesi gün iyi hissetme IL-6 salgısının azalmasıyla ilişkilendirilebilir, IL-6 artan salgısı ise gündüz aşırı uykululuk durumuna ve yorgunluğa neden olabilmektedir (Imani ve ark. 2020). OUAS'ın ayırt edici özelliklerinden biri olan İH'nin, artan IL-6 üretimi ile birlikte makrofajları indüklemesi IL-6'nın OUAS'ın varlığının ya da riskinin güvenilir bir habercisi olduğu gerçeğini desteklemektedir (Kheirandish-Gozal ve Gozal 2019). Bozic ve arkadaşları yeni teşhis edilen OUAS'lı 50 hasta (25 orta ve 25 ağır OUAS hastası) ve 25 sağlıklı bireyle yaptığı çalışmada ağır OUAS grubundaki TNF- α , IL-6 düzeylerinin orta OUAS grubu ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (Bozic ve ark. 2018). OUAS hastalarında TNF- α ve IL-6 düzeylerinin artmış olduğu yapılan başka çalışmalarda gösterilmiştir (Tirado ve ark. 2017; Li ve ark. 2017a). Yetişkinlerde serum IL-6 düzeylerine ilişkin OUAS'lı 2558 birey ve 1897 kontrolden oluşan otuz dokuz çalışmayı içeren meta-analizin sonuçlarında, IL-6'nın serum seviyeleri hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak OUAS'lı bireylerde kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde olduğu saptanmıştır. Ayrıca, yaşın OUAS ve IL-6 seviyeleri üzerinde etkisinin olduğu bildirilmiştir (Imani ve ark. 2020). Çalışma sonuçlarımıza göre daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde IL-6 değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığı saptanmış olup ağır OUAS grubunda IL-6 değerlerinin hafif-orta OUAS grubuna ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.2). Ayrıca yapılan korelasyon analizlerinde IL-6 ile AHİ, ODİ ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı orta düzeyde korelasyon olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.6).

OUAS hastalarında bazı araştırmacılar tarafından serum CRP düzeylerinin arttığı ve OUAS ciddiyetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gozal ve ark. 2012; Latina ve ark. 2013;

Nadeem ve ark. 2013; Bozic ve ark. 2018). Wang ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde orta-ağır OUAS'lı 736 hastada 424 kontrolden daha yüksek CRP seviyeleri olduğunu göstermişlerdir (Wang ve ark. 2015). Çalışma sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde olup CRP değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığı saptanmıştır. Hafif-orta ve ağır OUAS grubundaki CRP değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.2).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında İH sonucunda ROS'ların aşırı üretimine bağlı olarak pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin aktivasyonu ile oksidatif dengesizlik oluşmaktadır (Maniaci ve ark. 2021). Oksidatif stres ve inflamasyon arasında sıkı bir ilişki vardır ve birbirlerini tetiklemektedirler (Chen ve ark. 2012; Sesti ve ark. 2012). Özellikle orta ve ağır şiddetli OUAS hastalarında ROS'ların aşırı üretimine neden olan oksidatif stres ve sistemik inflamasyon belirteçlerinde artış olduğu rapor edilmiştir (Badran ve ark. 2014; Abakay ve ark. 2014). Abakay ve arkadaşları yaptığı çalışmada OUAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre AHİ, ODİ, serum TOS ve TAS düzeyleri arasında anlamlı farklar bulmuşlardır (Abakay ve ark. 2014). Bozkurt ve arkadaşları 39 OUAS hastasını PSG bulgularına göre hafif, orta ve ağır OUAS olarak ayırmış ve 42 sağlıklı bireyle oksidatif stres parametrelerini karşılaştırmıştır. Belirtilen çalışmada TOS ve OSI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ancak TAS açısından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (Bozkurt ve ark. 2015). Bizim çalışma sonuçlarımız literatürle uyumlu olup kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grupları arasında TOS ve OSI değerlerinin anlamlı fark yarattığı saptanmıştır. Hafif-orta OUAS ve ağır OUAS hastalarının TOS ve OSI değerlerinin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürde daha önce yapılmış olan çalışmalarda TAS düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Mevcut çalışmada hasta gruplarında kontrol grubuna göre TAS değerlerinde azalma olduğu görülmüş ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Çizelge 4.3). Bununla birlikte yapılan korelasyon analizlerinde TOS ve OSI ile AHİ ve ODİ arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür (Çizelge 4.6). TOS ve TAS sırasıyla oksidan hasarın ve antioksidan savunma sistemlerinin total göstergeleridir. Diğer yandan OSI, TOS/TAS oranı kullanılarak hesaplandığından sistemik oksidatif stres için daha iyi bir göstergedir (Karapınar ve ark. 2017). OUAS için etkili faktörleri belirlemeye yönelik yapılan lojistik regresyon analizlerinde OSI değerindeki bir birimlik artış olması

durumunda hasta olma olasılığının bir birimlik artış olmaması durumuna göre 52.33 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.9). Tüm bu sonuçlar ışığında OAUS hastalarında oksidan-antioksidan dengenin oksidan hasar yönüne kaymış olduğu ve hastalık patogenezinde oksidatif stresin çok etkili olduğu söylenebilir.

Obstrüktif uyku apne sendromu, yaygın bir oksidatif stres bozukluğu olarak kabul edilmektedir (Badran ve ark. 2014; Eisele ve ark. 2015; Belaidi ve ark. 2016). OUAS'ın tedavisinde birinci basamak tedavi olan CPAP horlama, boğulma, gündüz uykululuk, noktüri, konsantrasyon güçlüğü gibi OUAS semptomlarını iyileştirebilir ve yaşam kalitesini arttırmada oldukça etkilidir, ancak komorbiditeler üzerinde sınırlı etkisi vardır (Anca ve ark. 2020; Liu ve ark. 2020; Arnaud ve ark. 2020). Etkin bir CPAP tedavisi hastalara maksimum fonksiyonel iyileşme ve minimum rezidüel semptomlar sağlayarak apne skorlarını ve bazı komplikasyonları düzeltebilmektedir (Kohler ve ark. 2011; Kayhan ve Bülbül 2014; Anca ve ark. 2020; Liu ve ark. 2020). Jin ve arkadaşlarının yaptığı OUAS'lı toplam 100 hasta ve 50 sağlıklı bireyin olduğu çalışmada 3 aylık CPAP tedavisi döneminden önce ve sonra venöz kan örnekleri toplanmıştır. İnflamatuar faktörler olan TNF- α ve CRP'nin de içinde bulunduğu markırlar tedavi öncesi verilerle karşılaştırıldığında TNF- α , CRP ekspresyon seviyelerinin ve AHI'nin tedaviden sonra önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Jin ve ark. 2017). OUAS olan ve olmayan obez hastalardan alınan yağ dokusu ve kan örneklerinin biyopsileri sonucunda TNF- α , IL-6 ve CRP sitokinlerinin doku ekspresyonunda ve dolaşımki seviyelerinde önemli artışlar olduğu ve bu değişikliklerin altı aylık CPAP tedavisi ile belirgin şekilde azaldığı yapılan çalışmayla gösterilmiştir (Baessler ve ark. 2013). Xie ve arkadaşları CPAP tedavisinin OUAS hastalarında CRP, IL-6 ve TNF- α düzeylerini önemli ölçüde azaltabileceği sonucuna varmıştır. En az 3 aylık tedavi süresi ve yeterli uyumun (≥ 4 saat/gece) sistemik inflamasyonda azalmayı daha etkili şekilde desteklediği bulunmuştur (Xie ve ark. 2013). Yapılan başka çalışmalarda CPAP tedavisinden sonra OUAS hastalarında TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerinde düzeyinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (Javaheri ve ark. 2017; Bulcun ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda da literatürde daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer şekilde CPAP tedavisi etkisiyle hastalarda TNF- α , IL-6 ve CRP değerlerinin istatistiksel olarak düşüş gösterdiği bulunmuştur (Çizelge 4.4).

