T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

OBSTRÜKTİF UYKU APNELİ HASTALARDA TÜKÜRÜK VE PLAZMA OPİORFİN DÜZEYİ İLE KRONİK İNFLAMASYON PARAMETRELERİ, DEPRESYON VE YAŞAM KALİTESİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selvi Sümeyye ÖZLÜ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Arzu TATAR

ERZURUM - 2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : SELVİ SÜMEYYE ÖZLÜ	**Sınav tarihi:** 16 / 09 / 2024
Anabilim Dalı : KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: PROF. DR. ARZU TATAR- 18/10/2022	
Tezin Konusu ve Başlığı : Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Tükürük ve Plazma Opiorfin Düzeyi ile Kronik İnflamasyon Parametreleri, Depresyon ve Yaşam Kalitesi İlişkisinin Değerlendirilmesi Belirlenme Tarihi : 28/12/2022	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif (x) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Bülent AKTAN	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Özgür YÖRÜK	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Arzu TATAR	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

‘’Obstrüktif uyku apneli hastalarda tükürük ve plazma opiorfin düzeyi ile kronik inflamasyon parametreleri, depresyon ve yaşam kalitesi ilişkisinin değerlendirilmesi’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 26.01.2023 tarih 1 No’lu oturumunun 73 No’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 26.01.2023 tarih ve 1 no’lu oturumunun 75 no’lu kararı ile Prof. Dr. Arzu TATAR denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Selvi Sümeyye ÖZLÜ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları uzmanlık eğitimimdeki süreç boyunca bana örnek olan ve kendimi geliştirmek için çabalamam konusunda bana ilham veren, en başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Bülent AKTAN olmak üzere, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Özgür YÖRÜK' e, Prof. Dr. Muhammed Sedat SAKAT' a, Doç. Dr. Vahit MUTLU' ya, Doç. Dr. Korhan KILIÇ' a ,Doç. Dr. Zülküf KAYA' ya, Doç. Dr. Abdulkadir ŞAHİN' e derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin planlanmasında ve yazılmasında sonsuz katkıları olan tez danışmanım saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Arzu TATAR' a bilgisi ve rehberliği için şükranlarımı sunmayı borç bilirim. Üzerinde çalıştığımız verilerin kaynağı olan örneklerin biyokimyasal analizini yapan ve bunun için gerekli ortamı hazırlayan, verilerin istatistiksel analizinde emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Esra LALOĞLU' na içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olduklarını bildiğim, beni yetiştirip bugünlere getiren sevgili annem Elif ÖZLÜ ve sevgili babam Halil İbrahim ÖZLÜ' ye, eğitim hayatım boyunca bana her daim yol gösteren sevgili abim ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

En son fakat en önemli olarak, bu hayatta mucizelerin olduğuna beni inandıran, hayatıma girdiği ilk günden beri beni aşkıyla yüreklendiren, ortopedinin duayeni, sevgili eşim, hayat arkadaşım Op.Dr. Serdar ELALTUNTAŞ' a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **İ**

TEŞEKKÜR ..... **İİ**

İÇİNDEKİLER ..... **İİİ**

KISALTMALAR ..... **V**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **Vİİ**

TABLO LİSTESİ ..... **Vİİİ**

ÖZET ..... **İX**

ABSTRACT ..... **X**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1.OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TANIMI 3
2.2.EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ 4
2.2.1. Genetik / Ailesel Yatkınlık 4
2.2.2. Obezite 5
2.2.3. Cinsiyet 5
2.2.4. Irk 6
2.2.5. Yaş 6
2.2.6. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar 7
2.2.7. Sigara ve Alkol 7
2.3. PATOFİZYOLOJİ 7
2.3.1. Üst Hava Yolu Anatomisi ve Farinksin Kollapsa Yatkınlığı 8
2.3.2. Üst Hava Yolu Dilatör Kas Aktivitesi 8
2.3.3. Uyanma (Arousal) 9
2.3.4. Ventilasyon Kontrolünün Stabilitesi 9
2.3.5. Akciğer Hacmi 10
2.3.6. Diğer Faktörler 10
2.4. OBSTRÜKTİF UYKU APNESİNİN BİREYİN SAĞLIK VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNDEKİ MAJÖR ETKİLERİ 10
2.4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar 10
2.4.2. Endokrin ve Metabolik Problemler 11
2.4.3. Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklar 11
2.4.4. Perioperatif Dönemdeki Problemler 12
2.4.5. Trafik Kazaları 13
2.4.6. Yaşam Kalitesinde Azalma 13
2.5. TANI 13

2.5.1. Hikâye 13
2.5.2. Fiziksel Muayene 14
2.5.3. Radyoloji 14
2.5.4. Polisomnografi 15
2.6. TEDAVİ 16
2.7. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE KRONİK İNFLAMASYON 16
3. MATERYAL VE METOD 19
3.1. HASTA POPÜLASYONU 19
3.2. POLİSOMNOGRAFİ 19
3.3. HASTA POPÜLASYONUNUN ALT GRUPLARI VE ANALİZİ 20
3.4. TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİ 20
3.5. PLAZMA ÖRNEKLERİ 21
3.6. ANALİTLERİN TAYİN YÖNTEMLERİ 21
3.7. ÇALIŞMA BÜTÇESİ 22
3.8. ETİK KURUL İZNİ 22
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 22
4.BULGULAR……..……24
5.TARTIŞMA 39
5.1. ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI 46
6.SONUÇ 48
KAYNAKLAR 50

KISALTMALAR

AASM : American Academy of Sleep Medicine

AHİ : Apne – Hipopne İndeksi

Aİ : Apne İndeksi

Ba-PWV : Brakiyal-ayak bileği nabız dalga hızı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CPAP : Continue Positive Airway Pressure

CRP : C-Reactive Protein

EEG : Elektroensefalogram

EKG : Elektrokardiyogram

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMG : Elektromyogram

EOG : Elektrookülogram

GİA : Geçici İskemik Atak

HIF-1α : Hypoxia Inducible Factor - 1α

Hİ : Hipopne İndeksi

ICAM-1 : Intercellular Cell Adhesion Molecule -1

IL-6 : İnterlökin-6

IL-8 : İnterlökin-8

IMT : Intima – Media Thickness

MS : Mallampati Skoru

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NF-KB : Nuclear Factor Kappa-b

n-REM : non – Rapid Eye Movement

ODİ : Oksijen Desatürasyon İndeksi

OUA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PSG	: Polisomnografi
RERA	: Respiratory Event-Related Arousal
RDI	: Respiratory Disturbance Index
ROC	: Receiver Operating Characteristics
TMA	: Tiromental Açı
TMM	: Tiromental Mesafe
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
USB	: Uykuda Solunum Bozuklukları
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule -1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YKL-40	: Kitinaz-3 benzeri protein 1

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. CİNSİYETE GÖRE DAĞILIM 24

ŞEKİL 2. TÜKÜRÜKTE BULUNAN BİYOBELİRTEÇLERİN ROC EĞRİSİ GRAFİĞİ 34

ŞEKİL 3. KANDA BULUNAN BİYOBELİRTEÇLERİN ROC EĞRİSİ GRAFİĞİ 36

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELERİN DAĞILIMI 25

TABLO 2. GRUPLARIN DAĞILIMI 25

TABLO 3. KONTROL GRUBU VE OUAS GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİNİN KIYASLANMASI 26

TABLO 4. HAFİF, ORTA VE AĞIR OUAS GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİNİN KIYASLANMASI 27

TABLO 5. KONTROL GRUBU VE OUAS GRUBUNUN TÜKÜRÜK VE PLAZMA LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KIYASLANMASI 28

TABLO 6. HAFİF, ORTA VE AĞIR OUAS GRUBUNUN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KIYASLANMASI 29

TABLO 7. BECK DEPRESYON SKORUNA GÖRE MİNİMAL-HAFİF VE ORTA-AĞIR ŞEKLİNDE GRUPLANDIRILAN HASTALARIN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KIYASLANMASI..... 30

TABLO 8. GRUPLARIN AHİ VE BECK DEPRESYON SKORU DEĞERLERİ..... 31

TABLO 9. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELERİN AHİ VE BECK DEPRESYON SKORU İLE KORELASYONLARI 32

TABLO 10. TÜKÜRÜKTE BULUNAN BİYOBELİRTEÇLERİN ROC ANALİZİ 35

TABLO 11. KANDA BULUNAN BİYOBELİRTEÇLERİN ROC ANALİZİ..... 36

TABLO 12. TÜKÜRÜK VE PLAZMA OPİORFİN DÜZEYİ İLE IL-6, IL-8 VE TNF-A'NIN KORELASYONU 38

ÖZET

Özlü S, Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Tükürük ve Plazma Opiorfin Düzeyi ile Kronik İnflamasyon Parametreleri, Depresyon ve Yaşam Kalitesi İlişkisinin Değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2024. Obstrüktif uyku apnesi (OUA), toplumda %9 ile %38 arasında değişen prevalans oranlarıyla yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Uyku apnesi tanısında halen altın standart yöntem, uyku laboratuvarlarında gerçekleştirilen polisomnografi (PSG) testidir. Ancak, bu testin cihaz gereksinimi, uzman personel ihtiyacı, zaman alıcı olması ve yüksek maliyetleri gibi nedenlerle, daha pratik, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilen alternatif testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, kronik inflamasyonla ilişkili bir moleküler belirteç olan opiorfin düzeylerinin, PSG ile ölçülen çeşitli parametrelerle olan ilişkisini araştırmak hedeflenmiştir.Bu amaçla basit horlama, gün içerisinde uykulu olma, tanıklı apne gibi nedenlerle OUA şüphesiyle başvuran ya da yönlendirilen ve ilave sendromik hastalık, kraniyofasiyal anomali, nöromiyopatik hastalık, otoimmun- romatolojik hastalık, santral uyku apnesi, ilaç- madde bağımlılığı, oral kavitede malignite ve enflamatuvar hastalık öyküsü olmayan 18-65 yaş arası 90 hastaya polisomnografi yapılmış ve aynı gün alınan tükürük örneklerinde opiorfin, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca bu hastaların venöz kan örneği alınarak, aynı parametrelerin plazmadaki düzeyi ölçülmüştür. Bu düzeylerin apne- hipopne indeksi (AHİ), BECK depresyon skalası ve grupların demografik özellikleri ile ilişkilerine bakılmıştır. Yapılan analizlerde, tükürük ve plazma opiorfin düzeyinin; AHİ, BECK skoru ve diğer kronik inflamasyon parametreleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Parametreler arasındaki bu negatif korelasyon her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da, tükürük ve plazma opiorfin düzeyinin tanısal testlerde tek başına etkisiz olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca tükürük ve plazma IL-6, IL-8 ve TNF-alfa düzeylerinin, PSG parametreleri ile korelasyon gösterdiği ve OUA'nın şiddetini yansıttığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, tükürük ve plazmadaki opiorfin konsantrasyonlarının, OUA taraması ve tanısında tek başına yeterli olmadığı, ancak diğer kronik inflamasyon belirteçleri ile birlikte kullanıldığında OUA'nın şiddetini değerlendirmede anlamlı bir rol oynayabileceği anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: obstrüktif uyku apnesi, kronik inflamasyon, polisomnografi, opiorfin, interlökin-6, interlökin-8, TNF-alfa

ABSTRACT

Özlü S, Assessment of the relationship between salivary and plasma opiorphin levels and chronic inflammation parameters, depression and quality of life in patients with obstructive sleep apnea. Atatürk University School of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Thesis , Erzurum, 2024. Obstructive sleep apnea (OSA) is a condition with a reported prevalence ranging from 9% to 38% in the general population. Polysomnography (PSG), though still regarded as the gold standard for diagnosing OSA, is a complex, time-consuming, and costly procedure that requires advanced equipment and highly trained personnel. Due to these challenges, there is a growing need for more affordable, practical, and straightforward tests for OSA screening and diagnosis. In our study, we explored the potential of using salivary and plasma opiorphin concentrations as a candidate for such screening and diagnostic purposes. Specifically, we examined the relationship between these opiorphin levels and various polysomnographic parameters. To conduct this analysis, we included 90 patients aged 18 to 65 who presented with symptoms such as simple snoring, daytime sleepiness, and witnessed apnea by bed partners, all of whom were suspected of having OSA.Patients with additional syndromic disease, craniofacial anomaly, neuromyopathic disease, autoimmune – rheumatological disease, central sleep apnea, drug – substance addiction, malignancy and inflammatory disease in the oral cavity history were excluded from the study. Polysomnography was performed on all patients included in the study and opiorphin, IL-6, IL-8 and TNF-alpha levels were measured in saliva samples taken on the same day. In addition, venous blood samples were taken from these patients and the plasma levels of the same parameters were measured.The relationships of these levels with the apnea – hypopnea index (AHİ), BECK depression scale and demographic characteristics of the groups were examined and in the analysis, saliva and plasma opiorphin levels ; it was found to have a negative correlation with AHI, BECK score and other chronic inflammation parameters. However, although this negative correlation between the parameters is statistically significant, it has been demonstrated that saliva and plasma opiorphin levels alone are ineffective in diagnostics tests. Additionally, saliva and plasma IL-6, IL-8 and TNF-alpha levels were found to be correlated with PSG parameters and reflect the severity of OSA. As a result we had found that, it has been observed that measurement of saliva and plasma opiorphin concentrations is not sufficient for screening and diagnosing OSA in the population, but may be meaningful in evaluating the severity of OSA together with other chronic inflammation parameters.

Keywords: obstructive sleep apnea, chronic inflammation, polysomnography, opiorphin, interleukin-6, interleukin-8, TNF- alpha

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), hastaların uyku esnasında solunum güçlüğü çektiği, uyku ile ilişkili solunum bozukluklarından biridir [1].

Obstrüktif uyku apnesi, sempatik uyaranlara bağlı olarak birden fazla organı etkileyen; inme, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet, dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik bozukluklar ile yüksek oranda ilişkili sistemik bir hastalıktır [2, 3]. Fiziksel komplikasyonlara ilave olarak, uyku apne hastalarında çoklu psikiyatrik bozukluklar da yaygın olarak rapor edilmiştir [4]. Uyku esnasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonunun neden olduğu apne atakları, bölünmüş uykuya yol açmakta ve hastalarda azalmış uyku kalitesine bağlı olarak; gündüz uyku hali, baş ağrısı, yorgunluk, unutkanlık, sinirlilik, depresyon gibi yaşam kalitesini etkileyen nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlara ek olarak, dikkat gerektiren işlerde başarısızlık, iş performansında düşme, kaza ve travmalara yatkınlıkta artış, cinsel disfonksiyon bu hastalar tarafından sıkça belirtilen şikayetlerdir [5].

Obstrüktif uyku apnesi, toplulukta kullanılan ölçüm metodolojisine göre %9 ile %38 arasında değişen prevalans oranlarına sahip olup, medikal, sosyal ve ekonomik açıdan önemli maliyetler doğuran bir hastalık olarak toplum üzerinde yük oluşturmaktadır [6].

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları üzerinde çalışan hekimler tarafından yaygın şekilde kullanılan Berlin Uyku Anketi, Epworth Uykululuk Skalası ve STOP-BANG gibi anketlerin tarama süreçlerindeki rolü sınırlı kalmakta olup, bu anketlerin uyku apnesi tanısında kabul edilemeyecek kadar yüksek oranda yalancı negatif sonuçlar verdiği belirlenmiştir [7].

Günümüzde obstrüktif uyku apnesinin kesin tanısında altın standart, uyku laboratuvarında gerçekleştirilen polisomnografi (PSG) testidir. Bu testte ölçülen apne-hipopne indeksi (AHİ), obstrüktif uyku apnesinin şiddetini belirleyen standart bir parametre olarak kabul edilmektedir. Polisomnografi, oldukça değerli veriler sağlasa da testin uygulanması ve yorumlanması için eğitimli ve deneyimli personelin

gerekliliği, karmaşık cihazların kullanımı, hastanın bir gece boyunca test merkezinde kalması gibi etkenler nedeniyle hem zaman alıcı hem de maliyetli bir yöntemdir. Hastanın teste uyum sağlaması, test süresinin uzunluğu ve randevu süreçlerinin uzaması gibi faktörler, hastalığın toplumda tanı ve tedavisinde yetersizliklere yol açabilmektedir. Evde kullanılabilen portatif PSG yöntemleri geliştirilmiş olmasına rağmen, bu cihazların ölçtüğü parametrelerin sınırlı olması ve hastanın doğrudan takibinin yapılamaması gibi nedenlerle kullanım alanları kısıtlı kalmıştır [8].

Günümüzde, moleküler belirteçlerin dokularda hızlı ve pratik bir şekilde tespit edilebilmesi için çeşitli yeni teknikler ve kitlerin geliştirilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu sayede OUA'nın patogenezindeki önemli bir mekanizma olan kronik inflamasyonun ölçümünde İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), Tümör Nekrozis Faktör -alfa (TNF-α) gibi pek çok moleküle bakılma imkânı bulunmuştur. Bu çalışmayla OUA'da; tükürük ve plazma opiorfin düzeyinin kronik inflamasyon parametreleri ve polisomnografide ölçülen çeşitli parametrelerle ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, belirlenen opiorfin düzeylerinin kronik inflamasyon, vücut kitle indeksi, yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti ile olan ilişkisi incelenmiş; bu testlerin tanıda kullanılabilir hızlı, pratik ve maliyet etkin yöntemler olup olmadığının değerlendirilmesi ve elde edilen bulgularla literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanımı

Yunanca kökenli olan "apnea" kelimesi, "nefessizlik" veya "nefes kaybı" anlamına gelmektedir. Tıbbi literatürde uyku ile ilgili solunum bozuklukları (USB) kapsamında, apne, hipopne, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) ve apne-hipopne indeksi gibi birçok terim yer almaktadır. Bu terimlerin standart tanımları şu şekildedir [9]:

- Apne: Hava akışının 10 saniye veya daha uzun süre kesilmesi durumudur. Eğer bu duruma torakoabdominal solunum eforu eşlik ediyorsa, bu durum obstrüktif apne olarak adlandırılır; solunum eforu yoksa, santral apne olarak tanımlanır. Her iki apne türünün birlikte görüldüğü duruma ise mikst apne denir. En yaygın görülen apne türü obstrüktif apnedir. Bir saatlik süre içerisinde meydana gelen apne sayısı "apne indeksi" (Aİ) olarak adlandırılır [9].

- Hipopne: Hava akışında en az 10 saniye süreyle %30 veya daha fazla bir azalma yaşanması ve buna %3 veya daha fazla oksihemoglobin desatürasyonunun eşlik etmesi ya da uyanmanın saptanmasıdır. Bir saatlik süre içerisinde meydana gelen hipopne sayısı "hipopne indeksi" (Hİ) olarak tanımlanır [9].

- Apne-Hipopne İndeksi (AHİ): Bir saatlik süre içerisinde meydana gelen apne ve hipopne olaylarının toplam sayısıdır. AHİ değeri 5-15/saat arasında olan hastalar hafif, 15-30/saat arasında olanlar orta ve 30/saatten fazla olanlar şiddetli OUA grubunda yer alır [9].

- Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ): Hastaların oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonlarının, önceki bazal değere göre %3 veya daha fazla düşmesi "oksijen desatürasyonu" olarak tanımlanır ve bu olayların bir saat içindeki sayısı oksijen desatürasyon indeksi olarak adlandırılır [9].

- Solunum Eforu İlişkili Uyanma (RERA): En az 10 saniye süreyle solunum çabasında artış veya hava akışında kısıtlanma sonucunda meydana gelen, ancak apne veya hipopne kriterlerini karşılamayan uyanma durumu, RERA olarak tanımlanır [9].

Bu genel tanımlar ışığında Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) tanısı konulabilir. Yorgunluk, gün içinde aşırı uykululuk, horlama, uyku kalitesinin subjektif olarak bozulması, tanıklı apne gibi belirtiler veya ilişkili psikiyatrik (kognitif disfonksiyon, depresyon, dikkat eksikliği) ve medikal (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, inme) hastalıkların varlığında, polisomnografi testinde bir saatlik süre içinde 5 veya daha fazla obstrüktif karakterde solunum olayının (hipopneler, obstrüktif ve mikst apneler, RERA'lar) tespit edilmesi OUAS olarak adlandırılır. Obstrüktif solunum olaylarının sayısı saatte 15'ten fazla ise, ek semptom veya hastalık aranmaksızın OUAS tanısı konulabilir [9].

2.2.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Obstrüktif uyku apne sendromu için prevalans verileri büyük ölçüde erişkin toplumda gerçekleştirilen kesitsel çalışmalardan elde edilmektedir. Prevalans oranları, hastalığın tanımında kullanılan kriterlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Örneğin, çalışmalarda Apne-Hipopne İndeksi (AHİ) >5 olarak tanımlandığında, OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda ise %9 olarak rapor edilmiştir [10]. Gün içinde uykululuk haliyle birlikte görülen Obstrüktif uyku apne sendromunun prevalansı, erkeklerde %6, kadınlarda ise %4 olarak tespit edilmiştir [2]. Ülkemizde ve dünya genelinde OUAS'lı hasta sayısı göz önüne alındığında, bu hastalığın trafik kazaları, iş kazaları ve sağlık sistemi masrafları gibi nedenlerle topluma milyar dolarlık bir maliyet getirdiği tespit edilmiştir [11].

OUAS, belirli risk faktörlerine sahip bireylerde daha yaygın olarak saptanmaktadır:

2.2.1. Genetik / Ailesel Yatkınlık

OUAS' ın kalıtsal temeli; birden fazla etkilenen üyeye sahip ailelerin raporları ve OUAS semptomlarının ailesel toplanmasına ilişkin çalışmalarda saptanmıştır. Bireylerin OUAS riskinin, etkilenen akrabaların sayısı ile benzer oranda artış gösterdiği saptanmıştır [12].

OUAS'ın genetik epidemiyolojik çalışmaları, diğer kronik hastalıkların gerisinde kalmıştır, ancak son zamanlardaki gen keşif çalışmaları, OUAS ile ilişkili

ara fenotiplere (obezite, maksilla ve mandibulanın pozisyonu ve boyutları, yumuşak damak yapısı, faringeal yumuşak doku ve solunum kaslarının yapısı, üst solunum yolu kaslarının nörolojik kontrolü) katkıda bulunan genetik lokusların bulunmasında başarılı olmuştur [13].

2.2.2. Obezite

OUAS' ın patofizyolojisinde, boyundaki yağ dokusunun artması ve üst solunum yolunda lümenin daralması bulunmaktadır [14]. Ayrıca, hava yolunun açıklığını koruyan nöral kompansatuar mekanizmaların bozulması, akciğer hacminin ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması gibi faktörler, bu sürecin hızlanmasına katkıda bulunmaktadır [15]. Obez (Vücut Kitle İndeksi> 30) olan ve uyku süresi daha kısa olan kişiler, obez olmayan kişilere kıyasla 2 kat daha fazla subjektif uyku problemine sahiptir. OUAS hastalarının %10 oranında zayıflamaları ile apnelerinin azaldığı, AHİ değerinde yaklaşık %26 azalma olduğu, oksijenizasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği bildirilmiştir. Bariyatrik cerrahi geçiren hastalarda da kilo kaybı ile OUA şiddetinde azalma olduğu saptanmıştır [16, 17].

2.2.3. Cinsiyet

Uykuda solunum bozukluğu, genç-orta yaşlı erkeklerin %24'ünde, kadınların %9'unda görülmekte iken, yaşlı erkeklerin %70'inde ve yaşlı kadınların %56'sında görülmektedir. OUA prevalansının erkek/kadın oranının yaklaşık 2:1 olduğu saptanmıştır [18]. Henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte; laringeal ve faringeal anatomik farklılıklar, vücutta ve parafaringeal bölgede her iki cinsiyet arasındaki yağ dağılımı farklılıkları, üst hava yolundaki uzunluk ve kollapsibilite farklılıkları, nörokimyasal farklılıklar ve seks hormonlarındaki doğal farklılıkların hepsinin cinsiyetler arasındaki prevalans farklılığına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır [19]. Bu prevalans farklılığının bir diğer sebebinin; tanıklı apnelerin erkeklerde daha sık olması ve erkeklerin uyku tıbbı merkezlerine kadınlardan daha sık yönlendirilmesi olduğu düşünülmektedir [20]. Birçok çalışma, kadınların uykusuzluk duygularını tanımlamak için farklı kelimeler kullandığına dikkat çekmektedir. Bazı çalışmalarda kadınların, uykuya başlamada zorluk, yorgunluk, sabah baş ağrıları, uykusuzluk, depresyon gibi atipik semptomları daha fazla gösterdiği belirtilmiş iken

[21, 22], diğer çalışmalarda her iki cinsiyette başvuru semptomları arasında anlamlı farklılıklar olmadığı saptanmıştır [23].

2.2.4. Irk

OUAS' ın prevalansı tipik olarak afro-amerikanlar gibi belirli etnik gruplar arasında daha yüksektir. Bu etnik farklılığın sebebinin; etnik gruplar arasındaki üst solunum yolu yumuşak dokusu miktarının farklılığı, etnik gruplar arasındaki obezite prevalansının çeşitliliği ve afro-amerikanlarda hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıkması olduğu düşünülmektedir [24].

Asyalı hasta popülasyonunda da benzer bir durum görülmektedir. Asyalıların daha yüksek Mallampati Skoruna (MS), daha kısa tiromental mesafeye (TMM) ve daha geniş tiromental açıya (TMA) sahip olduğu ve beyaz deneklere göre daha şiddetli OUAS' a sahip olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir [25]. Horlama; hispanik ırkta, vücut kitle indeksi (VKİ) ve diğer faktörlere göre ayarlama yapıldıktan sonra bile, diğer beyaz ırk bireylerine göre daha yaygın olarak tespit edilmekle birlikte, OUAS prevalansına yönelik değerlendirme yapabilme açısından yeterli veri bulunmamaktadır [26].

2.2.5. Yaş

Erişkinlerde OUAS prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Prevalansta yaşa bağlı bu artış, parafaringeal yağ birikimine, yumuşak damağın uzamasına ve diğer anatomik parafaringeal yapılardaki değişikliklere bağlanabilir [27]. Ancak yapılan çalışmalar, 60 yaş sonrasında OUAS prevalansının sabitlendiğini ve OUAS ile ilişkili tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin çoğunlukla orta yaşlı yetişkinlerle, özellikle de erkeklerle sınırlı olduğunu göstermiştir [28]. Yaş ile OUAS şiddeti arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar, yaşlı hastalardaki uyku apnesinin genç hastalardaki uyku apnesinden daha az şiddetli olduğu hipotezini açıkça desteklemektedir [29]. Bu durumun birkaç olası sebebi olduğu öne sürülmüştür [30, 31]:

1)Yaşlılarda kronik aralıklı hipoksiye karşı kalp koruyucu adaptasyonların gelişmesi

2) VKİ artışının yaşlılarda AHİ üzerinde etkisinin genç popülasyona göre daha düşük olduğu gösterildiğinden, yaşlılarda alınan kiloların etkisinin daha önemsiz olması

3) Yaşlılık döneminde hastalığın remisyona uğraması

OUAS hastalarında eşlik eden gündüz aşırı uykululuk halinin varlığının, mortalite riskini artıran bir faktör olduğu düşünülmektedir [32].

2.2.6. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar

Hipotiroidi ve akromegali gibi hastalıklar, artmış yumuşak doku hacmi nedeniyle obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili risk faktörleri olarak kabul edilebilir [33, 34].Polikistik over sendromunda (PKOS), artmış obezite ve androjen fazlalığı nedeniyle apne sıklığında artış görülebileceği bildirilmiştir. [35].

2.2.7. Sigara ve Alkol

Sigaradaki tütün ve diğer bileşenler; üst hava yollarını daraltabilen ve obstrüktif apneye zemin hazırlayabilen kronik inflamasyona sebep olmaktadır. OUAS şiddeti ile içilen sigara miktarı arasında anlamlı bir doz cevap eğrisi saptanmıştır [36].

Alkol, üst hava yolu kaslarını innerve eden sinirlerin (n. Hypoglossalis, n. Laryngeus recurrens) aktivitesini azaltarak hipotoniye sebep olmaktadır. Aynı zamanda merkezi solunum dürtüsünün alkol nedeniyle baskılanması, AHİ değerinde artışa neden olmaktadır. Alkol tüketimine bağlı meydana gelen nazal konjesyon da apne olasılığını artırmaktadır [37, 38]. Ayrıca uyku apnesi tanısı olan kişilerde de apne süresi ve sıklığının alkol etkisiyle arttığı gösterilmiştir [39].

2.3. Patofizyoloji

Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında faringeal hava yolunun tekrarlayan kollapsı ile karakterize olup, devam eden solunum çabalarına rağmen hava akışının önemli ölçüde azalmasına veya tamamen durmasına neden olmaktadır[40]. Patofizyolojisinde; üst hava yolunun bireysel anatomik farklılıkları ve kollapsa yatkınlığı, hava yolunu açık tutan dilatör kasların aktivitesi, apne atakları sırasında

uyanma (arousal), ventilasyon kontrolünün stabilitesi ve akciğer hacmi, apne gelişiminde en önemli faktörler arasında yer almaktadır [41]:

2.3.1. Üst Hava Yolu Anatomisi ve Farinksin Kollapsa Yatkınlığı

Uyku apneli bireylerde hava yolunun daralması ve faringeal kollaps gelişiminde; yumuşak damak, dil, lateral faringeal duvar ve epiglot olmak üzere dört temel anatomik yapıdan bir veya daha fazlası etkilenmektedir. OUA' lı bireylerde, parafaringeal yumuşak doku karakteristikleri, sağlıklı bireylerden farklılık göstermektedir. Uyku endoskopisi ile, kollapsa dahil olan faringeal yapının belirlenmesinin, yapıya özgü OUA tedavisi başarısını etkilediği gösterilmiştir [42, 43]. Tonsil hipertrofisi, belirgin dil kökü, düşük damak yapısı, retrognatizm ve kraniyofasiyal yapısal farklılıkların üst hava yolunu daralttığı ve bu durumun OUAS riskini artırdığı bilinmektedir.

Anatomik açıdan bakıldığında; dar bir üst hava yolu kollapsa daha yatkındır. OUAS' lı bireylerin uyanıklık esnasında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen üst hava yolu kesit alanı, sağlıklı bireylere göre daha az olarak saptanmıştır [44].