Obstrüktif uyku apne sendromu etiyolojisinde rol alan faktörler oksidatif stresi tetiklediğinden (Williams ve Scharf 2007) tedavi edilmeyen OUAS'ın oksidatif strese neden olduğuna ve etkili CPAP tedavisinin bu anormallikleri tersine çevirebileceğine dair insan çalışmaları bulunmaktadır (Eisele ve ark. 2015). Tóthová ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ağır OUAS'ın lipid peroksidasyonu, protein oksidatif hasarı ile ilişkili olup kısa süreli CPAP kullanımının bile gece boyunca oksidatif ve karbonil stresini kısmen önleyebildiğini göstermişlerdir (Tóthová ve ark. 2019). Yapılan başka çalışmalarda OUAS hastalarında CPAP tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile nitrik oksit seviyelerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (Javaheri ve ark. 2017; Baessler ve ark. 2013). Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz sonucunda CPAP tedavisinin özellikle yaşlı, daha obez ve daha şiddetli OUAS hastalarının dolaşımdaki ROS düzeylerini (malondialdehitin) düşürdüğü gösterilmiştir (Chen ve ark. 2019). Mevcut çalışmada yapılan çalışmalara benzer şekilde TOS ve OSİ düzeylerinin CPAP tedavisi etkisiyle istatistiksel olarak azaldığı bulunmuştur. Ancak tedavi etkisiyle TAS düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Çizelge 4.5). OUAS hastalarında etkin bir tedavi olan CPAP uygulaması ile özellikle oksidan hasarın gerilediği söylenebilir.

İntermitant hipoksi yaygın bir solunum bozukluğu olan OUAS'ın ayırt edici bir belirtisidir. OUAS'da görülen İH, HIF-1 α 'yı artırır ve HIF-2 α protein seviyelerini azaltır. Düzensiz HIF'ler, HIF-2 tarafından antioksidan genlerin transkripsiyonunun azalmasına, pro-oksidan enzim genlerinin HIF-1'e bağlı aktivasyonu yoluyla ROS'ların artışına neden olduğu söylenmektedir (Prabhakar ve ark. 2020). Böylece ROS ve oksidatif stres sinyal yolunun indüklenmesiyle hipoksi gelişir, inflamatuvar kaskadın aktive olması sağlanır (Maniaci ve ark. 2021). Kaczmarek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada OUAS hastalarının deri biyopsilerinde ciddi noktürnal hipoksemiye takiben HIF-1 α ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (Kaczmarek ve ark. 2013). OUAS tanısı olan hastalarda ölçüm yönteminden (ELISA/western blot) bağımsız olarak HIF-1 α düzeyinde kontrollere kıyasla artış gözlemlendiği ortaya konmuştur (Lu ve ark. 2017). Gabryelska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HIF-1 α düzeyleri OUAS grupları arasında anlamlı şekilde farklı bulunmuş ve HIF-1 α 'nın OUAS hastalığında bir diagnostik markır olabileceği öne sürülmüştür (Gabryelska ve ark. 2019). OUAS'lı hastalarda ve kontrol grubunda HIF-1 α serum protein düzeyi, akşam-sabah varyasyonları ve PSG parametreleri ile ilişkisini belirlemek amacıyla OUAS grubu (n=60) ve kontrol grubu (n=24) katılımıyla yapılan bir başka çalışmada HIF-

1 α serum protein konsantrasyonu, OUAS'lı hastalarda hem akşam hem de sabah kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Gabryelska ve ark. 2020). Mevcut çalışmada daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde HIF-1 α değerlerinin hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.2).

Lu ve arkadaşları kontrol grubu (n=20) ile OUAS hastalarını hafif-orta OUAS (n=25), ağır OUAS grubu (n = 33) olarak sınıflandırdığı ve ağır OUAS hastaları 2 ay CPAP tedavisiyle takip ettikleri çalışmada HIF-1 α ekspresyonunun, ağır OUAS grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve AHİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini ayrıca CPAP tedavisinden sonra HIF-1 α düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir (Lu ve ark. 2017). Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmaya benzer şekilde CPAP tedavisi sonrasında HIF-1 α düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Çizelge 4.4). Yapılan korelasyon analizlerinde HIF-1 α düzeylerinin AHİ, ODİ, IL-6, TNF- α , TOS ve OSI düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Ancak TAS ve Beclin-1 düzeyleri ile anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (Çizelge 4.6). HIF-1 α düzeylerinin İH bağlı oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla ilişkili olduğu söylenebilir. Tüm bu bulgular ele alındığında HIF-1 α 'nın ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler OUAS patogeneziyle ilişkili olup CPAP tedavisi ile hastaların HIF-1 α düzeylerinin düşürebileceği ve klinik semptomlarında iyileşme gözlemleneceği düşünülmektedir. Ayrıca özellikle hafif-orta ve ağır OUAS hastalarında HIF-1 α düzeylerinin diagnostik amaçla kullanımına yönelik olarak yapılan ROC analizinde HIF-1 α için EAA hafif-orta hasta grubunda 0.861 (Çizelge 4.7, Şekil 4.1) ve ağır hasta grubunda 0.931 (Çizelge 4.8, Şekil 4.2) olarak bulunmuştur. Ayrıca OUAS için etkili faktörleri belirlemeye yönelik yapılan lojistik regresyon analizlerinde HIF-1 α değerindeki bir birimlik artış olması durumunda hasta olma olasılığının bir birimlik artış olmaması durumuna göre 5.85 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.9). Bu sonuçlar ışığında OUAS hastalığında HIF-1 α 'nın İH, proinflamatuvar sitokinler ve oksidan hasar ile ilişkili olduğu, hastalık patogenezinde görev yaptığı ve diagnostik bir markır olarak kullanılabileceği söylenebilir.

Literatürde otofajik bir markır olan Beclin-1 düzeylerinin OUAS hastalığı ile ilişkisini ortaya koyan çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Beclin-1 otofaji

mekanizmasının önemli bir proteindir (Son ve ark. 2020; Racanelli ve ark. 2018). OUAS hastalarında İH tarafından başlatılan sistemik süreçlerde Beclin-1'i de içeren otofajinin potansiyel bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür (Schlemmer ve ark. 2019; Schlemmer ve ark. 2021). Schlemmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum Beclin-1 seviyelerinin OUAS hastalarında arttığı ve OUAS şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Schlemmer ve ark. 2019). Yapılan bir başka çalışmada Beclin-1'in dolaşımdaki yüksek seviyesinin OUAS ile korele olduğu ve OUAS şiddeti ile arttığı gözlemlenmiştir (Schlemmer ve ark. 2021). Bizim çalışmamızda da Beclin-1 değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığı saptanmıştır. Beclin-1 değerleri hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.2). Ayrıca yapılan korelasyon analizlerinde Beclin-1 ile AHI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür (Çizelge 4.6). Ancak ROC analizlerinde Beclin-1 için uygun bir EAA değeri ve anlamlılık tespit edilmemiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2). Yaptığımız çalışma ile literatürde ilk defa Beclin-1 düzeyleri üzerine CPAP tedavisinin etkisi incelenmiştir. Ağır OUAS hastalarında Beclin-1'in CPAP tedavisi etkisiyle azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Çizelge 4.4). Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerden otofajinin dolayısıyla da Beclin-1'in OUAS hastalarında kronik İH'nin neden olduğu sistemik süreçlerde rol oynayabileceği düşünülmektedir ancak hangi süreçlerin otofajik kontrole dayandığını tanımlamak için daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışma grupları arasında inflamatuvar markırlar olan serum TNF- α , IL-6 ve CRP düzeyleri bakımından anlamlı düzeyde fark görülmüştür. Ağır OUAS grubunda ölçülen TNF- α , IL-6 ve CRP değerleri kontrol ve hafif-orta gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. OUAS şiddeti arttıkça hastaların TNF- α , IL-6 ve CRP düzeyleri artmaktadır.

Çalışma grupları arasında oksidatif stres göstergesi olan serum TOS ve OSİ düzeyleri bakımından anlamlı düzeyde fark görülmüştür. Hafif-orta OUAS ve ağır OUAS hastalarının TOS ve OSİ değerleri kontrol grubu değerlerinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. OAUS hastalarında oksidan-antioksidan dengenin oksidan hasar yönüne kaymış olduğu ve hastalık patogenezinde oksidatif stresin çok etkili olduğu söylenebilir.

Çalışma grupları arasında hipoksik bir markır olan serum HIF-1 α düzeyleri bakımından anlamlı düzeyde fark görülmüştür. HIF-1 α değerleri hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. OUAS hastalarında HIF-1 α düzeylerinin İH, proinflamatuvar markırlar ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu; hastalık patogenezinde rol oynadığı söylenebilir. Ayrıca yapılan ROC analizleri sonucunda HIF-1 α düzeylerinin diagnostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma grupları arasında otofajik bir markır olan serum Beclin-1 düzeyleri bakımından anlamlı düzeyde fark görülmüştür. Beclin-1 değerlerinin hafif-orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. OUAS'da otofajik yolların etkilendiği ve hastalık patogeneziyle ilişkili olabileceği söylenebilir. Beclin-1'in OUAS hastalarında kronik İH'nin neden olduğu sistemik süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir ancak hangi süreçlerin otofajik kontrole dayandığını tanımlamak için daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ağır OUAS hastalarında CPAP tedavisi etkisiyle serum TNF- α , IL-6, CRP, HIF-1 α , TOS ve OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür. Ayrıca

ağır OUAS hastalarında CPAP tedavisiyle Beclin-1 düzeyleri azalmış ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. OUAS hastalarında uygulanan CPAP tedavisinin özellikle hipoksi ve oksidatif hasarı dolayısıyla inflamasyonu azaltmada etkili olduğu görülmüştür.

Obstrüktif uyku apne sendromu için etkili faktörleri belirlemeye yönelik yapılan lojistik regresyon analizlerinde HIF-1 α değerindeki bir birimlik artış olması durumunda hasta olma olasılığının bir birimlik artış olmaması durumuna göre 5.85 kat daha yüksek olduğu ve OSI değerindeki bir birimlik artış olması durumunda hasta olma olasılığının bir birimlik artış olmaması durumuna göre 52.33 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak literatürde ilk defa OUAS hastalarında proinflamatuvar sitokinler, hipoksik bir belirteç olan HIF-1 α , otofajik bir belirteç olan Beclin-1 ve oksidatif stres arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca literatürde ilk defa CPAP tedavisinin Beclin-1 düzeyleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma sonraki yıllarda yapılması planlanan yeni çalışmalara zemin hazırlamakla birlikte hastalığın patogenezinde etkili olan faktörlerin ve yolakların ortaya konmasına katkıda bulunacaktır. OUAS patogenezinde etkili faktörlerin ve yolakların belirlenebilmesi için daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Abad J, Munoz-Ferrer A, Cervantes MA, Esquinas C, Marin A ve ark.** Automatic Video Analysis for Obstructive Sleep Apnea Diagnosis. *Sleep*, **2016**, 39(8), 1507-15.
2. **Abakay Ö, Selimoğlu Şen H, Yüksel H, Palancı Y, Yılmaz S ve ark.** Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda uyku parametreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişki. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, **2014**, 5(2), 271–275.
3. **Abe H, Semba H, Takeda N.** The roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb*, **2017**, 24:884–94.
4. **Adi-Harel S, Erlich S, Schmukler E, Cohen-Kedar S, Segev O ve ark.** Beclin-1 selfassociation is independent of autophagy induction by amino acid deprivation and rapamycin treatment. *J Cell Biochem.*, **2010**, 110, 1262-1271.
5. **Admış Ö.** İnflamasyon ve Ouas (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu) Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, **2018**.
6. **Akakura N, Kobayashi M, Horiuchi I, Suzuki A, Wang J ve ark.** Constitutive expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha renders pancreatic cancer cells resistant to apoptosis induced by hypoxia and nutrient deprivation. *Cancer Res.*, **2001**, 61:6548–54.
7. **Akbari M, Hassan-Zadeh V.** IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*, **2018**, 26:685–98.
8. **Aksu O.** Metabolik Sendromlu OUAS'lı Hastalarda Nesfatin-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta, **2014**.
9. **American Academy of Sleep Medicine.** ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders Diagnostic and Coding Manual. 2nd Ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine (AASM), **2005**.
10. **American Academy of Sleep Medicine.** International Classification of Sleep Disorders—Third Edition (ICSD-3): AASM Resource Library. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine (AASM), **2014**.
11. **Anca M , Georgiana MP, Claudia T , Milena M , Elena D ve ark.** Adherence to CPAP Therapy - a necessity in the Pulmonary Rehabilitation of patients with Obstructive Sleep Apnea. *Balneo Research Journal*, **2020**.
12. **Andaku DK, D'Almeida V, Carneiro G, Hix S, Tufik S ve ark.** Sleepiness, inflammation and oxidative stress markers in middle-aged males with obstructive sleep apnea without metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Respir Res.*, **2015**, 16:3.
13. **Ankicheetty S, Wong J, Chung F.** A systematic review of the effects of sedatives and anesthetics in patients with obstructive sleep apnea. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, **2011**, 27(4):447-58.
14. **Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S.** CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care*, **2010**, 55:1216-28.
15. **Ardıç S.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, Uyku ve Bozuklukları Merkezi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.*, **2007**, 3(26):61-8.
16. **Arita A, Sasanabe R, Hasegawa R, Nomura A, Reiko H ve ark.** Risk factors for automobile accidents caused by falling asleep while driving in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, **2015**, s.1229–1234.
17. **Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E.** Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **2020**.
18. **Arnold J, Sunilkumar M, Krishna V, Yoganand SP, Kumar MS ve ark.** Obstructive Sleep Apnea. *J Pharm Bioallied Sci.*, **2017**, 9(1), S26-S28.
19. **Arter JL, Chi DS, Girish M, Fitzgerald M, Guha B ve ark.** Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease. *Front Biosci*, **2004**, 9:2892-900.
20. **Avni R, Cohen B, Neeman M.** Hypoxic stress and cancer: Imaging the axis of evil in tumor metastasis. *NMR Biomed*, **2011**, 24: 569-581.
21. **Aydın H, Özgen F, Yetkin S ve Sütçigil L.** Uyku ve Uykuda Solunum Bozuklukları, GATA Basımevi, Ankara, **2005**.