2.3.2. Üst Hava Yolu Dilatör Kas Aktivitesi

Uyanıklık sırasında OUAS' lı hastalar; hava yolu açıklığını sürdürmek için üst hava yolu dilatör kas aktivitesini artıran koruyucu refleksler yoluyla, anatomik olarak bozulmuş üst hava yolunu telafi ediyor gibi görünmektedir. Uyanıklık döneminde OUAS'lı hastalarda sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında üst hava yolunun en kapsamlı dilatör kası olan genioglossus kası daha yüksek aktiviteye sahiptir. Ancak uykuyla birlikte genioglossus kası tonusu; OUAS'lı hastalarda, sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde azalmaktadır [45]. Bu nedenle sağlıklı bireyler de uyku başlangıcında üst hava yolu kas tonusunda bir kayıp ve bir dereceye kadar solunum dengesizliği yaşarken, anatomik bir hassasiyet nedeniyle kas tonusuna bağımlı olan bir kişi, OUAS geliştirmeye özellikle duyarlı olacaktır [46]. Uykuya geçişten farklı olarak non-Rapid Eye Movement (n- REM) uykusu, üst hava yolu dilatör kas aktivitesinin artmasıyla ilişkilidir. Bir başka deyişle OUAS'lı hastalar, yalnızca kas aktivitesi arttığında ve

solunum zaten stabilize olduğunda n-REM uykusuna girebilirler. Bu nedenle OUAS'lı bireyler, derin uyku fazı olan n-REM uykusuna girmekte zorlanmakta ve uykuda sürekli bölünme yaşamaktadır [47]. Genioglossus kaslarının uyarılması, hava yolu direncinde önemli bir azalmaya ve kritik kollaps basıncında artışa neden olmaktadır [48]. Bu nedenle genioglossus aktivitesini artırmaya yönelik egzersizlerin ve elektriksel nörostimülasyon tedavisinin, obstrüktif uyku apnesinde sınırlı da olsa düzelmeye sebep olduğu belirtilmektedir [49].

2.3.3. Uyanma (Arousal)

Hipopne veya apnenin sona ermesiyle uyanmanın, hava yolunun yeniden açılması için önemli bir koruyucu mekanizma olduğuna uzun süredir inanılmaktadır [50]. Aslında çoğu solunum olayı, kortikal uyarılma ile ilişkilidir ve daha şiddetli olaylar, daha uzun uyarılmayla sonuçlanır [51]. Ayrıca, Younes tarafından yürütülen bir çalışmada elde edilen sonuçlara göre, hava yolu açıklığının korunmasında uyanmanın temel bir rol oynamayabileceği, hava yolu açıklığının uyanma olmaksızın da düzelebileceği öne sürülmüştür [52].

OUAS'lı hastaların sağlıklı bireylere göre, kortikal uyarı olmadığı dönemlerde de ventilasyonu restore etme yeteneklerinde azalma söz konusudur [53].

2.3.4. Ventilasyon Kontrolünün Stabilitesi

OUAS'lı hastalarda; ventilasyon, üst hava yolu kas aktivitesi ve üst hava yolu direncinde periyodik dalgalanmalar vardır [54]. Ventilasyon döngüsünün stabilitesinde döngü kazancı (loop gain), hipoksi ve hiperkapni gibi geribildirim mekanizmaları tarafından kontrol edilen bir sistemin kararlılığını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu terim, solunum sisteminin stabilitesine ve sistemin solunumdaki bir bozulmaya karşı ne kadar duyarlı olduğunu ifade eder [55]. Ventilasyonun modellenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda; dengesiz ve yüksek kazançlı bir kontrol sisteminin, bireyleri özellikle uykunun bazı aşamalarında düzensiz nefes almaya yatkın hale getirdiği sonucuna varılmıştır [56, 57]. Bu düzensiz solunum döngüsünün sonucu olarak, arteryel kan gazlarında dalgalanmalar meydana gelmektedir. Benzer şekilde kararsız ventilasyon kontrolüne bağlı olarak, arteryel kan gazlarındaki

dalgalanmaların da üst solunum yolu mekaniğinde salınımlara yol açması beklenir [58].

2.3.5. Akciğer Hacmi

Sağlıklı bireylerle OUA hastalarının farinks kesitsel alanı ve akciğer hacim parametreleri karşılaştırıldığında, OUA hastalarında bu parametrelerin oldukça azalmış olduğu saptanmıştır [59]. Akciğer hacminin azalmasıyla birlikte; diyafram, akciğer ve trakea sefalik yönde yer değiştirmekte ve bu nedenle trakea üzerinde traksiyon gücünün azalmasıyla, trakea daha kolay kollabe olabilir hale gelmektedir [60].

2.3.6. Diğer Faktörler

Üst solunum yolunun mukozal yüzey gerilimindeki değişiklikler, faringeal açıklığı etkilemekte ve obstrüktif uyku apne gelişimine zemin hazırlamaktadır [41].

2.4. Obstrüktif Uyku Apnesinin Bireyin Sağlık ve Yaşam Kalitesi Üzerindeki Majör Etkileri

2.4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Uykuda solunumun bir süreliğine durması ile karakterize apne atakları esnasında pulmoner afferentlerin sempatoinhibitör etkisi ortadan kalkmakta, eşlik eden hipoksi ve hiperkapni de sempatik aktiviteyi sinerjistik olarak artırmaktadır. Sempatik aktivitenin artışı; vazokonstrüksiyon, hipertansiyon ve kalp hızında değişikliklere neden olmaktadır. Obstrüktif uyku apne hastalarında, sempatik aktivite artışının etkilerinin gün içerisinde de devam ettiği gösterilmiştir [61-63]. Aynı zamanda, uyku apne epizodu esnasında sempatik aktivite artışı ile vasküler yapılarda meydana gelen vazokonstrüksiyon; bu esnada solunum durması nedeniyle meydana gelen venöz dönüş azalması, kalp debisindeki azalma ve Müller manevrasının etkilerini de kompanse etmektedir. Apnenin sonlanması ile birlikte taşikardi ve kardiyak venöz dönüş artışı meydana gelmekte; artan kalp debisi ve periferik vazokonstrüksiyon, kan basıncında ciddi artışlara neden olmaktadır [64, 65]. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisine yol açarak sol kalp dolumunun azalmasına

ve bu durumun da sol ventrikül atım hacminde düşüşe ve zamanla kalp yetmezliğine neden olmasına zemin hazırlamaktadır. Ayrıca, üst hava yolu obstrüksiyonunun oluşturduğu negatif intratorasik basınç, sağ kalbin doluşunu artırmakta ve hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstrüksiyon ile birleştiğinde sağ kalbin üzerindeki yükü daha da artırmaktadır [66].

Obstrüktif uyku apnesinin bilinen fizyolojik etkileri nedeniyle, uzun dönemli çalışmalar OUA'nın kronik dönemde ateroskleroz, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve miyokard enfarktüsü gibi ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkili olduğunu ve bu durumların mortaliteyi artırdığını göstermiştir [66-68].

Obstrüktif uyku apnesinin uykuda ölüm oranını artırdığı ve özellikle şiddetli uyku apnesinin fatal ve non-fatal kardiyak olaylarla pozitif korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Ayrıca, devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisinin, OUA'ya bağlı kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı da bu araştırmalarda vurgulanmıştır [69, 70].

2.4.2. Endokrin ve Metabolik Problemler

OUA’ nın Tip 2 diyabet için bir risk faktörü olduğu ve CPAP tedavisinin bu riski azalttığı gösterilmiştir [71]. Tekrarlayan hipoksi, oksidatif strese bağlı sistemik inflamasyon, artmış sempatik aktivasyon nedeniyle glukoz ve yağ metabolizmasında bozulma, tekrarlayan uyanma ataklarının glukoz metabolizmasını bozması gibi faktörler; OUA hastalarında diyabet yatkınlığını artırmaktadır. Yapılan meta-analiz çalışmalarda, orta-şiddetli OUA ile Tip 2 Diyabet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [72]. OUA zemininde meydana gelen kronik hipoksi ve sistemik inflamasyon; hormonal ve metabolik düzensizliklere yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak serum glikoz ve trigliserit seviyeleri yükselmekte, insülin direnci ve karaciğer yağlanmasında artış meydana gelmektedir [73, 74].

2.4.3. Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklar

Obstrüktif uyku apnesi, artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ile ilişkilidir. OUA hastalarında; kronik hipoksi ile birlikte görülen artmış C-reactive protein (CRP), IL-6 ve TNF-α düzeyleri; ateroskleroz, inme ve kardiyovasküler

hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu kronik inflamatuvar parametrelerdeki artış, karotis arter tunica intima ve media tabakalarında kalınlık artışına yol açmaktadır [75, 76]. Yapılan meta-analiz çalışmalarda inme ve Geçici İskemik Atak (GİA) öyküsü olan hastalarda obstrüktif uyku apne prevalansı oldukça yüksek olarak saptanmıştır. OUA' nın inme morbidite ve mortalitesi üzerindeki etkileri, CPAP tedavisindeki gelişmeler göz önüne alındığında; bu hastalarda tarama amaçlı polisomnografi yapılması önerilmektedir [77, 78].

OUA'da izlenen tekrarlayan arousal, oksidatif stres, kronik inflamasyon ve nörotransmitter dengesizlikleri; bu bireylerin nörobiyolojik ve endokrin fonksiyonlarını da değiştirerek psikiyatrik bozukluklarla birlikteliğe yol açar. Sempatik hiperaktivasyon ve hipotalamo-pituiter-adrenal aks dengesizlikleri; uyku apneli bireylerde izlenen majör depresif bozukluğun nörobiyolojik mekanizmasında rol oynayan en önemli faktörlerdir. Aynı zamanda psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan medikasyonlar nedeniyle üst hava yolu kollapsında artış meydana gelmekte ve bu da OUA tablosunu kötüleştirmektedir [79, 80].

OUA'nın psikomotor fonksiyonlar, uyanıklık ve hafıza gibi çeşitli bilişsel yetilerde kayıplara neden olduğu gözlemlenmiştir [77].

2.4.4. Perioperatif Dönemdeki Problemler

Preoperatif dönemde hastaların uyku apne yönüyle değerlendirilmesine özen gösterilmesi ve hastalardan ayrıntılı öykü alınması; henüz tanı almamış OUA hastalarını tespit etmek ve perioperatif dönemdeki komplikasyonlardan korunmak için önem arz etmektedir. Horlama, gündüz aşırı uykululuk hali, tanıklı apne, gece sık uyanma öyküsü sorgulanmalı, fizik muayenede modifiye mallampati skoru, dil hacmi, tonsiller hipertrofi gibi özellikler değerlendirilmelidir [81]. OUA hastaları, perioperatif dönemde genel anestezi, sedasyon ve analjezi için kullanılan bazı ilaçların neden olduğu solunum depresyonu, azalmış uyanma yanıtı, üst hava yolu dilatör kaslarının gevşemesi, hipoksi ve hiperkapniye azalmış yanıt gibi etkilere karşı daha hassastır.

Gerekli önlemler alınmadığı takdirde; postoperatif dönemde kardiyak problemler, desatürasyon, solunum yetmezliği ve yoğun bakım transferi ihtiyacı ortaya

çıkabilmektedir. Hastalar postoperatif dönemde supin pozisyona getirilmeden takip edilmeli, benzodiazepin ve opioid ajanlara duyarlılık normal bireylere göre daha fazla olduğu için bu ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca perioperatif dönemde düzenli CPAP kullanımının, postoperatif dönemde komplikasyonları azaltmaya yardımcı olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır [82, 83].

2.4.5. Trafik Kazaları

OUA' nın, gündüz aşırı uykululuk hali ve dikkat eksikliği nedeniyle motorlu araç kazalarının sayısında artışla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan meta-analiz çalışmalarında CPAP tedavisinin, OUA'sı olan sürücülerde kaza riskini azalttığı ve gündüz aşırı uykululuk semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir [84]. CPAP tedavisinin trafik kazası oranlarında düşüşe neden olması; sağlık giderleri, hastane masrafları, iş gücü kaybı gibi topluma mali yük oluşturan unsurların da etkin bir şekilde azalmasını sağlamaktadır [85].

2.4.6. Yaşam Kalitesinde Azalma

OUA' nın yaşam kalitesine etkisi gündüz aşırı uykululuk hali ile sınırlı olmayıp, ruh durumu değişiklikleri, azalmış enerji seviyesi, dikkat eksikliği gibi faktörlerin etkisiyle Short Form-36 gibi yaşam kalitesi indekslerinde bozulmalar meydana getirmektedir [86].

2.5. Tanı

2.5.1. Hikâye

Hastaların değerlendirilmesinde gün içerisinde uykululuk hali, horlama, tanıklı apne, uykuda boğulma hissi, noktüri, ailede uyku apnesi öyküsü gibi parametreleri sorgulayan ayrıntılı bir uyku anamnezi alınması önemlidir. Anamnezde bu yakınmaları olan bireylerde daha detaylı tetkiklerle OUA varlığı taranmalıdır. OUA' nın yüksek prevalans gösterdiği Tip 2 diyabet, dirençli hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, inme, konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklarda da OUA' nın taranmasının gerekliliği Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından önerilmektedir [87]. OUA

açısından yüksek risk taşıyan toplu taşıma sürücüleri, kamyon şoförleri gibi sürücü popülasyonlarında da OUA varlığının sorgulanması önerilmektedir [88].

OUA açısından risk altındaki popülasyonlarda; Berlin Uyku Anketi ve STOP-Bang skoru tarama testi olarak kullanım olanağı bulmaktadırlar. Berlin Uyku Anketinin, yüksek riskli OUA grubunda %86 sensitivite, %77 spesivite ile OUA varlığını öngördüğü bildirilmektedir. Aynı şekilde yüksek STOP-Bang skorunun da riskli popülasyonlarda OUA varlığına işaret ettiği bildirilmektedir [89, 90].

2.5.2. Fiziksel Muayene

Üst hava yolunun kraniyofasiyal iskelet ve yumuşak doku yapılarının anatomik ilişkisi, üst hava yolu açıklığını belirlemektedir. OUA gelişiminde kraniyofasiyal uyumsuzluğun önemli bir predispozan faktör olduğu bilinmektedir. OUA ile en sık ilişkili kraniyofasiyal anormallikler; mandibular ve maksiller hipoplazi, hiyoid kemiğin alt pozisyonu, yumuşak damak ve uvula elongasyonudur [91]. Uyku apnesi değerlendirilirken yapılan fizik muayenede, makroglossi, tonsil hipertrofisi, yüksek damak, nazal obstrüksiyon belirtileri (konka hipertrofisi, septal deviasyon, polipler), evre 3 veya 4 Modifiye Mallampati Skoru ve kadınlarda >16 inç, erkeklerde >17 inç olan artmış boyun çevresi gibi bulgulara özellikle dikkat edilmelidir. Sedasyon eşliğinde uyku endoskopisi; üst hava yolu obstrüksiyonu alanlarını değerlendiren ve CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda patolojinin lokalizasyonuna göre ideal tedavi protokolünün belirlenmesinde yardımcı olan önemli bir diagnostik yöntemdir [92].

OUA hastalarında artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite birlikteliği nedeniyle, fizik muayene yanında kardiyovasküler ve nörolojik sistemlerin de değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.5.3. Radyoloji

Radyolojik testler, genellikle uyanık durumda uygulandıkları için üst hava yolu ve çevresindeki yapıların uyku sırasında aldığı anatomik pozisyonları tam olarak yansıtmayabilir. Ancak yine de OUA hastalarının klinik değerlendirmesinde kullanılan önemli tanısal yöntemlerden biridir. Bu alanda en yaygın kullanılan testlerden biri

sefalometridir [93]. OUA' lı hastalarda sefalometri ile; mandibular retrognati, uvula hipertrofisi ve elongasyonu, makroglossi, inferoposterior yerleşimli hiyoid kartilaj gibi kraniyofasiyal anomalilerin varlığı gösterilebilmektedir. Bununla birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT), OUA hastalarının tanısında düşük sensitiviteye sahip yöntemlerdir.

2.5.4. Polisomnografi

Polisomnografi, halen OUA tanısında altın standart yöntemdir. OUA şiddetinin belirlenmesinde, hastaların tedavi sonrası takibinde, uykuyla ilişkili yakınmalara neden olan huzursuz bacak sendromu gibi nöromusküler hastalıklarda uyku etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte, uykuda solunum bozuklukları başlığı altında incelenen; insomnia, hipersomni, parasomni, sirkadiyen uyku bozuklukları gibi uyku hastalıklarında rutin olarak polisomnografik tetkik gerekmemektedir [94]. PSG çalışmasında ölçülen parametreler arasında elektrookülogram (EOG), elektroensefalogram (EEG), submental elektromyogram (EMG), anterior tibial EMG, elektrokardiyogram (EKG), trakeal mikrofonla horlama kaydı, nazal/oral hava akımı, torakoabdominal efor ve nabız oksimetrisi bulunmaktadır [95].

Polisomnografi çalışması, testi teknik olarak yeterli bir şekilde gerçekleştirebilecek ve hasta uyumunu değerlendirebilecek yetkinlikte bir personel tarafından yapılmalıdır. Uyku olaylarının skorlaması, AASM (*American Academy of Sleep Medicine*) tarafından yayımlanan Uyku ve İlişkili Olaylar İçin Skorlama El Kitabı'na uygun bir şekilde düzenlenmelidir. Obstrüktif olayların sıklığı, genellikle apne-hipopne indeksi (AHİ) veya "solunum bozukluğu indeksi (Respiratory Disturbance Index- RDI)" olarak raporlanır. Polisomnografi , tanı amacıyla tam gece boyunca yapılabileceği gibi, iki saatlik tanısal PSG'yi takiben aynı gece CPAP titrasyonu yapılacak şekilde "bölünmüş gece çalışması (split-night study)" olarak da uygulanabilir. Bu yöntem, iki saatlik PSG'de AHİ > 40/saat tespit edildiğinde veya klinik tecrübe ve değerlendirmeye dayalı olarak 20 ile 40/saat arasında değerler saptandığında uygulanabilir [95, 96].

Günümüzde PSG çalışmaları; uyku laboratuvarında, alanında deneyimli, testi uygun şekilde yürütebilecek yetkinlikte bir personel eşliğinde gerçekleştirilebileceği gibi, fiziksel ve mental olarak test prosedürünü yürütebilecek uygunlukta olan hastalarda portatif uyku monitörizasyonu şeklinde de yapılabilir. Portatif uyku monitörizasyonunda kullanılacak monitörler; hava akımı, solunum eforu ve kan oksijen satürasyonunu ölçebilecek özelliklere sahip olmalıdır. Uyku laboratuvarı ortamında gerçekleştirilen gözetimli polisomnografide ise; bunlara ilave olarak, daha önce bahsettiğimiz uyku parametreleri de değerlendirilmektedir.

Yüksek klinik şüpheli hastalarda, portatif uyku testinin negatif çıkması halinde, laboratuvar ortamında testin tekrarı önerilmektedir. Aynı şekilde yüksek klinik şüphe taşıyan hastalarda, ilk gece standart PSG ile tanı konamazsa, ikinci gece PSG önerilmektedir [97].

2.6. Tedavi

OUA, tedavide multidisipliner yaklaşım gerektiren çok boyutlu bir tablodur. CPAP tedavisi, oral apareyler gibi medikal tedavi yöntemleri ve cerrahi prosedürler; hastalığın tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte OUA tedavisinde; egzersiz, kilo kaybı, sigara ve alkolü bırakma, supin pozisyonda uyumaktan kaçınmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri hastalığın kontrolünde diğer tedavi prosedürleri ile birlikte önerilmektedir [98].

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi, hafif, orta ve şiddetli OUA için uygulanabilen standart bir tedavi yöntemidir ve tanı alan tüm hastalara bir seçenek olarak mutlaka önerilmelidir. PAP tedavisi aynı zamanda; hastaların gündüz uykululuk halini iyileştirmek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve OUAS' lı hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmek için yardımcı bir tedavi olarak da kullanılabilmektedir [99].

2.7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon; doku yıkımı, aktif inflamasyon ve vücudun onarım çabalarının uzun bir süre boyunca (haftalar, aylar, hatta yıllar) eş zamanlı olarak devam ettiği bir süreç olarak tanımlanır. Bu durum, akut inflamasyonu takiben ortaya çıkabileceği gibi, inflamatuvar yanıtın başlangıçtan itibaren kronik olması da

mümkündür. Kronik inflamasyonun temel bileşenleri arasında, mononükleer hücre infiltrasyonu (makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri), patojen ajanlar veya inflamatuvar hücrelerin tetiklediği doku yıkımı, yara iyileşmesi ve doku onarımı süreçlerinde yer alan küçük damarların proliferasyonu (anjiogenez) ve fibrozis yer alır. Bu süreç, hasarlı dokunun yerini bağ dokusunun almasıyla sonuçlanır. Akut inflamasyon sırasında çeşitli mediatörler tarafından uyarılan makrofajlar, fagositoz kapasitelerini artırır ve bu süreç kontrol edilmezse, kronik inflamasyonun karakteristik özellikleri olan doku yıkımı, anjiogenez ve fibrozise yol açabilen biyolojik olarak aktif maddeler üretirler. Bu aktif maddeler arasında asit ve nötral proteazlar, kompleman komponentleri, reaktif oksijen türleri ve sitokinler bulunur [100].

Obstrüktif uyku apnesi sırasında meydana gelen, birbirini izleyen apne ve solunumun geri kazanılması döngülerinin moleküler düzeydeki iskemi-reperfüzyon döngüsü ile benzerlik gösterdiğinin anlaşılması, dünya genelindeki birçok klinikte OUA ve intermittan hipoksi kavramları üzerine yoğun çalışmaların yapılmasına yol açmıştır [101]. OUA hastalarında noktürnal üst hava yolu kollapsı ve bunun sonucunda ortaya çıkan kronik aralıklı hipoksi; tekrarlayan hipoksi - reoksijenasyon döngülerine, sistemik oksidatif stresin artmasına ve sitokinler, kompleman komponentleri gibi sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin artmasına yol açmaktadır [102]. OUA'yı kardiyovasküler bozukluklara bağlayan mekanizmalar tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen, intermittan hipoksi sonucunda oluşan serbest oksijen radikalleri ve proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu endotel disfonksiyonu öne sürülen mekanizmalardan biridir. Bu nedenle farklı yazarlar, OUA hastalarında iskemik kalp krizini ve diğer kardiyovasküler hastalıkları artırabilecek koşulların arkasında da kronik inflamasyon ve oksidatif stresin yattığını öne sürdüler [103]. İntermittan hipoksi sonucunda Nuclear factor-kappa B (NF-KB) ve Hypoxia Inducible Factor-1-alpha (HIF-1α) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktive olduğu, bu aktivasyonun inflamasyon kaskadını başlatarak çeşitli sitokinler ve adezyon moleküllerini harekete geçirdiği ve bu durumun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur [104]. Literatürde OUA olan hastalarda oksidatif stres üzerine sayısız çalışma olmasına rağmen, sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak da bilinen OUA' da inflamatuvar mediatörlerin rolünü az sayıda yazar analiz etmiştir. Oksidatif streç biyobelirteçleri arasında bilimsel çalışmalarda en çok analiz edilenler

CRP , IL-6 ve TNF- α'dır [105]**.**Tekrarlayan hipoksi nedeniyle lipojenik yolakların da aktive olarak ateroskleroz sürecine dahil olduğu ve bu durumun tedavi edilmemesi durumunda majör kardiyovasküler problemlerle sonuçlanacağı belirtilmektedir [106].

Obstrüktif uyku apnesi etyopatogenezinde önemli bir rol oynayan ve birçok moleküler reaksiyon zinciri ile ilişkili olarak pek çok sistem üzerinde doğrudan etkisi bulunan kronik inflamasyon ve intermittan hipoksi, popülerliği giderek artan, heyecan verici bir araştırma konusu haline gelmiştir. Mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, OUA tedavisinde hedefe yönelik etkili farmakolojik ajanların geliştirileceği konusunda bir fikir birliği mevcuttur. Son yıllarda, kronik inflamasyonu değerlendirmek amacıyla kullanılan IL-6, IL-8, TNF-α gibi moleküllerin, kronik inflamasyonu göstermede değerli belirteçler olduğu yaygın bir şekilde kabul edilmiş olup, bu moleküllerin ölçümü ve analizi birçok çalışmanın odağında yer almıştır [102, 107].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, uykuda solunum bozukluğu şikâyeti olan,18-65 yaş aralığında, 42 kadın,48 erkek toplam 90 hasta dahil edildi. Tüm hastalara, çalışma yazılı ve sözlü olarak tüm avantajları ve dezavantajları ile birlikte anlatıldıktan sonra bilgilendirilmiş onamları alındı.

Yaşı 18'den küçük veya 65'den büyük, bilinen sendromik hastalık ve kraniyofasiyal anomalisi olanlar, nöromiyopatik hastalığı olanlar, otoimmün-romatolojik hastalığı olanlar, ilaç-madde bağımlılığı olanlar, seksüel hormon tedavisi alanlar, oral kavitede malignite ve aktif enflamatuvar hastalığı olanlar, santral uyku apnesi bulunanlar, nörolojik uyku problemi olanlar, bilgilendirilmiş onamları olmayanlar, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayanlar ,mental retardasyonu olan ve psikiyatrik ilaç kullanmakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Polisomnografi

Hastalara Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda, EEG, EOG, EKG, submental ve sağ anterior tibial EMG, burun ve ağız hava akışı ölçümü, oksimetri, piezoelektrik bantlarla göğüs ve karın solunumu ölçümü ve hasta pozisyonu (sağ, sol, yüzüstü ve sırtüstü) gibi standart parametreleri içeren bir gecelik PSG çalışması uygulandı. Kayıtlar REM Logic® programı ile analiz edildi. Hastalar, test süresince deneyimli bir uyku teknisyeni tarafından gözlem altında tutuldu. American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2013 kriterlerine göre apne, hipopne, oksijen desatürasyonu gibi skorlamalar yapıldı. Çalışma kapsamında apne-hipopne indeksi (AHİ), ortalama apne süresi (sn), maksimum apne süresi (sn), ortalama O_2 satürasyonu, minimum O_2 satürasyonu, O_2 satürasyonunun %90'ın altında kaldığı toplam süre (dk) ve O_2 desatürasyon indeksi (ODİ) gibi parametreler değerlendirildi.

3.3. Hasta Popülasyonunun Alt Grupları ve Analizi

Hastalar, polisomnografide elde edilen apne-hipopne indeksine göre 4 gruba ayrıldı:

Grup I: AHİ <5 (normal) kontrol grubu (n=23)

Grup II: 5≤ AHİ ≤15 hafif OUA grubu (n=18)

Grup III: 15<AHİ ≤30 orta OUA grubu (n=14)

Grup IV: AHİ>30 ağır OUA grubu (n=35) olmak üzere belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen ve polisomnografi uygulanmış olan tüm hastalara onam formu imzalatılıp onamları alındıktan sonra, hastalardan tükürük toplama kiti ile tükürük örneği ve 4 ml venöz kan örneği alındı. Alınan tükürük ve kan örneklerinde, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile tükürük ve plazma opiorfin düzeyi kantitatif bir tahlil ile ölçüldü. Hastalardan alınan tükürük ve plazma örneklerinde IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeyleri çalışıldı. Venöz kan örneğinin bir miktarı ile hastalarda nötrofil/lenfosit oranı çalışıldı. Hastaların yaş, komorbid hastalıkları, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, boyun çevresi ölçümleri, polisomnografi verileri çalışma sürecinde kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Beck Depresyon Skalası formu uygulandı.

3.4. Tükürük Örnekleri

Opiorfin düzeyinin ölçümü amacıyla hasta ve kontrol grubundan tükürük örnekleri tükürük toplama kiti kullanılarak alındı. Tüm katılımcılara, iç içe geçmiş iki tüpten oluşan ve birinin içinde steril rulo pamuk bulunan kit hakkında bilgi verildi. İşleme başlamadan önce katılımcılardan ağızlarını su ile çalkalamaları istendi. Ardından, tüpün kapağı açılarak, içeride bulunan steril rulo pamuğun el ile temas etmeden ağıza yerleştirilmesi ve 1 dakika boyunca ağızda tutulması sağlandı. Daha sonra, pamuk yine el ile temas ettirilmeden, ağız yoluyla tükürük toplama kitindeki hazneye geri koyuldu ve tüpün kapağı kapatıldı. Alınan örnekler, +4 °C'de 4000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrasında, tükürük toplama kitinin alt bölmesinde toplanan tükürük materyali ependorf tüpüne alındı ve analiz gününe kadar -80 °C'de saklandı.

3.5. Plazma Örnekleri

Venöz kan Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı tüplere alındıktan sonra 5 - 10 kez yavaşça alt – üst edildi. Tam kan 3000 RPM'de 15 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Plazma kısmı dikkatlice pipetle alınarak ependorf tüplere aktarıldı. Ayrılmış olan plazma örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

3.6. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Plazma ve tükürük opiorfin, IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün ölçüldü. Plazma ve tükürük opiorfin, IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeyleri ELISA yöntemiyle, ''Human Opiorphin ELISA kit'' (Cat No: E4072Hu, BTLAB, China), Human IL-6 ELISA Kit'' (Cat No: E0090Hu, BTLAB, China), Human IL-8 ELISA Kit'' (Cat No: E0089Hu, BTLAB, China) ve Human TNF-α ELISA Kit'' (Cat No: E0082Hu, BTLAB, China), kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda ölçüldü. Opiorfin, IL-6, IL-8 ve TNF-α kitlerinin ölçüm aralığı sırasıyla 0.05 – 30 ng/ ml, 2 – 600 ng/L, 5 – 1000 ng/L ve 3 – 900 ng/ L arasında idi.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan Opiorfin, IL-6, IL-8 ve TNF-α'ya karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikroplate'lere plazma, tükürük ve seri dilüsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilen standart çözeltileri konuldu.

Örneklerde bulunan opiorfin, IL-6, IL-8 ve TNF-α molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Opiorfin, IL-6, IL-8 ve TNF-α için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara ilave edildi. Tekrar bir yıkama işleminin ardından streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5' – tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki opiorfin, IL-6, IL-8 ve TNF-α endocan konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilavesi yapıldı. Her bir kuyucuğa ait absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Azalan konsantrasyonlarda

hazırlanan standartlar kullanılarak absorbans – konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki IL-6, IL-8 ve TNF-α konsantrasyonu ng/L, opiorfin konsantrasyonu ise ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.7. Çalışma Bütçesi

Hasta popülasyonunu, uyku apnesi şüphesiyle muayene edilip PSG istenen ve bu nedenle hospitalize edilen bireyler oluşturduğu için, standart prosedüre bağlı kalındı ve ek maliyet meydana gelmedi. Kronik inflamasyon parametrelerinin (opiorfin, IL-6, IL-8, TNF-α) tükürük ve plazmada ölçümü için kullanılan kitlerin alımı için gerekli bütçe, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından sağlanmıştır.