22. **Ayık SÖ, Akhan G, Peker Ş.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu (OUAS) Olgularda Obezite Sıklığı ve Ek Hastalıklar. *Tur Toraks Der*, **2011**, 12: 105-10.
23. **Badran M, Ayas N, Laher I.** Cardiovascular Complications of Sleep Apnea: Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2014**, 1–10.
24. **Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A ve ark.** Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers—A meta-analysis. *J. Inflamm. (Lond.)*, **2013**, s.10:13.
25. **Bahadori B, Uitz E, Mayer A, Harauer J, Dam K ve ark.** Polymorphisms of the hypoxia-inducible factor 1 gene peripheral artery disease. *Vascular Medicine*, **2010**, 15(5): 371-374.
26. **BaHammam AS.** Prevalence, Clinical Characteristics, And Predictors Of Obesity Hypoventilation Syndrome In A Large Sample Of Saudi Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Saudi Med J*, **2015**, 36(2), 181-9.
27. **Balkaş G.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Protein Oksidasyon Ürünlerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ, **2015**.
28. **Başoğlu ÖK.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Klinik Özellikleri ve Tanısı. Türkiye Klinikleri. *J Pulm Med-Special Topics*, **2017**, 10(1):7-13.
29. **Belaidi E, Morand J, Gras E, Pépin J-L, Godin-Ribuot D.** Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications. *Pharmacology & Therapeutics*, **2016**, s.1–11.
30. **Benington JH, Frank MG.** Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, **2003**, 69: 71-101.
31. **Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q.** Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **2005**, 116(6):1393-6.
32. **Berra E, Benizri E, Ginouves A, Volmat V, Roux D ve ark.** HIF prolylhydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1 α in normoxia. *EMBO J*, **2003**, 22: 4082-4090.
33. **Berry R, Brooks R, Gamaldo C.** The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.6. 0. American Academy of Sleep Medicine, Darien. *Illinois*, **2020**.
34. **Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL ve ark.** The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.0. American Academy of Sleep Medicine, **2015**.
35. **Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C ve ark.** Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*, **2012**, 8: 597-619.
36. **Berry RB.** Fundamentals of Sleep Medicine E-Book: Expert Consult-Online and Print: Elsevier Health Sciences, **2011**, p. 79-298.
37. **Berry RB, Foster R.** Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndromes: Definitions, epidemiology, diagnosis and consequences. In: Carney PR, Berry RB, Gayer JD eds. *Clinical Sleep Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2000**, 254-77.
38. **Berry RB, Foster R.** Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndromes: Definitions, epidemiology, diagnosis and consequences. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD eds. *Clinical Sleep Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2005**, p.254-77.
39. **Besedovsky L, Lange T, Haack M.** The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological Reviews*, **2019**, 99(3).
40. **Bhattacharjee R, Kim J, Kheirandish-Gozal L, Gozal D.** Obesity and obstructive sleep apnea syndrome in children: a tale of inflammatory cascades. *Pediatr Pulmonol*, **2011**, 46:313–23.
41. **Binar M.** Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Tedavinin İnflamatuvar Ve Antiinflamatuvar Denge Üzerine Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi, Ankara, **2015**.
42. **Biddlestone J, Bandarra D, Rocha S.** The role of hypoxia in inflammatory disease (review). *Int J Mol Med.*, **2015**, 35:859–69.
43. **Bielicki P, Plywaczewski R, Brzoska K, Kumor M, Barnas M ve ark.** Impact of polymorphism of selected genes on the diagnosis of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med.*, **2019**, 129(1), 6-11.
44. **Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R.** Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*, **2013**, 22(129): p. 353-64.

45. **Bosi M, De Vito A, Kotecha B, Viglietta L, Braghiroli A ve ark.** Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. *Sleep Breath*, **2018**, 22:579-92.
46. **Bozic J, Borovac JA, Galic T, Kurir TT, Supe-Domic D ve ark.** Adropin and inflammation biomarker levels in male patients with obstructive sleep apnea: a link with glucose metabolism and sleep parameters. *J Clin Sleep Med.*, **2018**, 14:1109-18.
47. **Bozkurt H, Neyal A, Geyik S, Taysı S, Anarat R ve ark.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) Olan Hastalarda Plazma Nitrit Düzeylerinin ve Oksidan-Antioksidan Durumlarının Araştırılması. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2015,52(3):221-225.
48. **Bulcun E, Ekici MS, Kısa Ü, Ekici A.** The Inflammation In Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, **2015**, 29(1), s.1:9.
49. **Burhnan PR, Grunstein RR.** Continuous positive airway pressure. In: Kushida CA, editor. Obstructive sleep apnea, vol 4. New York: Informa Healthcare, **2007**, p. 101-24.
50. **Büchner NJ, Quack I, Woznowski M, Stähle C, Wenzel U ve ark.** Microvascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea is caused by oxidative stress and improved by continuous positive airway pressure therapy. *Respiration*, **2011**, 82(5):409-17.
51. **Bülbül Y.** Yeni Sınıflamada Uykuda Solunum Sorunları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, **2008**, 428-433.
52. **Calapoğlu NŞ.** Hipoksiye Karşı Hücrel Cevabın Düzenleyicisi: HIF-1 Regulator of Cellular Response to Hypoxia. *Smyrna Tıp Dergisi*, **2016**, 48.
53. **Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK.** Obstructive Sleep Apnea, Inflammation, and the Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **2009**, 7(4), 271-277.
54. **Chan AS, Lee RW, Cistulli PA.** Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc*, **2008**, 5:179-84.
55. **Chang CL, Marshall NS, Yee BJ, Grunstein RR.** Weight-loss treatment for OSA: medical and surgical options. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). Sleep Apnoea, European Respiratory Society Monograph, vol 50, UK, **2010**, 302-20.
56. **Chen PC, Guo CH, Tseng CJ, Wang KC, Liu PJ.** Blood trace minerals concentrations and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *J Nutri Health Aging*, **2013**, 17:639-44.
57. **Chen Q, Chen LD, Chen MX, Wu YH, Zeng HX ve ark.** The effect of continuous positive airway pressure on circulating malondialdehyde among obstructive sleep apnea patients: a meta-analysis. *Sleep and Breathing*, **2019**.
58. **Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT.** Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *PLoS One*, **2012**, 7:e45693.
59. **Choudhry H, Harris AL.** Advances in hypoxia-inducible factor biology. *Cell Metab*, **2018**, 27: 281-298.
60. **Cielo CM ve Tapia IE.** Diving Deeper: Rethinking AHI as the Primary Measure of OSA Severity. *J Clin Sleep Med.*, **2019**, 15(8), 1075-1076.
61. **Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J.** Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*, **2003**, 17:1195-14.
62. **Czarnecka KH, Szmyd B, Barańska M, Kaszkowiak M, Kordiak J ve ark.** A strong decrease in TIMP3 expression mediated by the presence of miR-17 and 20a enables extracellular matrix remodeling in the NSCLC lesion surroundings. *Front. Oncol*, **2019**, 9:1372.
63. **Çalışkan H, Ertürk N, Arıkan H, Kutukcu EÇ, Yağlı NV ve ark.** The Relationship Between the Physical Activity Level and Fatigue Perception, Quality of Life and Psychological Status in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, **2019**, 6:1-6
64. **Çelik Y.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olan Bireylerde Metabolik Sendrom Ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2015**.
65. **Çelikhisar H, İlhan GD.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Gündüz Aşırı Uykululuk Halini Etkileyen Faktörler. *IAAOJ Health Sciences*, **2020**, 6 (1).
66. **Çetinkaya S.** Leptin Reseptörü Ve Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1alfa Genlerindeki Polimorfizmlerin Osahs'la İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya, **2013**.
67. **Çiftçi TU.** Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, **2012**, Vol.13, Cilt.13, Supp.1.