3.8. Etik Kurul İzni

Bu çalışma, 26.01.2023 tarihinde toplanan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda B.30.2.ATA.0.01.00/73 sayısı ile onay alınarak gerçekleştirildi. Ayrıca araştırmaya dahil edilen her hastaya çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek onamları alındı.

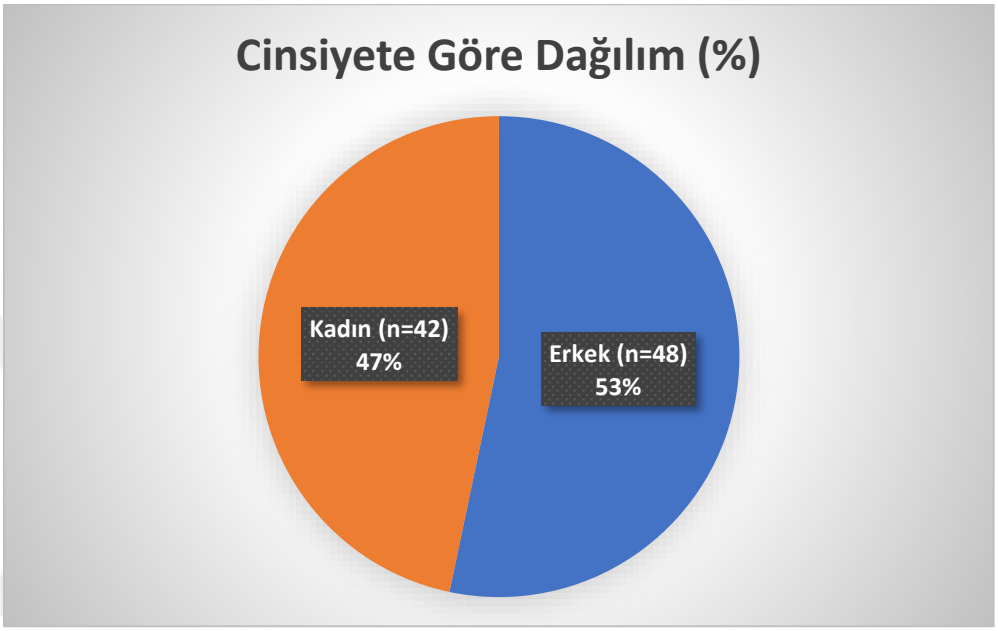
3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar Anova (post hoc bonferoni) ve Bağımsız gruplar T Testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskall Wallis Testi (post hoc Mann Whitney U Testi) ve Mann Whitney U Testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda Spearman Korelasyon Testi yapıldı. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verildi, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-Kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenlerin tanı koymada tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri

altında kalan alanın değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyinin 0.05'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 90 hasta dahil edildi. Hastaların %47'si (n=42) kadın, %53'ü (n=48) erkek idi (Şekil 1).



Şekil 1. Cinsiyete Göre Dağılım

Çalışmada değerlendirilen parametrelerin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Değerlendirilen Parametrelerin Dağılımı

	N	ORT	SS	Medyan	Min	Max
Yaş	90	50.16	14.03	52.5	18	65
Boy	90	168.20	10.14	167.5	148	190
Kilo	90	89.77	19.17	88	48	174
Bel çevresi	90	105.66	18.18	104	63	200
Boyun çevresi	90	41.18	4.55	42	30	60
VKİ	90	31.95	7.37	30.79	18.11	74.35
T. Opiorfin	90	15.03	7.13	18.08	0.69	26.75
P. Opiorfin	90	13.06	6.60	13.9	1.74	22.05
T. IL-6	90	4.88	1.55	4.72	2.4	9.07
P. IL-6	90	4.20	1.30	3.75	2.64	8.28
T. IL-8	90	17.45	2.69	16.89	13.29	25.29
P. IL-8	90	15.48	1.97	14.55	12.97	20.33
T. TNF-α	90	19.38	2.58	18.515	16.11	29.59
P. TNF-α	90	18.50	2.02	17.285	16.01	22.2
AHİ	90	29.45	30.51	17.15	0.3	116.7
Beck Skoru	90	20.22	11.54	16.5	0	43

T: Tükürük, P: Plazma

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan (min - max) olarak verildi.

Hastalar apne- hipopne indeksine göre 4 gruba ayrıldı. Grupların dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Grupların Dağılımı

	n	%
Normal	23	25.6
Hafif	18	20
Orta	14	15.6
Ağır	35	38.9
Total	90	100

Tablo 3'te kontrol grubu ve OUAS grubunun demografik ve fiziksel özelliklerinin kıyaslanması gösterilmiştir.

Tablo 3. Kontrol Grubu ve OUAS Grubunun Demografik ve Fiziksel Özelliklerinin Kıyaslanması

	Grup		n	ORT	SS	Medyan	Min-Max	P
Yaş	1	Normal	23	41.09	13.67	39	20-65	**<0.001**
	2	OUAS	67	53.27	12.84	56.0	18-76	
Boy	1	Normal	23	170.04	10.43	173	152-185	0.315
	2	OUAS	67	167.57	10.04	166	148-190	
Kilo	1	Normal	23	82.74	16.78	82	53-125	**0.041**
	2	OUAS	67	92.18	19.46	90	48-174	
Bel	1	Normal	23	99.17	15.98	99	68-130	0.047
çevresi	2	OUAS	67	107.88	18.46	106	63-200	
Boyun	1	Normal	23	40.30	4.81	42	30-50	0.433
çevresi	2	OUAS	67	41.48	4.45	42	31-60	
VKİ	1	Normal	23	28.71	5.62	27.68	18.79-41.66	**0.006**
	2	OUAS	67	33.06	7.61	31.64	18.11-74.35	

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan (min-max) olarak verildi.

Hasta grupları total olarak değerlendirildiğinde yaş, kilo ve vücut kitle indeksi bakımından kontrol grubu ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttur. Boy, bel çevresi ve boyun çevresi bakımından ise her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur. Hastaların 34'ü (%50.7) kadın, 33'ü (%49.3) erkek idi. Kontrol grubunun ise 8'i (%34.8) kadın, 15'i (%65.2) erkek idi. Her iki grup arasında cinsiyet bakımından anlamlı farklılık yoktu (p= 0.185).

Tablo 4'te hafif, orta ve ağır OUAS grubunun demografik ve fiziksel özelliklerinin kıyaslanması gösterilmiştir.

Tablo 4. Hafif, orta ve ağır OUAS Grubunun Demografik ve Fiziksel Özelliklerinin Kıyaslanması

	Grup		n	ORT	SS	Medyan	Min-Max	P
Yaş	1	Hafif	18	52.17	11.20	52.5	32-68	0.752*
	2	Orta	14	53.36	16.36	58	18-69	
	3	Ağır	35	53.80	12.41	56	26-76	
Boy	1	Hafif	18	165.94	11.77	162	148-187	0.719*
	2	Orta	14	168.57	9.61	167.5	155-187	
	3	Ağır	35	168.00	9.43	167	153-190	
Kilo	1	Hafif	18	83.06	12.47	82.5	62-105	0.016[a]
	2	Orta	14	96.71	20.90	98	48-130	0.031[b]
	3	Ağır	35	95.06	20.72	92	65-174	0.425[c]
Bel	1	Hafif	18	100.50	10.23	102.5	83-115	0.050*
Çevresi	2	Orta	14	111.79	18.74	115	63-138	
	3	Ağır	35	110.11	20.85	106	90-200	
Boyun	1	Hafif	18	40.78	3.32	41	36-46	0.798*
Çevresi	2	Orta	14	41.14	5.49	42	31-51	
	3	Ağır	35	41.97	4.57	42	35-60	
VKİ	1	Hafif	18	30.32	4.38	30.65	20.73-37.08	0.134*
	2	Orta	14	34.17	7.49	35.18	18.11-45.28	
	3	Ağır	35	34.03	8.71	31.64	24.22-74.35	

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan (min-max) olarak verildi.

Hastaları apne-hipopne indeksine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 sınıfa ayırdık. Gruplar arasında yaş, boy, bel çevresi, boyun çevresi ve vücut kitle indeksi bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak hafif dereceli OUAS grubunun kilosu, orta ve ağır dereceli OUAS grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü.

Tablo 5'te kontrol grubu ve OUAS grubunun tükürük ve plazma laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması gösterilmiştir.

Tablo 5. Kontrol Grubu ve OUAS Grubunun Tükürük ve Plazma Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

	Grup		n	ORT	SS	Medyan	Min-max	P
T. IL-6	1	Normal	23	3.82	0.67	3.96	2.84-5.00	<0.001
	2	OUAS	67	5.63	1.60	5.25	2.40-9.07	
P. IL-6	1	Normal	23	3.21	0.75	2.96	2.64-5.92	<0.001
	2	OUAS	67	4.54	1.28	4.83	2.70-8.28	
T. IL-8	1	Normal	23	15.57	1.95	14.94	13.57-21.16	<0.001
	2	OUAS	67	18.72	2.62	18.00	13.29-25.29	
P. IL-8	1	Normal	23	13.79	0.69	13.71	13.04-16.07	<0.001
	2	OUAS	67	16.06	1.93	16.91	12.97-20.33	
T. TNF-α	1	Normal	23	17.51	1.80	16.84	16.11-24.85	<0.001
	2	OUAS	67	20.02	2.49	20.99	16.38-29.59	
P. TNF-α	1	Normal	23	16.85	0.58	16.73	16.01-18.36	<0.001
	2	OUAS	67	19.56	2.02	20.51	16.53-22.20	
T.Opiorfin	1	Normal	23	21.12	0.71	20.78	20.38-22.45	<0.001
	2	OUAS	67	12.94	7.14	13.76	0.69-26.75	
P. Opiorfin	1	Normal	23	19.46	0.30	19.39	19.14-20.22	<0.001
	2	OUAS	67	10.86	6.28	12.03	1.74-22.05	

T: Tükürük, P: Plazma

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan (min-max) olarak verildi.

Hastalar total olarak değerlendirildiğinde plazma ve tükürük IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek iken plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri anlamlı derecede düşük idi.

Tablo 6'da hafif, orta ve ağır OUAS grubunun tükürük ve plazma laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması gösterilmiştir.

Tablo 6. Hafif, orta ve ağır OUAS Grubunun Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

	Grup		n	ORT	SS	Medyan	Min-max	P
T. IL-6	1	Hafif	18	4.15	1.64	3.515	2.40-7.50	0.116[a]
	2	Orta	14	4.68	1.28	4.53	3.16-8.27	<0.001[b,c]
	3	Ağır	35	6.03	1.26	5.64	4.33-9.07	
P. IL-6	1	Hafif	18	3.59	1.28	3.1	2.70-8.28	0.099[a]
	2	Orta	14	3.62	0.59	3.515	3.11-5.53	<0.001[b,c]
	3	Ağır	35	5.40	0.81	5.13	4.71-8.20	
T. IL-8	1	Hafif	18	16.32	2.69	15.39	13.29-21.68	0.116[a]
	2	Orta	14	16.70	1.67	16.295	15.58-22.14	<0.001[b,c]
	3	Ağır	35	19.55	1.99	19.01	17.05-25.29	
P. IL-8	1	Hafif	18	14.16	1.14	13.88	12.97-17.34	0.084[a]
	2	Orta	14	14.36	0.38	14.38	13.68-15.00	<0.001[b,c]
	3	Ağır	35	17.72	0.78	17.46	16.57-20.33	
T. TNF- α	1	Hafif	18	17.85	1.49	17.3	16.38-21.38	0.125[a]
	2	Orta	14	18.10	1.66	17.75	16.61-23.64	<0.001[b,c]
	3	Ağır	35	21.91	1.50	21.47	20.73-29.59	
P. TNF-α	1	Hafif	18	16.95	0.31	16.92	16.53-17.68	0.168[a]
	2	Orta	14	17.09	0.34	17.065	16.62-17.72	<0.001[b,c]
	3	Ağır	35	20.95	0.45	20.83	20.20-22.20	
T.Opiorfin	1	Hafif	18	20.59	1.62	20.445	17.97-23.78	<0.001[a,b,c]
	2	Orta	14	15.89	3.45	14.315	13.42-25.29	
	3	Ağır	35	7.83	5.62	7.23	0.69-26.75	
P. Opiorfin	1	Hafif	18	19.26	1.29	18.595	17.67-22.05	<0.001[a,b,c]
	2	Orta	14	13.41	1.12	12.965	12.03-16.38	
	3	Ağır	35	5.53	2.48	5.16	1.74-12.78	

a : hafif ve orta arasında, b : hafif ve ağır arasında, c : orta ve ağır arasında

T: Tükürük, P: Plazma

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan (min-max) olarak verildi.

Hastalar AHİ sınıflamasına göre gruplandırıldığında plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri hastalık şiddeti arttıkça anlamlı derecede düşmekte idi. Ağır OSAS grubunda plazma ve tükürük IL-6, IL-8 ve TNF-a düzeyleri; hafif ve orta seyirli OSAS grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek seyretmekte idi. Hafif ve orta düzeyde OSAS grubunun plazma ve tükürük IL-6, IL-8 ve TNF-a düzeyleri ise benzerdi.

Tablo 7'de, BECK depresyon skoruna göre minimal-hafif ve orta-ağır şeklinde gruplandırılan hastaların laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması gösterilmiştir.

Tablo 7. BECK Depresyon Skoruna Göre Minimal-Hafif ve Orta-Ağır Şeklinde Gruplandırılan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

	Grup		n	ORT	SS	Medyan	Min-max	P
T. IL-6	1	Minimal- Hafif	45	4.13	1.36	3.68	2.40-8.27	<0.001
	2	Orta-Ağır	45	5.63	1.37	5.36	3.16-9.07	
P. IL-6	1	Minimal- Hafif	45	3.49	1.08	3.12	2.64-8.28	<0.001
	2	Orta- Ağır	45	4.91	1.11	5.07	2.80-8.20	
T. IL-8	1	Minimal- Hafif	45	16.25	2.44	15.44	13.29-22.14	<0.001
	2	Orta Ağır	45	18.63	2.40	18.69	14.18-25.29	
P. IL-8	1	Minimal- Hafif	45	14.08	1.08	13.73	12.97-18.04	<0.001
	2	Orta Ağır	45	16.88	1.62	17.33	13.72-20.33	
T. TNF- α	1	Minimal- Hafif	45	17.97	1.93	17.34	16.11-24.85	<0.001
	2	Orta Ağır	45	20.79	2.37	21.30	16.47-29.59	
P. TNF-α	1	Minimal- Hafif	45	17.04	0.83	16.96	16.01-21.50	<0.001
	2	Orta-Ağır	45	19.96	1.77	20.75	16.46-22.20	
T. Opiorfin	1	Minimal- Hafif	45	20.88	1.88	20.70	15.90-26.75	<0.001
	2	Orta Ağır	45	9.19	5.41	8.24	0.69-22.40	
P. Opiorfin	1	Minimal- Hafif	45	18.69	2.04	19.21	12.78-22.05	<0.001
	2	Orta Ağır	45	7.43	4.37	5.84	1.74-19.45	

T: Tükürük, P: Plazma

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan (min-max) olarak verildi.