68. **Çiftçi UT.** Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, **2012**, Vol.13, Cilt.13, Supp.1.
69. **Daulatzai MA.** Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res*, **2015**, 93:1778–94.
70. **De Araújo Freitas IG, de Bruin PF, Bittencourt L, de Bruin VM, Tufik S.** What can blood biomarkers tell us about cardiovascular risk in obstructive sleep apnea? *Sleep Breath*, **2015**, 19:755–768.
71. **DeMartino T, Ghoul RE, Wang L, Bena J, Hazen SL ve ark.** Oxidative stress and inflammation differentially elevated in objective versus habitual subjective reduced sleep duration in obstructive sleep apnea. *Sleep*, **2016**, 39(7), 1361–1369.
72. **Demir A, Ursavaş A, Aslan A.** Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*, **2012**, Cilt 13, s. 59-63.
73. **Demir AU.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) ve Obezite. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **2007**, 38: 177-193.
74. **Demirel SH, Çetinkaya S.** Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1: Hücrenin Hipoksiye Fizyolojik ve Patolojik Cevabı. *Sakaryamj*, **2014**, 4(4):171-177.
75. **Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP.** Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, **2010**, 90(1):47-112.
76. **Denko NC.** Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nat Rev Cancer*, **2008**, 8 (9), 705-713.
77. **Dursunoglu D, Dursunoglu N.** İnflamasyon, Endotel Disfonksiyon, Kardiyovasküler Biyo-Belirteçler ve Uykuda Bozukluklar. *Türkiye Klinikleri Cardiol-Konular*, **2018**, 11 (1): 47-53.
78. **Eisele HJ, Markart P ve Schulz R.** Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume*, **2015**, 1-9.
79. **Emanuele E, Minoretti P, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Yilmaz Y ve ark.** Can enhanced autophagy be associated with human longevity? Serum levels of the autophagy biomarker Beclin-1 are increased in healthy centenarians. *Rejuvenation Res*, **2014**, s. 518- 524.
80. **Engleman HM, Wild MR.** Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev*, **2003**, 7(1):81-99.
81. **Erçelik M.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisine Uyumun Solunum Fonksiyonlarıyla İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, **2020**.
82. **Ersoy E.** Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromlu Hastalarda Komorbidite Ve Obezite Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi, Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kırklareli, **2019**.
83. **Evans MD, Cooke MS.** Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*, **2004**, 26:533-42.
84. **Everson CA, Laatsch CD, Hogg N.** Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **2005**, 288(2):R374-83.
85. **Evlice AT.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Archives Medical Review Journal*, **2012**, 21(2), 134-150.
86. **Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richard C, Gutierrez C, Broch M ve ark.** Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in appetently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**, 86:1154-9.
87. **Fırat H.** Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları, Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı Yöntemleri ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi, **2011**, s:216.
88. **Fidan F, Ünlü M, Sezer M, Pala E ve ark.** Obstrüktif uyku apne sendromu ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki. *Toraks Dergisi*, **2006**, 7(2): 125-129.
89. **Franklin KA, Lindberg E.** Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*, **2015**, 7:1311–22.
90. **Gabryelska A, Szmyd B, Panek M, Szemraj J, Kuna P ve ark.** Serum Hypoxia-Inducible Factor-1 α protein level as a diagnostic marker of obstructive sleep apnea. *Polish Arch. Intern. Med.*, **2019**, 130, 158–160.
91. **Gabryelska A, Szmyd B, Szemraj J, Stawski R, Sochal M ve ark.** Patients with obstructive sleep apnea present with chronic upregulation of serum HIF-1 α protein. *J Clin Sleep Med*, **2020**, 15;16(10):1761-1768.

92. **Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO.** Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: the road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev*, **2018**, 42:211–9.
93. **Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD.** Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.*, **2015**, 7:920–9.
94. **Gaudette E, Kimoff RJ.** Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon*, **2010**, 50:31-50.
95. **Gay P, Weaver T, Loube, D, Iber C.** Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*, **2006**, 29:381- 401.
96. **Genç S, Dikmen N.** Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3): ICSD-3 İle Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflamasındaki Değişiklikler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, **2017**, 8(31), 23-31.
97. **Ghose P, Park EC, Tabakin A, Vasquez NS, Rongo C.** Anoxia reoxygenation regulates mitochondrial dynamics through the hypoxia response pathway, SKN-1/Nrf and Stomatin-Like Protein STL-1/SLP-2. *PLoS Genet*, **2013**, 9:12-3.
98. **Gileles-Hillel A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D.** Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Nat. Rev. Endocrinol*, **2016**, 12:290–298.
99. **Gozal D, Gileles-Hillel A, Cortese R, Li Y, Almendros I ve ark.** Visceral white adipose tissue after chronic intermittent and sustained hypoxia in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*, **2017**, 56:477–487.
100. **Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J.** C-reactive protein and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Front. Biosci*, **2012**, 4:2410–2422.
101. **Göçmen H, Karadağ M.** Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg med Sci*, **2007**, 3:7-10.
102. **Haba-Rubio J, Marques-Vidal P, Andries D, Tobback N, Preisig M ve ark.** Objective sleep structure and cardiovascular risk factors in the general population: the HypnoLaus study. *Sleep*, **2015**, 38(3), 391–400.
103. **Hall JE, Guyton CA.** Tıbbi Fizyoloji, 13.baskı, Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, **2017**, 13: 471-902.
104. **He C, Levine B.** The Beclin-1 interactome. *Curr Opin Cell Biol*, **2010**, 22, 140– 149.
105. **Hedner J, Zou D.** Drug Therapy in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics*, **2018**, 13(2), 203–217.
106. **Hua F, Fengming L, Li Y, Wenchao W, Xiaojing L.** Hypoxia stimulates the expression of macrophage migration inhibitory factor in human vascular smooth muscle cells via HIF1α dependent pathway. *BMC Cell Biol*, **2010**, 11: 66-7.
107. **Huang W, Choi W, Hu W.** Crystal structure and biochemical analyses reveal Beclin-1 as a novel membrane binding protein. *Cell Res*, **2012**, 22, 473-489.
108. **Hungs M, Mignot E.** Hypocretin/Orexin, Sleep and Narcolepsy. *Bioessays*, 2001, 23:397-408.
109. **Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF.** The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, **2007**, 1-51.
110. **Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, Goldbart A, Abu-Salame I ve ark.** Obstructive Sleep Apnea in Acute Stroke: A Role for Systemic Inflammation. *Stroke*, **2016**, 47:1207–12.
111. **Imani MM, Sadeghi M, Khazaie H, Emami M, Sadeghi Bahman ve ark.** Evaluation of Serum and Plasma Interleukin-6 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Frontiers in Immunology*, **2020**, 11.
112. **Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W.** Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*, **2000**, 118(3):580-6.
113. **Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KWT, Lam WK.** Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **2004**, 169(3), 348—353.
114. **Irwin MR.** Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nature Reviews Immunology*, **2019**.
115. **Itakura E, Mizushima N.** Characterization of autophagosome formation site by a hierarchical analysis of mammalian Atg proteins. *Autophagy*, **2010**, 6(6), p. 764-776.
116. **Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R ve ark.** Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*, **2017**, 69(7):841-58.