Hastalar BECK depresyon skoruna göre minimal-hafif ve orta-ağır şeklinde gruplandırıldığında plazma ve tükürük opiorfin düzeyleri depresyon şiddeti arttıkça anlamlı derecede düşmekte idi. Plazma ve tükürük IL-6, IL-8 ve TNF-A düzeyleri ise depresyon şiddeti arttıkça anlamlı derecede yükselmekte idi.

Tablo 8, kontrol grubu ve OUAS grubunun apne-hipopne indeksi (AHİ) ve BECK depresyon skoru değerlerini içerir.

Tablo 8. Grupların AHİ ve BECK Depresyon Skoru Değerleri

	Grup		n	ORT	SS	Medyan	
AHİ	1	Normal	23	2.53	1.50	2.1	AHİ<5
	2	Hafif	18	9.59	2.08	9.75	5≤AHİ≤15
	3	Orta	14	21.35	5.28	21.25	15<AHİ≤30
	4	Ağır	35	60.60	26.41	54.2	AHİ>30
Beck skoru	1	Minimal	18	10.70	4.31	10	0≤BECK≤9
	2	Hafif	27	10.00	4.72	9.5	10≤BECK≤16
	3	Orta	21	18.71	5.65	19.5	17≤BECK≤29
	4	Ağır	24	32.34	6.65	31	30≤BECK≤63

Değerler ortalama ± standart sapma ve medyan olarak verildi.

Detaylar aşağıda özetlenmiştir:

AHİ (Apne-Hipopne İndeksi), Grup 1 (Normal): 2,53 ± 1,50 (2,1) ile en düşük ortalama AHİ' ye sahiptir. Grup 2 (Hafif): 9,59 ± 2,08 (9,75), Grup 3 (Orta): 21,35 ± 5,28 (21,25), Grup 4 (Ağır): 60,60 ± 26,41 (54,2) ile en yüksek ortalama AHİ değerine sahiptir.

Beck Skoru (Depresyon Ölçeği), Grup 1 (Normal): 10,70 ± 4,31 (10), Grup 2 (Hafif): 10,00 ± 4,72 (9,5), Grup 3 (Orta): 18,71 ± 5,65 (19,5), Grup 4 (Ağır): 32,34 ± 6,65 (31) ile en yüksek ortalama Beck skoruna sahiptir.

Tablo 9'da yer alan korelasyon analizi değerlendirilen parametrelerin, apne-hipopne indeksi (AHİ) ve BECK depresyon skoru ile korelasyonlarını ortaya koymaktadır.

Tablo 9. Değerlendirilen Parametrelerin AHİ ve BECK Depresyon Skoru ile Korelasyonları

		AHİ	BECK Skoru
Beck skoru	r	0.773	1
	p	0.001	.
Yaş	r	0.296	0.208
	p	0.005	0.049
Boy	r	-0.015	0.016
	p	0.887	0.88
Kilo	r	0.325	0.243
	p	0.002	0.021
Bel çevresi	r	0.260	0.211
	p	0.013	0.046
Boyun ç.	r	0.151	0.03
	p	0.154	0.776
VKİ	r	0.317	0.18
	p	0.002	0.09
T. IL-6	r	0.656	0.554
	p	0.001	0.001
P. IL-6	r	0.750	0.580
	p	0.001	0.001
T. IL-8	r	0.651	0.437
	p	0.001	0.001
P.IL-8	r	0.813	0.714
	p	0.001	0.001
T. TNF-α	r	0.725	0.575
	p	0.001	0.001
P. TNF-α	r	0.770	0.646
	p	0.001	0.001
N/L	r	0.366	0.311
	p	0.001	0.003
T. OPİORFİN	r	-0.755	0.910
	p	0.001	0.001
P. OPİORFİN	r	-0.857	-0.857
	p	0.001	0.001

T: Tükürük, P: Plazma, r: korelasyon katsayısı

Spearmen korelasyon testi

Detaylar aşağıda özetlenmiştir:

AHİ ve Beck Skoru İlişkisi

AHİ ile Beck Skoru arasında yüksek ve pozitif bir korelasyon bulundu (r = 0.773; p = 0.001). Bu, AHİ değerleri arttıkça Beck depresyon skoru değerlerinin de arttığını göstermektedir, yani uyku apnesinin şiddeti ile depresyon belirtileri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.

Diğer Değişkenlerle AHİ ve Beck Skoru İlişkisi:

Yaş ve AHİ arasında düşük derecede pozitif bir korelasyon bulundu (r = 0.296; p = 0.005). Ayrıca Beck skoru ile de düşük pozitif bir ilişki vardı (r = 0.208; p = 0.049).

Kilo ve AHİ (r = 0.325; p = 0.002) ile Beck skoru (r = 0.243; p = 0.021) arasında da pozitif korelasyonlar gözlemlendi.

Bel çevresi, AHİ ile orta derecede pozitif bir ilişki gösterdi (r = 0.260; p = 0.013). Ayrıca bel çevresi, Beck skoru ile de düşük pozitif bir ilişki gösterdi (r = 0.211; p = 0.046).

İnflamatuar Belirteçler ve AHİ/Beck Skoru İlişkisi

P. IL-6, AHİ ile çok yüksek pozitif bir korelasyon gösterdi (r = 0.750; p = 0.001). Ayrıca P.IL-6, Beck skoru ile de yüksek pozitif bir korelasyon gösterdi (r = 0.580; p = 0.001).

T. IL-6 ve AHİ arasında yüksek pozitif bir korelasyon bulundu (r = 0.656; p = 0.001). Ayrıca T.IL-6, Beck skoru ile de yüksek pozitif bir korelasyon gösterdi (r = 0.554; p = 0.001).

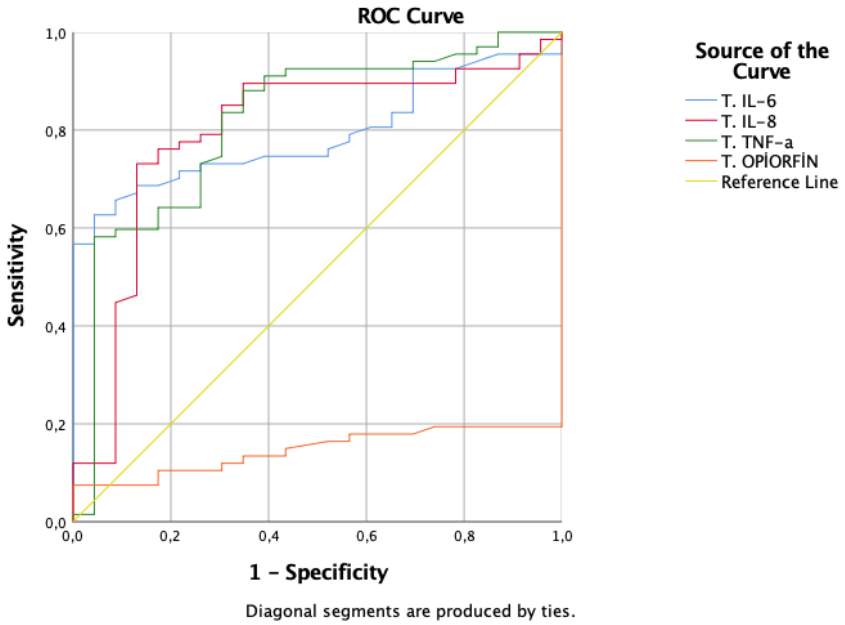
P. IL-8, AHİ ile çok yüksek pozitif bir ilişki sergiledi (r = 0.813; p = 0.001). Ayrıca P.IL-8, Beck skoru ile de yüksek pozitif bir ilişki gösterdi (r = 0.714; p = 0.001).

T.TNF-α, AHİ ile çok yüksek pozitif bir ilişki sergiledi (r = 0.725; p = 0.001). Ayrıca T.TNF-α, Beck skoru ile de yüksek pozitif bir ilişki gösterdi (r = 0.575; p= 0.001).

P. TNF-α, AHİ ile çok yüksek pozitif bir ilişki sergiledi (r = 0.770; p= 0.001). Ayrıca P.TNF-α, Beck Skoru ile de yüksek pozitif bir ilişki gösterdi (r = 0.646, p = 0.001).

Opiorfin (T. ve P.), AHİ ve Beck skoru ile yüksek negatif korelasyonlar gösterdi. T. Opiorfin, AHİ ile -0.755 (p = 0.001) ve Beck skoru ile -0.910 (p = 0.001); P. Opiorfin ise her iki skor ile -0.857 (p = 0.001) olarak korele edildi. Bu, opiorfin seviyelerinin yükselmesiyle hem AHİ'nin hem de Beck skorunun düşme eğilimi gösterdiğini belirtir.

Tükürükte bulunan biyobelirteçlerin ROC analizi Şekil 2 ve Tablo 10'da sunulmuştur.



Şekil 2. Tükürükte Bulunan Biyobelirteçlerin ROC Eğrisi Grafiği

Tablo 10. Tükürükte Bulunan Biyobelirteçlerin ROC Analizi

	AUC	Cut off	%95 CI	Sensitivity	Specificity	p
T. IL-6	0.791	4.31	0.701-0.881	73.10%	73.90%	0.001
T. IL-8	0.795	15.93	0.681-0.908	77.60%	78.30%	0.001
T. TNF-α	0.818	17.54	0.713-0.922	73.30%	73.81%	0.001
T. Opiorfin	0.146	20.48	0.068-0.225	19.40%	17.40%	0.001

T: Tükürük

Detaylar aşağıda özetlenmiştir:

1. T. IL-6: T. IL-6 biyobelirteci, tanısal performans değerlendirmeleri için 0.791'lik bir AUC yapısına sahiptir. Bu, oldukça iyi bir tanısal ayrıştırma yeteneğine işaret eder. T. IL-6 için kaydedilen kesme noktası 4.31'dir. %95 güven aralığı (CI) 0.701 ile 0.881 arasında olup, bu değerlerin güvenilirliği oldukça yüksektir. Duyarlılık %73,10, özgüllük ise %73,90'dır. Bu sonuçlar, T. IL-6'nın hem doğru pozitifleri hem de doğru negatifleri tespit etme kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

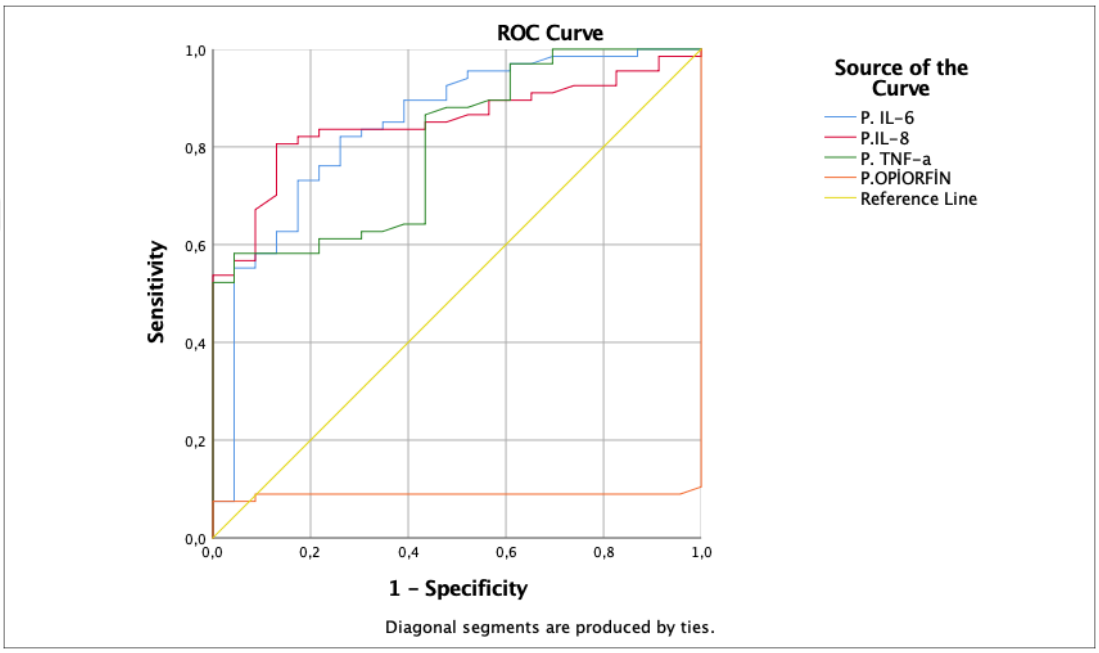
2. T. IL-8: T. IL-8 biyobelirteci, 0.795'lik AUC değeri ile tanısal performans açısından oldukça başarılıdır. Kesim noktası 15,93 olarak belirlendi. %95 güven aralığı 0.681 ile 0.908 arasında olup, bu da geniş bir yayın aralığına işaret eder. Duyarlılık %77,60, özgüllük ise %78,30'dur. Bu oranlar, T. IL-8'in doğru pozitifleri ve negatifleri yüksek bir doğrulukla tespit edebildiğini göstermektedir.

3. T. TNF-α: T. TNF-α biyobelirteci, 0.818'lik AUC değeri ile en yüksek tanısal performansa sahip biyobelirteçtir. Bu yüksek AUC değeri, T. TNF-α'nın çok iyi bir ayırt etme yeteneği olduğunu gösterir. Kesim noktası 17.54'tür. %95 güven aralığı 0.713 ile 0.922 arasında dağılmış ve bu, oldukça dar ve güvenilir bir aralığı temsil eder. Duyarlılık %73,30, özgüllük ise %73,81'dir. Bu değerler, T. TNF-α'nın doğru pozitif ve negatif sonuçların belirlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir.

4. T. Opiorfin: T. Opiorfin biyobelirteci, 0.146'lık AUC değeri ile çok düşük bir tanısal performans göstermektedir. Kesim noktası 20,48 olarak belirlendi. %95 güven aralığı 0.068 ile 0.225 arasında geniş bir aralığa sahiptir. Duyarlılık %19,40, özgüllük ise %17,40 gibi çok düşük oluşumlarda bulunmaktadır. Bu durum, her ne

kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da (p=0.001), T. Opiorfin' in tanısal testlerde etkisiz olduğunu ortaya koymaktadır.

Kanda bulunan biyobelirteçlerin ROC analizi Şekil 3 ve Tablo 11'de sunulmuştur.



Şekil 3. Kanda Bulunan Biyobelirteçlerin ROC Eğrisi Grafiği

Tablo 11. Kanda Bulunan Biyobelirteçlerin ROC Analizi

	AUC	Cut off	%95 CI	Sensitivity	Specificity	p
P. IL-6	0.842	3.395	0.744-0.94	76.10%	78.30%	0.001
P.IL-8	0.849	14.035	0.769-0.928	82.10%	82.60%	0.001
P. TNF-α	0.802	17.155	0.707-0.898	62.70%	65.20%	0.001
P.Opiorfin	0.089	19.145	0.021-0.156	9.00%	4.50%	0.001

P: Plazma

Detaylar aşağıda özetlenmiştir:

1. P. IL-6: P. IL-6 biyobelirteci, 0.842'lik bir AUC değeri ile oldukça yüksek bir tanısal performans sergilemektedir. Bu değer, P. IL-6'nın iyi bir ayırma yeteneğine

sahip olduğunu gösterir. Kesim noktası 3.395 olarak belirlendi. %95 güven aralığı (CI) 0.744 ile 0,94 arasında olup, bu değerlerin güvenilirliği oldukça yüksektir. Duyarlılık %76,10, özgüllük ise %78,30'dur. Bu sonuçlar, P. IL-6'nın hem doğru pozitifleri hem de doğru negatifleri tespit etme kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

2. P. IL-8: P. IL-8 biyobelirteci, 0.849'luk AUC değeri ile tablodaki en yüksek tanısal performansa sahip biyobelirteçtir. Bu yüksek AUC değeri, P. IL-8'in çok iyi bir ayırt etme yeteneğinin olduğunu gösterir. Kesim noktası 14.035 olarak belirlendi. %95 güven aralığı 0.769 ile 0.928 arasında olup, bu geniş aralık biyobelirtecin güvenilir olduğunu göstermektedir. Duyarlılık %82,10, özgüllük ise %82,60'tır. Bu oranlar, P. IL-8'in doğru pozitifleri ve negatifleri yüksek bir doğrulukla tespit edebildiğini ortaya koyuyor.

3. P. TNF-α: P. TNF-α biyobelirteci, 0.802'lik AUC değeri ile iyi bir tanısal performans sergilemektedir. Bu AUC değeri, P. TNF-α'nın makul bir ayırt etme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Kesim noktası 17.155 olarak belirlendi. %95 güven aralığı 0.707 ile 0.898 arasında olup, güvenilir bir performansı ifade eder. Ancak, duyarlılık %62,70, özgüllük ise %65,20 olarak biraz daha düşük oranlardır. Bu değerler, P. TNF-α'nın doğru pozitif ve negatif sonuçları belirlemede yeterli olduğunu fakat diğer biyobelirteçlere kıyasla daha düşük bir doğruluk gösterdiğini ortaya koymaktadır.

4. P. Opiorfin: P. Opiorfin biyobelirteci, 0.089'luk AUC değeri ile çok düşük bir tanısal performans göstermektedir. Kesim noktası 19.145 olarak belirlendi. %95 güven aralığı 0.021 ile 0.156 arasında oldukça geniş ve düşük oranlarda olup, bu da sonuçların güvenilir olmadığını göstermektedir. Duyarlılık %9.00, özgüllük ise %4.50 gibi çok düşük oluşumlar içerir. Bu durum, P. Opiorfin'in tanısal testlerde etkisiz olduğunu net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Tablo 12’de yer alan korelasyon analizi, tükürük ve plazma opiorfin düzeyi ile değerlendirilen parametreler arasındaki korelasyonları ortaya koymaktadır.

Tablo 12. Tükürük ve Plazma Opiorfin Düzeyi ile IL-6, IL-8 ve TNF-α'nın Korelasyonu

		P. Opiorfin	T. Opiorfin
T. IL-6	r	-0.601	-0.470
	p	0.001	0.001
P. IL-6	r	-0.654	-0.559
	p	0.001	0.001
T. IL-8	r	-0.560	-0.478
	p	0.001	0.001
P. IL-8	r	-0.850	-0.744
	p	0.001	0.001
T. TNF-α	r	-0.703	-0.592
	p	0.001	0.001
P. TNF-α	r	-0.888	-0.765
	p	0.001	0.001
P. Opiorfin	r		0.867
	p		0.001

T: Tükürük, P: Plazma

T. Opiorfin ve P. Opiorfin ile IL-6, IL-8 ve TNF-α arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apnesi, uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmaları ile karakterize edilen, yaygın ve ciddi bir uyku bozukluğudur. OUA, hem bireyin yaşam kalitesini düşüren hem de uzun vadede kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, nörolojik bozukluklar gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açan bir hastalıktır [108]. Bu patofizyolojik süreçlerin büyük bir kısmı; hipoksi, inflamasyon ve oksidatif stres gibi faktörlerle ilişkili olarak gelişmektedir [109].

Opiorfin, ağrı ve stresin endojen bir modülatörü olarak bilinen ve tükürük ile plazmada bulunan bir peptittir [110]. Opiorfinin OUA hastalarında kronik inflamasyon, depresyon ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisi hakkında henüz sınırlı bilgi bulunmaktadır. Ancak, bu biyomolekülün stres ve ağrı yönetimindeki potansiyel rolü, OUA'nın neden olduğu sistemik ve nörolojik bozuklukların anlaşılmasında önemli olabilir [111].

Obstrüktif uyku apnesi, inflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif stres belirteçlerinin artışı ile karakterizedir. Özellikle IL-6, TNF-α ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin seviyeleri OUA hastalarında yükselmektedir [111]. Bu inflamatuvar yanıt, OUA'nın şiddeti ile doğrudan ilişkili olup, hastalığın ilerlemesiyle birlikte bu markerların düzeylerinde artış gözlenmektedir [112].

Depresyon ve OUA arasındaki ilişki de oldukça karmaşık ve çok boyutludur. OUA hastalarında depresyon oranlarının yüksek olduğu ve bu durumun yaşam kalitesini ciddi anlamda düşürdüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, OUA ile ilişkili depresyonun, uyku bozukluğunun şiddeti ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [113]. Bu çalışmayla OUA'da; tükürük ve plazma opiorfin düzeyinin kronik inflamasyon parametreleri ve polisomnografide ölçülen çeşitli parametrelerle ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece saptanan opiorfin düzeyinin; kronik inflamasyon, vücut kitle indeksi, yaşam kalitesi ve hastalığın şiddetiyle korele olup olmadığı değerlendirilerek bu testlerin tanıda kullanılabilecek hızlı, pratik, maliyet etkin testler olup olmadığının sorgulanması ve sonuçlarla literatüre katkı sağlaması hedeflenmiştir.

Polisomnografi, OUA tanısı ve şiddetinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, PSG'nin pahalı, zaman alıcı olması ve ileri düzeyde ekipman ve personel gerektirmesi, geniş popülasyonlarda OUA'lı hastaların taranmasında yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, basit, hızlı ve düşük maliyetli alternatif testler geliştirmek için çeşitli araştırmalar yapılmıştır [94].

Epworth Uykululuk Skalası, Berlin Anketi ve STOP-Bang gibi tarama araçlarının OUA tanısında sınırlı bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır; bu testlerin bazılarının sensitivitesi düşükken, diğerleri sadece orta ve yüksek şiddetli apneyi tespit edebilmektedir. Ayrıca, bu testlerin polisomnografi ile yüksek oranda korelasyon göstermediği, dolayısıyla PSG'nin yerini alma konusunda yetersiz kaldıkları anlaşılmıştır. Antropometrik ölçümler ve üst hava yolu muayeneleri de AHİ ile yeterli korelasyon göstermediği için taramada kullanılamamaktadır [114].

Son yıllarda, OUA taramasında hızlı ve ucuz testler geliştirilmesi amacıyla çeşitli moleküller üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Bu kapsamda, kan örneklerinde Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) ve L-selektin düzeylerinin OUA'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu ve bu durumun hipoksiye bağlı inflamasyonun bir göstergesi olabileceği tespit edilmiştir [115,116,117].

Çalışmamızda, Grup 4 hastalarda tükürük IL-6 seviyelerinin diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. IL-6, inflamasyonun önemli bir biyomarkeri olarak kabul edilir ve OUA'nın şiddetiyle bağlantılı olarak artış gösterdiği pek çok çalışmada rapor edilmiştir. Örneğin, Carpagnano ve ark.'nın çalışmasında, OUA hastalarında IL-6 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu artışın OUA'nın şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir [111]. Benzer şekilde, Imani ve ark.'nın yaptığı bir meta-analiz, IL-6 seviyelerinin OUA hastalarında belirgin bir artış gösterdiğini ve bu artışın hastalığın ciddiyetiyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [112]. Tükürükte ölçülen IL-6 seviyeleri, sistemik inflamasyonun bir yansıması olarak değerlendirilmektedir ve literatürde bu konuda yapılan çalışmalar da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Örneğin, Nizam ve ark.'nın çalışmasında, OUA hastalarının tükürük IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre belirgin derecede

yüksek olduğu bulunmuş ve bu bulgunun OUA ile ilişkili inflamatuar süreçlerle uyumlu olduğu ifade edilmiştir [116]. Dolayısıyla, çalışmamızdaki bulgular, mevcut literatürle uyumlu olup, OUA'nın şiddeti arttıkça inflamasyon markerları olan IL-6 seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda, Grup 4 hastalarda plazma IL-6 seviyelerinin diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Imani ve ark.'nın yaptığı bir meta-analiz, plazma ve serum IL-6 seviyelerinin OUA hastalarında belirgin şekilde yüksek olduğunu ve bu artışın hastalığın ciddiyetiyle doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [112]. Benzer şekilde, Bozic ve ark.'nın çalışmasında da, plazma IL-6 seviyelerinin OUA hastalarında arttığı ve bu artışın, hastalığın klinik parametreleri ve polisomnografik göstergeleri ile korele olduğu bulunmuştur [110]. OUA düzeyiyle inflamasyon belirteçlerinin ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada Kuşçu ve ark.'ı, hastalarda AHİ ile ölçülen apne şiddetinin artışıyla plazma IL-6 düzeylerinin artış gösterdiğini, antiinflamatuvar etki yapan IL-10 düzeylerinin ise düşüş gösterdiğini saptamışlardır [118]. Dolayısıyla, çalışmamızda elde edilen bulgular, literatürde yer alan diğer çalışmalarla uyumlu olup, plazma IL-6 seviyelerinin OUA şiddeti arttıkça yükseldiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, Grup 4 hastaların tükürük IL-8 seviyelerinde diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. IL-8, inflamasyon ve immün yanıt süreçlerinde önemli rol oynayan bir sitokindir. OUA gibi kronik inflamatuvar durumlarda IL-8 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Örneğin, Nizam ve ark.' nın çalışmasında, OUA hastalarının tükürük IL-8 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [116]. Bu artış, OUA'nın neden olduğu inflamatuvar süreçlerin bir yansıması olarak değerlendirilmektedir. Benzer şekilde Xiaoyan Li ve ark.'nın yaptığı meta-analiz çalışmasında serum IL-8 konsantrasyonu ile OUA arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. OUA' lı yetişkinlerin ve çocukların, kontrol grubu ile kıyaslandığında serum IL-8 konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, AHI ne kadar yüksek olursa, IL-8 konsantrasyonunun da o kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir [119]**.** Çalışmamızın literatürdeki bulgularla uyumlu olduğu ve IL-8'in ağır OUA vakalarında inflamasyonun önemli bir belirteci olarak değerlendirilebileceği görülmektedir.

Çalışmamızda, Grup 4 hastaların plazma IL-8 seviyelerinin diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Örneğin, Ryan ve ark.'nın çalışmasında, OUA hastalarının plazma IL-8 seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu artışın OUA'nın şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur [109]. Benzer şekilde, Alberti ve ark.'nın çalışması da OUA hastalarında plazma IL-8 düzeylerinin artış gösterdiğini ve bu artışın hastalığın şiddetiyle korele olduğunu bildirmiştir [120]. Çalışmamızın plazma IL-8 seviyeleri açısından literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda, hem tükürük TNF-α hem de plazma TNF-α seviyelerinin Grup 4'te diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği bulunmuştur. TNF-α, güçlü bir proinflamatuvar sitokindir ve inflamasyonla ilişkili birçok hastalıkta düzeylerinin arttığı bilinmektedir. OUA gibi kronik inflamatuvar durumlarda TNF-α seviyelerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, Nizam ve ark.'nın çalışmasında, OUA hastalarının tükürük TNF-α seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur [116]. Benzer şekilde, plazma TNF-α seviyeleri de OUA hastalarında sıkça çalışılan bir parametredir. Ryan ve ark.'nın çalışmasında, plazma TNF-α seviyelerinin OUA hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu artışın hastalığın ciddiyetiyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur [109]. Ayrıca, Alberti ve ark.'nın çalışması da plazma TNF-α seviyelerinin ağır OUA vakalarında belirgin olarak yükseldiğini ve bu durumun, kronik hipoksiye bağlı sistemik inflamasyonun bir yansıması olduğunu göstermiştir [120]. Minoguchi ve ark., serum TNF- α düzeyleri ve monositlerde spontan TNF- α üretiminin orta ve ağır şiddetteki OUA hastalarında, hafif şiddette OUA hastalarına göre arttığını; nazal CPAP tedavisinin bu düzeyleri orta ve ağır şiddette OUA grubunda düşürdüğünü göstermişlerdir [117]. Büşra Sağır ve ark., yaptıkları çalışmada 40 hafif-orta şiddette, 39 şiddetli OUA hastasında koroid kalınlığı ve retina damar yoğunluğunun serum HIF-1α ve TNF-α düzeyi ile ilişkisini araştırmışlar ve bu mediatörlerin serum düzeyinin artmasının; sistemik vasküler hasarın bir göstergesi olan subfoveal koroidal kalınlık, yüzeyel ve derin kapiller pleksus damar yoğunluğu parametrelerinde azalmaya neden olduğunu saptamışlardır. OUA hastalarında vasküler morbiditenin azaltılması için TNF-α ve HIF-1α'yı modüle etmeye yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç

olduğunu belirtmişlerdir [121]. Qingsheng Li ve Xin Zheng'in, OUA ve TNF-α arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri meta-analiz çalışmada; OUA hastalarında dolaşımdaki TNF-α düzeyinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve OUA şiddetindeki artışla birlikte dolaşımdaki TNF-α düzeyinin de kademeli olarak artış gösterdiği saptanmıştır [122]. OUA hastalarında, dolaşımdaki TNF-α düzeyinin umut verici bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. Sante de Santis ve ark.'nın, OUA tanısı bulunan obez ve obez olmayan hastalarda, tedavi sonrası ghrelin, leptin ve proinflamatuvar sitokinlerdeki (IL-6 ve TNF-α) değişiklikleri araştırdığı çalışmasında; tedaviden 6 ay sonra tüm OUA hastalarında leptin, IL-6 ve TNF-α düzeylerinin azaldığı ve ghrelin düzeyinde anlamlı farklılık gözlenmediği tespit edilmiştir [123]. Fa Jin ve ark.'nın, benzer şekilde CPAP tedavisinin inflamatuvar sitokinler ve ateroskleroz üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında; 3 aylık CPAP tedavisi öncesinde ve sonrasında hastaların venöz kan örneğinde IL-18, TNF-α, CRP, intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) ,vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), E-selektin ve P-selektin düzeyleri standart enzime bağlı immunosorbent test kitleri kullanılarak tespit edilmiş ve tedavi öncesi- sonrası farklılıkları karşılaştırmak için intima – medya kalınlığı (IMT), brakiyal – ayak bileği nabız dalga hızı (Ba – PWV), apne- hipopne indeksi (AHİ) ve transkutanöz oksijen satürasyonu (SpO_2) parametreleri kullanılmıştır. Tedavi öncesi verilerle karşılaştırıldığında IL-8, TNF-α, CRP, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve P-selektin ekspresyon seviyelerinde tedaviden sonra anlamlı düşüş gözlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası veriler birlikte ele alındığında OUA' lı hastalarda ateroskleroz sürecinde inflamatuvar faktörlerin rol oynadığı doğrulanmıştır [124]. Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen tükürük ve plazma TNF-α seviyelerinin, literatürde yer alan bulgularla uyumlu olduğu ve OUA'nın şiddeti arttıkça TNF-α seviyelerinde anlamlı bir artış gözlendiği doğrulanmaktadır.