117. **Jewett KA, Taishi P, Sengupta P, Roy S, Davis CJ ve ark.** Tumor necrosis factor enhances the sleep-like state and electrical stimulation induces a wake-like state in co-cultures of neurons and glia. *Eur. J. Neurosci*, **2015**, 42:2078–2090.
118. **Jin F, Liu J, Zhang X, Cai W, Zhang Y ve ark.** Effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammatory cytokines and atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Molecular Medicine Reports*, **2017**, 16(5), 6334–6339.
119. **Kaczmarek E, Bakker JP, Clarke DN, Csizmadia E, Kocher O ve ark.** Molecular Biomarkers of Vascular Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea. *PLoS ONE*, **2013**, 8(7), e70559.
120. **Kainulainen S, Töyräs J, Oksenberg A, Korkalainen H, Sefa S ve ark.** Severity of desaturations reflects OSA related daytime sleepiness better than AHI. *J Clin Sleep Med*, **2019**, 15(8):1135–1142.
121. **Kakkar RK, Berry RB.** Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*, **2007**, 132:1057-1072.
122. **Kandasamy G, Almaghaslah D, Sivanandy P, Arumugam S.** Effectiveness of nasal continuous airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *The International journal of health planning and management*, **2019**.
123. **Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, Tang D.** The Beclin-1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death Differ*, **2011**, 18(4), 571-580.
124. **Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R ve ark.** Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, **2017**, 13: 479-504.
125. **Karadağ M, Ursavaş A.** Dünyada ve Türkiye’de Uyku Çalışmaları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Akciğer Arşivi, **2007**, 8:62-64.
126. **Karapinar SO, Pinar N, Özcan O, Atik Doğan E, Bayraktar S ve ark.** The effect of dexpanthenol on experimentally induced ovarian ischaemia/reperfusion injury: a biochemical and histopathological evaluation, **2017**, 295(3):777-784
127. **Karkinski D, Georgievski O, Dzekova-Vidimliki P, Milenkovic T, Dokic D.** Obstructive Sleep Apnea and Lipid Abnormalities. *Open Access Maced J Med Sci*, **2017**, 5(1), 19-22.
128. **Kaur J.** A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*, **2014**, 943162.
129. **Kayhan S, Bülbül Y.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon ve Metabolik Komplikasyonlar. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, **2014**, 2 (2): 170-177.
130. **Kazbunda R.** Sleep Stages & Apnea Estimation Using Electrocardiogram Signal, Final Tezi, Czech Technical University, Prague, **2006**.
131. **Keleş E.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Cpap Tedavisinin Pulmoner Fonksiyon Anksiyete/Depresyon ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, **2019**.
132. **Kent BD, Ryan S, McNicholas WT.** Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respir Physiol Neurobiol*, **2011**, 178(3):475- 481.
133. **Kheirandish-Gozal L, Gozal D.** Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci*, **2019**, 22:20(3).
134. **Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN ve ark.** The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep*, **2011**, 34(12): p. 1631-40.
135. **Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE ve ark.** Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, **2011**, 184:1192–9.
136. **Korucuoğlu Valandova C.** Göğüs Hastalıkları Uyku Polikliniğine Başvuruda Bulunan ve Uyku Merkezinde Tetkik Edilen Hastaların Özellikleri. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, **2016**.
137. **Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, Montan PD, Guzman E ve ark.** Anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease. *Ann Trans Med*, **2019**, 7:147.
138. **Köktürk O, Çiftçi UT.** Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi, *Tüberküloz ve Toraks*, **2002**.
139. **Köktürk O.** Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*, **2008**, 1(1-45).
140. **Köktürk O.** Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, **1998**, 46(3): 288-300. .

141. **Krauss RM.** Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2004**, 27(6):1496- 1504.
142. **Krueger JM, Opp MR.** Sleep and Microbes. *Int. Rev. Neurobiol*, **2016**, 131:207–225.
143. **Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA ve ark.** Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*, **2006**, 29(3):375.
144. **Latina JM, Estes NA, Garlitski AC.** The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulmonary Medicine*, **2013**, 1–11.
145. **Lee JW, Jeong EG, Lee SH, Yoo NJ, Lee SH.** Somatic mutations of BECN1, an autophagy-related gene, in human cancers. *APMIS*, **2007**, 115(6): p. 750-756.
146. **Lee SA, Lee GH, Chung YS, Kim WS.** Clinical, polysomnographic, and CPAP titration features of obstructive sleep apnea: Mixed versus purely obstructive type. *J Neurol Sci*, **2015**, 355:150-4.
147. **Levine B, Kroemer G.** Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, **2008**, 132, 27-42.
148. **Levine B, Sinha SC, Kroemer G.** Bcl-2 family members: Dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy*, **2008**, 4(5), 600–606.
149. **Levy P, Pepin JL, Tamisier R, Launois-Rollinat S.** Outcomes of OSA and indications for different therapies. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea*, European Respiratory Society Monograph, vol 50, UK, **2010**, 225-43.
150. **Li BX, Li CY, Peng RQ, Wu XJ, Wang HY ve ark.** The expression of beclin-1 is associated with favorable prognosis in stage IIIB colon cancers. *Autophagy*, **2009**, 5(3), 303-306.
151. **Li J, Bosch-Marce M, Nanayakkara A, Savransky V, Fried S ve ark.** Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1 α . *Physiology Genomics*, **2006**, 25:450-457.
152. **Li Y, Gao H, Ma Y.** Evaluation of pulse oximeter derived photoplethysmographic signals for obstructive sleep apnea diagnosis. *Medicine*, **2017**, 96(18).
153. **Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Kritikou I, Basta M ve ark.** Objective, but not subjective, sleepiness is associated with inflammation in sleep apnea. *Sleep*, **2017a**, 40(2).
154. **Li ZL, Lv LL, Tang TT, Wang B, Feng Y ve ark.** HIF-1 α inducing exosomal microRNA-23a expression mediates the cross-talk between tubular epithelial cells and macrophages in tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int*, **2019**, 95:388–404.
155. **Liang XH, Yu J, Brown K, Levine B.** Beclin-1 contains a leucine-rich nuclear export signal that is required for its autophagy and tumor suppressor function. *Cancer Res*, **2001**, 61, 3443-3449.
156. **Libby P, Ridker PM, Maseri A.** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, **2002**, 105:1135–1143.
157. **Liman N, Suna DC.** Hücre Koruyucu Bir Mekanizma: Otofaji. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2017**, 26: 275-281.
158. **Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C.** Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med*, **2001**, 164(11): 2031-5.
159. **Liu X, Ma Y, Ouyang R, Zeng Z, Zhan Z ve ark.** The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Neuroinflammation*, **2020**, 17(1).
160. **Longatti A, Tooze SA.** Vesicular trafficking and autophagosome formation. *Cell Death Differ*, **2009**, 16, 956-965.
161. **Lu D, Li N, Yao X, Zhou L.** Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Bosn J Basic Med Sci.*, **2017**, 17:47–53.
162. **Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A ve ark.** C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: The PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **2003**, 23:1255–1261.
163. **Malow BA.** Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, **2005**, 589-93.
164. **Mancuso M, Bonanni E, LoGerfo A, Orsucci D, Maestri M ve ark.** Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* **13**, **2012**, 632-636.
165. **Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G ve ark.** Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Journal of Clinical Medicine*, **2021**, 10(2), 277.