Çalışmamızda Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranının gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur. Literatürde, N/L oranı ile Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA) arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır ve bu bulgularla ilgili bazı çelişkiler mevcuttur. Örneğin, Yenigun ve Karamanlı'nın çalışmasında, ciddi OUA hastalarında N/L oranlarının kontrol grubuna ve hafif OUA hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve Apne-Hipopne İndeksi (AHI) ile N/L oranı

arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur [125]. Benzer şekilde, Oğuzhan ve ark.'ı, N/L oranının ciddi OUA hastalarında hafif ve orta düzeydeki OUA hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir, ancak hafif ve orta düzeydeki OUA hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [126]. Öte yandan, Diken ve ark.'ı, N/L oranının OUA hastalarında hipertansiyon gibi komorbiditelerle ilişkili olduğunu ve özellikle hipertansiyonlu OUA hastalarında daha yüksek olduğunu göstermiştir [127]. Bu bulgular, literatürde N/L oranı ile OUA şiddeti arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçların bulunduğunu ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, çalışmamızdaki N/L oranı sonuçları da literatürdeki bu karmaşıklığa uygun olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda, opiorfin için hem tükürük hem de plazma değerlerinin Grup 4'te diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur. OUA gibi kronik stres ve inflamasyonla ilişkili durumlarda opiorfin düzeyleri üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır, ancak mevcut literatür, opiorfin düzeylerinin kronik stres ve inflamasyon durumlarında azalma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Özellikle, Javelot ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kronik stres altındaki bireylerde plazma opiorfin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir [128]. Bu bulgu, OUA'nın kronik stres ve inflamasyonla ilişkili olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızdaki opiorfin düzeylerinin düşük olmasının literatürle tutarlı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, Grup 1'in en düşük ortalama AHİ'ye sahip olduğu ve gruplar arasında, özellikle Grup 4 ile Grup 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürdeki mevcut çalışmalarla uyum içindedir. Mutlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, OSAS hastalarında inflamasyonun biyokimyasal belirteçlerinin yükseldiği bulunmuştur. Özellikle, kitinaz-3 benzeri protein 1 (YKL-40) seviyelerinin apne-hipopne indeksi ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır [129]. Malhotra ve ark.'ı AHİ'nin obstrüktif uyku apnesi şiddetinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve güvenilir bir ölçüt olduğunu belirtmiştir [130]. Çalışmalar, AHİ değeri arttıkça OUA'nın klinik şiddetinin de arttığını, bu durumun çalışmamızda gözlemlenen Grup 1 ile Grup 4 arasındaki anlamlı farkla uyumlu olduğunu göstermektedir. Zhan ve ark.'ı da AHİ ile OUA şiddeti

arasında güçlü bir ilişki olduğunu bulmuş ve AHİ'nin yükselmesiyle oksijen satürasyonunun düştüğünü ve uyku kalitesinin bozulduğunu göstermişlerdir [131]. Bu bulgular, çalışmamızda AHİ'nin düşük olduğu normal gruptaki bireylerin daha hafif bir uyku bozukluğu yaşadığını ve Grup 4'te yüksek AHİ değerlerine sahip bireylerin OUA'nın daha şiddetli bir formunda olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmaların bulguları, çalışmamızda gözlemlenen Grup 1 ve Grup 4 arasındaki anlamlı farkla örtüşmekte ve AHİ'nin OUA'nın klinik seyri üzerindeki belirleyici rolünü doğrulamaktadır.

Çalışmamızda, Grup 4'ün en yüksek ortalama Beck Depresyon Skoru'na sahip olduğu ve gruplar arasında, özellikle Grup 4 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürde yer alan bazı çalışmalara paralel olarak değerlendirilebilir. Lee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, OUA hastalarında depresyon semptomlarının şiddeti ile OUA'nın ciddiyeti arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada, şiddetli OUA hastalarında depresyon skorlarının daha yüksek olduğu ve bu durumun, özellikle düşük uyku kalitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [132]. Benzer şekilde, Karamanlı ve ark.'nın çalışması da OUA hastalarında Beck Depresyon Ölçeği skorlarının, hastalığın şiddeti arttıkça yükseldiğini göstermektedir. Bu çalışmada, oksijen desatürasyon indeksinin de Beck Depresyon Skoru ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur [133]. Sonuç olarak, çalışmamızda gözlemlenen Beck Depresyon Skoru ile OUA şiddeti arasındaki anlamlı ilişki, literatürdeki bulgularla uyum göstermekte ve OUA'nın psikolojik etkilerinin, özellikle şiddetli vakalarda, depresyonla daha belirgin bir şekilde bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamıza göre; tükürük ve plazma IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeylerinin PSG parametreleriyle anlamlı bir korelasyon gösterdiği ve bu parametrelerin OUA' da kronik inflamasyonun taranmasında ve ortaya konmasında pratik kullanım potansiyelinin olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte; tükürük ve plazma opiorfin düzeyinin, AHİ, BECK skoru ve diğer kronik inflamasyon parametreleri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Parametreler arasındaki bu negatif korelasyon her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da tükürük ve plazma opiorfin düzeyinin tanısal testlerde tek başına etkisiz olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç olarak; tükürük ve plazma opiorfin konsantrasyonlarının ölçümünün, toplumda OUA taramasında ve tanı koymada yeterli olmadığı ancak diğer kronik inflamasyon parametreleriyle birlikte OUA şiddetini değerlendirmede anlamlı olabileceği görülmüştür.

Elde ettiğimiz bu bulgularla literatüre katkı sağlamayı ve tükürük- plazma opiorfin düzeyinin tanısal testlerde tek başına yeterli olmadığını ancak; AHİ, BECK skoru ve diğer kronik inflamasyon parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon sergilediğini ve diğer kronik inflamasyon parametreleriyle birlikte OUA şiddetini değerlendirmede anlamlı bir parametre olabileceğini bildirmeyi amaçladık. Buna karşın tükürük ve plazma IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeyleri; basit horlama hastalarından OUA hastalarının ayrımında, hafif OUA hastalarından orta ve ağır OUA hastalarının ayrımında kendine yer edinebilecek, görece düşük maliyetli, hızlı ve pratik bir test yöntemidir. IL-6, IL-8 ve TNF-α düzeylerinin ölçülmesine yönelik piyasaya sürülen yeni ve daha pratik, düşük maliyetli ticari kitlerin yaygınlaşmasıyla bu parametrelerin düzeylerinin ölçümünün daha da yaygınlaşıp rutin kullanıma girebileceği, çalışma bulgularımızla desteklenmekte ve öngörülmektedir.

5.1. Çalışmanın Limitasyonları

1. Örneklem Büyüklüğü ve Çeşitlilik: Çalışmamızda kullanılan hasta sayısı, sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Özellikle, örneklem büyüklüğü daha büyük bir popülasyonu temsil etmeyebilir ve farklı demografik gruplar (yaş, cinsiyet, ırk) arasında sonuçlar değişebilir. Bu durum, elde edilen bulguların genellenmesini kısıtlayabilir.
2. Kesitsel Tasarım: Çalışmamızın kesitsel (cross-sectional) bir tasarıma sahip olması, neden-sonuç ilişkilerinin belirlenmesini zorlaştırabilir. Bu tür bir tasarım, yalnızca mevcut durumun bir anlık görüntüsünü sunar ve zaman içindeki değişiklikleri veya dinamik süreçleri değerlendiremez.
3. Ölçüm Yöntemleri: Tükürük ve plazma örneklerinde opiorfin ve inflamatuvar belirteçlerin ölçüm yöntemleri, belirli teknik sınırlamalara sahip olabilir. Özellikle, bu biyomarkerların stabilitesi, örneklerin toplama ve saklama koşulları ile etkilenebilir.

4. Psikososyal Faktörlerin Etkisi: Depresyon gibi psikososyal faktörlerin değerlendirilmesinde kullanılan Beck Depresyon Ölçeği, öznel yanıtlar içerdiği için bireylerin kendi bildirimlerine dayanır. Bu da subjektif yanlılıkları beraberinde getirebilir ve depresyonun tam anlamıyla objektif bir ölçümü yapılamayabilir.
5. Potansiyel Confounder'lar: Çalışmamızda OUA'nın şiddeti ve inflamatuvar belirteçler gibi değişkenler üzerinde etkili olabilecek potansiyel karıştırıcı faktörler (örneğin, diyabet, hipertansiyon, obezite gibi komorbiditeler) yeterince kontrol edilmemiş olabilir. Bu faktörler, elde edilen sonuçları etkileyebilir ve bu sonuçların OUA'nın kendisinden mi yoksa diğer faktörlerden mi kaynaklandığını belirlemek zorlaşabilir.
6. Uzun Vadeli Takip Eksikliği: Çalışmamızın kesitsel yapısı nedeniyle, uzun vadeli etkiler ve hastalığın ilerleyişi üzerindeki etkiler değerlendirilememiştir. OUA'nın kronik bir hastalık olduğu göz önüne alındığında, uzun vadeli takip çalışmaları, bu hastalığın uzun dönemdeki etkilerini daha iyi anlamak için önemlidir.

6.SONUÇ

Çalışmamızın bulgularından yola çıkarak sonuçlar aşağıdaki maddeler halinde yazılabilir:

1. **Cinsiyet Dağılımı:** Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın %47'si kadın, %53'ü erkek olarak belirlenmiştir.
2. **Yaş:** OUAS grubundaki hastaların yaş ortalaması, normal gruptakilere göre anlamlı derecede daha yüksektir.
3. **Kilo ve Bel Çevresi:** OUAS grubundaki hastaların kilosu, normal gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir. Ancak bel çevresi yönünden gruplar benzerdir.
4. **Apne-Hipopne İndeksi (AHİ):** Normal gruptaki hastalar en düşük AHİ değerine sahipken, ağır OUA grubundaki hastalar en yüksek AHİ değerine sahiptir.
5. **Beck Depresyon Skoru:** Grup 4 (ağır) OUA hastaları, en yüksek ortalama Beck skoruna sahip olup, bu skorlar normal grup da dahil olmak üzere diğer tüm gruplardan anlamlı derecede yüksektir.
6. **Tükürük ve Plazma IL-6 Seviyeleri:** Orta-Ağır grubun tükürük ve plazma IL-6 seviyeleri, minimal-hafif seviyeli gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir, bu da OUA'nın şiddeti ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.
7. **Tükürük ve Plazma IL-8 Seviyeleri:** Orta-Ağır grubun tükürük ve plazma IL-8 seviyeleri, minimal-hafif seviyeli gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir, bu da OUA'nın şiddeti ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.
8. **Tükürük ve Plazma TNF-α Seviyeleri:** Orta-Ağır grubun tükürük ve plazma **TNF-α** seviyeleri, minimal-hafif seviyeli gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir.

9. **Opiorfin Seviyeleri:** Orta-Ağır grubun tükürük ve plazma **opiorfin** seviyeleri, minimal-hafif seviyeli gruplara kıyasla anlamlı derecede daha düşüktür.
10. **Korelasyonlar:**
    - **AHİ ve Beck Skoru:** AHİ ve Beck skoru arasında yüksek ve pozitif bir korelasyon bulunmaktadır, bu da OUA şiddetinin depresyon belirtileri ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.
    - **Opiorfin ile AHİ ve Beck Skoru:** Opiorfin seviyeleri ile AHİ ve Beck skoru arasında yüksek negatif korelasyonlar bulunmuştur, bu da opiorfin seviyelerinin yükselmesiyle OUA şiddeti ve depresyon belirtilerinin azalma eğiliminde olduğunu göstermektedir.
11. **Tükürük Biyomarkerları:** Tükürük IL-6, IL-8 ve TNF-α, OUA tanısında etkili biyomarkerlar olarak değerlendirilmiş, ancak opiorfin tanısal açıdan düşük bir performans göstermiştir.

Bu çalışmada, Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA) hastalarında opiorfin düzeylerinin, kronik inflamasyon belirteçleri, Apne-Hipopne İndeksi (AHİ) ve Beck Depresyon Skoru ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen veriler, opiorfin düzeylerinin OUA'nın şiddeti ve depresyon belirtileri ile ters bir ilişki gösterdiğini, ayrıca IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuar belirteçlerin OUA'nın patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, opiorfinin OUA'nın değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmekte olup, gelecekte bu alanda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Malik, J.A., S.R. Masoodi, and S. Shoib, *Obstructive sleep apnea in Type 2 diabetes and impact of continuous positive airway pressure therapy on glycemic control.* Indian J Endocrinol Metab, 2017. **21**(1): p. 106-112.

2. Franklin, K.A. and E. Lindberg, *Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea.* J Thorac Dis, 2015. **7**(8): p. 1311-22.

3. Ziegler, M.G., et al., *Sleep apnea, norepinephrine-release rate, and daytime hypertension.* Sleep, 1997. **20**(3): p. 224-31.

4. Ohayon, M.M., *The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(10): p. 1195-200; quiz, 1274-6.

5. Seneviratne, U. and K. Puvanendran, *Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors.* Sleep medicine, 2004. **5**(4): p. 339-343.

6. Senaratna, C.V., et al., *Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review.* Sleep Med Rev, 2017. **34**: p. 70-81.

7. Ramachandran, S.K. and L.A. Josephs, *A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea.* Anesthesiology, 2009. **110**(4): p. 928-39.

8. Flemons, W.W., et al., *Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society.* Chest, 2003. **124**(4): p. 1543-79.

9. Sateia, M.J., *International classification of sleep disorders.* Chest, 2014. **146**(5): p. 1387-1394.

10. Lavie, P., *Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome.* Sleep Med Rev, 2008. **12**(1): p. 5-17.

11. AlGhanim, N., et al., *The economic impact of obstructive sleep apnea.* Lung, 2008. **186**(1): p. 7-12.

12. Redline, S., et al., *The familial aggregation of obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(3 Pt 1): p. 682-7.

13. Mukherjee, S., R. Saxena, and L.J. Palmer, *The genetics of obstructive sleep apnoea.* Respirology, 2018. **23**(1): p. 18-27.

14. Ravesloot, M.J., et al., *Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012. **269**(7): p. 1865-71.

15. Fogel, R.B., A. Malhotra, and D.P. White, *Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome.* Thorax, 2004. **59**(2): p. 159-63.

16. Vgontzas, A.N., et al., *Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances.* Int J Obes (Lond), 2008. **32**(5): p. 801-9.

17. Peppard, P.E., et al., *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing.* Jama, 2000. **284**(23): p. 3015-21.

18. Douglas, N.J., *Clinicians' guide to sleep medicine.* (No Title), 2002.

19. Ryan, C.M. and T.D. Bradley, *Pathogenesis of obstructive sleep apnea.* J Appl Physiol (1985), 2005. **99**(6): p. 2440-50.

20. Leech, J.A., et al., *A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome.* Chest, 1988. **94**(5): p. 983-8.

21. Ambrogetti, A., L.G. Olson, and N.A. Saunders, *Differences in the symptoms of men and women with obstructive sleep apnoea.* Aust N Z J Med, 1991. **21**(6): p. 863-6.

22. Collop, N.A., D. Adkins, and B.A. Phillips, *Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing.* Clin Chest Med, 2004. **25**(2): p. 257-68.

23. Ip, M.S., et al., *A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences.* Chest, 2004. **125**(1): p. 127-34.

24. Friberg, D., et al., *Abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apnoics and habitual snorers.* Regul Pept, 1997. **71**(1): p. 29-36.

25. Lam, B., et al., *Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea.* Thorax, 2005. **60**(6): p. 504-10.

26. O'Connor, G.T., et al., *Variation in symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: the Sleep Heart