166. **Mannarino MR, Filippo FD, Pirro M.** Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med*, **2012**, 23(7): p. 586-93.
167. **Maquet P.** The role of sleep in learning and memory. *Science*, **2001**, 294(5544), p. 1048-52.
168. **Masiyev H.** Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) Tedavisinde Kullanılan Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti Cerrahisinin Faringometri Ve Polisomnografi İle Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Haccettepe Üniversitesi Kulak Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, **2016**.
169. **Mason M, Welsh EJ, Smith I.** Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, **2013**, (5): p. Cd003002.
170. **Matwiyoff G, Lee-Chiong T.** Parasomnias: an Overview. *Indian J Med Res*, **2010**, 131: 333-7.
171. **Meier EHK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ ve ark.** Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, **2004**, 18, 43(4):678-83.
172. **Menon J, Manganaro SN.** Obstructive Sleep-disordered Breathing. *StatPearls Publishing*, **2020**.
173. **Menon MB, Dhamija S.** Beclin-1 Phosphorylation- at the Center of Autophagy Regulation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **2018**, 6.
174. **Min HJ, Park AY, Kim da H, Lee JG, Park S ve ark.** Neck circumference and lowest oxygen saturation are independently associated with high coexistence of hypertension in obstructive sleep apnea. *Yonsei Medical Journal*, **2014**, 55(5), 1310.
175. **Ming H, Tian A, Liu B, Hu Y, Liu C ve ark.** Inflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and sleep monitoring in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **2018**, 17(3): 1766–1770.
176. **Moritz W, Meier F, Stroka DM, Giuliani M, Kugelmeier P ve ark.** Apoptosis in hypoxic human pancreatic islets correlates with HIF-1 α expression. *FASEB J*, **2002**, 16:745–7.
177. **Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S ve ark.** Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, **2013**, 9:1003–12.
178. **Nalbant F.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisinin İnflamasyona (Periostin, Tgf-Beta, TNF- α , Il-6, Crp Düzeylerine) ve Spot İdrarda Mikroalbumin Düzeyine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, **2020**.
179. **Nanduri R, Prabhakar S, Gregg LS.** Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*, **2012**, 92(3): 967–1003.
180. **Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ.** Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nature and Science of Sleep*, **2018**, 10:21-34.
181. **Otrock ZK, Hatoum HA, Awada AH, Ishak RS ve ark.** Hypoxia-inducible factor in cancer angiogenesis: structure, regulation and clinical perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 70 (2), 93- 102.
182. **Oyama J, Yamamoto H, Maeda T, Ito A, Node K ve ark.** Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol*, **2012**, 35(4):231-6.
183. **Özhan MH, Şahin G, Kunter E, Balkan A.** Fizyolojiden Tedaviye Solunum Yetmezliği, *Istanbul: Deomed*, **2010**, s. 1-24.
184. **Öztürk L.** Uyku ve Uyanıklığın Güncel Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med- Special Topics*, **2008**, 1(1): 5-10.
185. **Öztürk Ö, Tuna SH, Alkış H, Has M, Balcıoğlu HA ve ark.** Comparison of Cephalometric Variables in Non-obese and Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Balkan Med J*, **2011**, 28: 244-51.
186. **Palmer LJ, Redline S.** Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*, **2003**, 135: 187-205.
187. **Pang KP, Pang KA, Pang EB, Rotenberg B.** Current Concepts in Assessing Outcomes for OSA Surgery, Vol. 4, **2016**.
188. **Pauly M, Assense A, Rondon A, Thomas A, Dubouchaud H ve ark.** High intensity aerobic exercise training improves chronic intermittent hypoxia-induced insulin resistance without basal autophagy modulation. *Scientific reports*, 2017, 7:43663.
189. **Phillips AB, Kryger MH.** Management of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. Principles and Practice of Sleep Medicine. Fifth Edition, 2011, 1278- 1293.

190. **Pilkauskaitė G, Miliauskas S, Sakalauskas R.** Reactive oxygen species production in peripheral blood neutrophils of obstructive sleep apnea patients. *ScientificWorldJournal*, **2013**, 421763.
191. **Powell ED, Gay PC, Ojile JM, Litinski M, Malhotra A.** A pilot study assessing adherence to auto-bilevel following a poor initial encounter with CPAP. *J Clin Sleep Med*, **2012**, 8 (1):43-47.
192. **Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J.** Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, **2020**, 130(10):5042-5051.
193. **Pusalavidyasagar SS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI.** Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. *Sleep Medicine*, **2006**, p: 474-479.
194. **Racanelli AC, Kikkers SA, Choi AMK, Cloonan SM.** Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease. *Autophagy*, **2018**, 14(2), 221—23.
195. **Ralls F, Cutchen L.** A contemporary review of obstructive sleep apnea. *Current opinion in pulmonary medicine*, **2019**, 25:578-593.
196. **Ramsey R, Khanna A, Strohl KP.** History and physical examination. In: Kushida CA ed. Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis and Treatment. New York: Informa Healthcare, **2007**, p.1-20.
197. **Rankin EB, Rha J, Selak MA, Unger TL, Keith B ve ark.** Hypoxia-inducible factor 2 regulates hepatic lipid metabolism. *Mol. Cell. Biol*, **2009**, 29, 4527–4538.
198. **Rechtschaffen A, Siegel J.** Sleep and Dreaming. *Principles of Neural Science*. New York : s.n., **2000**, s. 936-947.
199. **Rockstrom MD, Chen L, Taishi P, Nguyen JT, Gibbons CM ve ark.** Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation. *Sleep Med. Rev*, **2018**, 40:69–78.
200. **Roehrs T, Roth T.** Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Med Rev*, **2001**, 5(4):287-97.
201. **Ropper AH, Brown RH.** Ed: Murat Emre, Adams and Victor's principles of neurology, 8. Basım, Öncü Basımevi, **2006**, s.338-349.
202. **Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT.** Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax*, **2009**, Jul;64(7):631-6.
203. **Ryan S.** Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *J Physiol*, **2016**.
204. **SAGES** guideline for clinical application of laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc*, **2008**, 22(10):2281-300.
205. **Salepci MB, Fidan A, Kırıl N, Parmaksız ET, Saraç G ve ark.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda KOAH ile Astım Sıklığı ve Bu Hastalıkların Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Şiddeti ile Uyku Kalitesine Etkisi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD). *Solunum*, **2012**, 14(3):141–147.
206. **Santamaria J, Iranzo A, Ma Montserrat J, de Pablo J.** Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: evaluation and treatment. *Sleep Med Rev*, **2007**, 11(3):195-207.
207. **Saraç S, Afşar G, Oruç Ö, Kırbaş G, Görgüner AM.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Ek hastalıklar ile Obezite ilişkisi. *Van Tıp Dergisi*, **2015**, 22(4), 246-251.
208. **Sarı H, Tekin M, Özdamar Oİ, Yakut H ve ark.** Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda vücut kitle indeksi ve boyun çevresi ölçümlerinin apne hipopne indeksiyle korelasyonu. *Türk Otolarengoloji Arşivi*, **2011**, 49(4):67-73.
209. **Sateia MJ.** International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, **2014**, 146(5): p. 1387-1394.
210. **Schaefer E, Wu W, Mark C, Yang A, DiGiacomo E ve ark.** Intermittent hypoxia is a proinflammatory stimulus resulting in IL-6 expression and M1 macrophage polarization. *Hepatol. Commun*, **2017**, 1:326–337.
211. **Schlemmer F, Audureau E, Audrey R, Covali-Noroc A, Maitre B ve ark.** Beclin-1 circulating levels in middle-aged men with sleep-disordered breathing. *European Respiratory Journal*, **2019**, 54: PA872.
212. **Schlemmer F, Boyer L, Soumagne T, Ridoux A, Chouaid C ve ark.** Beclin1 circulating levels and accelerated aging markers in COPD. *Cell Death & Disease*, **2018**, 9(2).
213. **Schlemmer F, Zysman M, Baptista BR, Audureau E, Noroc AC ve ark.** Beclin-1 increases with obstructive sleep apnea severity. *Sleep Medicine* 81, **2021**, 474-476.
214. **Sesti F, Tsitsilonis OE, Kotsinas A, Trougakos IP.** Oxidative stress-mediated biomolecular damage and inflammation in tumorigenesis. *In Vivo*, **2012**, 26:395-402.

215. **Seyfettin Çelik EP.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetinin Serumdaki D Vitamini Düzeyi İle Olan İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, **2015**.
216. **Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK.** Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*, **2003**, 290(14):1906-14.
217. **Shao Y, Zhao FQ.** Emerging evidence of the physiological role of hypoxia in mammary development and lactation. *J Anim Sci Biotechnol*, **2014**, 5(1):9-10.
218. **Sharma RN, Sharma R.** Experimental Psychology, Nice Printing Press, New Delhi, **2006**.
219. **Son Y, Cho YK, Saha A, Kwon HJ, Park JH ve ark.** Adipocyte-specific Beclin1 deletion impairs lipolysis and mitochondrial integrity in adipose tissue. *Molecular Metabolism*, **2020**, 101005.
220. **Song D, Fang G, Greenberg H, Liu SF.** Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunol Res*, **2015**, 63:121–30.
221. **Strollo PJ, Atwood CW, Sanders MH.** Medical therapy for obstruktive sleep-apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practise of Sleep Medicine. Philadelphia: WB Saunders, **2005**, p. 1053-65.
222. **Suresh MV, Baliyepalli S, Zhang B, Singh VV, Swamy S ve ark.** Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α promotes inflammation and injury following aspiration-induced lung injury in mice. *Shock (Augusta, Ga)*, **2019**, 52:612–21.
223. **Şahin M, Bilgen C, Tasbakan MS, Midilli R, Başoğlu OK.** A Clinical Prediction Formula for Apnea-Hypopnea Index. Hindawi Publishing Corporation. *International Journal of Otolaryngology*, **2014**.
224. **Talwar V, Caestecker JS.** What is the relationship between gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnea? *Dig Liver Dis*, **2006**, 38:82-4.
225. **Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T.** IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **2014**, 6(10).
226. **Tapan ÖO, Tapan U, Kılıç ÜS.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hipoksinin Göz Üzerine Etkileri. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, **2016**, 2:43-47.
227. **Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair BV, Skomro RP, Lim HJ.** Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, **2011**, 3:227–33.
228. **Tepebaşı MY, Calapoğlu NŞ, Öztürk Ö, Sancer O, Gonca T ve ark.** The Effects of Hypoxia on Oxidative Stress, Inflammation, and DNA in Patients With Severe Sleep Apnea Syndrome. *SDÜ Tıp Fak Derg*, **2018**, 25(4):456-461.
229. **Thunström E, Glantz H, Fu M, Yucel-Lindberg T, Petzold M ve ark.** Increased inflammatory activity in nonobese patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Sleep*, **2015**, 38:463–71.
230. **Tirado R, Masdeu MJ, Vigil L, Rigla M, Luna A ve ark.** Caixàs, Impact of bariatric surgery on heme oxygenase-1, inflammation, and insulin resistance in morbid obesity with obstructive sleep apnea. *Obes Surg.*, **2017**.
231. **Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S.** Incidence of sleep-disorderedbreathing in an urban adult population: the relative importance of riskfactors in the devolepment of sleep-disordered breathing. *JAMA*, **2003**, s. 2230-37.
232. **Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T ve ark.** Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*, **2017**, 74:321–9.
233. **Tóthová I, Celec P, Mucska I, Hodosy J.** Short-term effects of continuous positive airway pressure on oxidative stress in severe sleep apnea. *Sleep and Breathing*, **2019**.
234. **Toton E, Lisiak N, Sawicka P, Rybczynska M.** Beclin-1 and its role as a target for anticancer therapy. *J Physiol Pharmacol*, **2014**, 65 (4), 459-467.
235. **Türk Toraks Derneği (TTD).** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, *Türk Toraks Dergisi*, **2012**, Cilt 13, Ek 1:s. 9-12.
236. **Uçar ZZ.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavi Yöntemleri (Pozitif Havayolu Basınç Ağız İçi Cihazlar ve Cerrahi Tedavi). *J Turk Sleep Med*, **2017**, 4(Suppl 1).
237. **Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V.** Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord*, **2015**, 16:25–34.
238. **Ursavaş A.** Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, **2014**, 2(2), 139-151.
239. **Veasey S.** Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*, **2010**, 131:236-44.

240. **Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Miksiewicz T, Kritikou İ, Shaffer ML ve ark.** Unveiling the Longitudinal Association between Short Sleep Duration and the Incidence of Obesity: the Penn State Cohort. *Int J Obes (Lond)*, **2014**, 38(6), 825-32.
241. **Vgontzas AN.** Sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 2119–26.
242. **Vyazovskiy VV and Delogu A.** NREM and REM Sleep: Complementary Roles in Recovery after Wakefulness. *Neuroscientist*, **2014**, 20(3): p. 203- 19.
243. **Walsh JA, Duffin KC, Crim J, Clegg DO.** Lower frequency of obstructive sleep apnea in spondyloarthritis patients taking TNF-inhibitors. *J Clin Sleep Med*, **2012**, 8:643–48.
244. **Walter GB, Robert BD, Gerald MF, Joseph J.** Neurology in Clinical Practice, 5.Baskı, Kalkan Matbaacılık, **2008**, s.1948-2005.
245. **Wang J, Xu H, Guo C, Duan X, Hu F ve ark.** Association between severity of obstructive sleep apnea and high-sensitivity C-reactive protein in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Cardiol*, **2020**.
246. **Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C ve ark.** Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *Journal of the American Heart Association*, **2015**, 4(11).
247. **Weaver TE, Grunstein RR.** Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*, **2008**, 5:173-178.
248. **Weidberg H, Shvets E, Elazar Z.** Biogenesis and cargo selectivity of autophagosomes. *Annu Rev Biochem*, **2011**, 80, 125-156.
249. **Wolk R, Somers VK.** Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **2006**, 8: 250-260.
250. **Xie J, Yu W, Zongren W, Han F, Wang Q ve ark.** Correlation Analysis between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OUAS) and Heart Rate Variability. *Iran J Public Health*, **2017**, 46(11), 1502-11.
251. **Xie S, Deng Y, Pan YY, Ren J, Jin M ve ark.** Chronic intermittent hypoxia induces cardiac hypertrophy by impairing autophagy through the adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase pathway. *Archives of biochemistry and biophysics*, **2016**, 606: 41-52.
252. **Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y.** Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med*, **2013**, 14:1139–50.
253. **Yamada N, Horikawa Y, Oda N, Lizuka K, Shihara N ve ark.** Genetic Variation in the Hypoxia Inducible -1α Gene Is Associated with Type 2 Diabet in Japanese. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2005**, 90:5841-47.
254. **Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ.** Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, **2002**, 165:1217-39.
255. **Yu FC, Yuan CX, Tong JY, Zhang GH, Zhou FP ve ark.** Protective effect of sphingosine-1-phosphate for chronic intermittent hypoxia-induced endothelial cell injury. *Biochem Biophys Res Commun*, **2018**, 498:1016–21.

EKLER

EK-1



EK-2





ÖZGEÇMİŞ

Eda DEMİR ilk, orta ve lise eğitimini Hatay’da tamamladı. 2010 yılında Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünü kazandı ve 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılında Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde 9 ay diyetisyen olarak görev yaptı ve daha sonra aynı yıl içerisinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne diyetisyen olarak atandı. 2016 yılında da Bursa’ya atandı ve Yıldırım İlçe Sağlık Müdürlüğü bünyesindeki Sağlıklı Hayat Merkezi’nde 2 yıl diyetisyen olarak görev yaptı. 2018 yılında da Hatay İl Sağlık Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Birimi’nde göreve başladı ve halen burada diyetisyen olarak göreve devam etmektedir. 2020 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı.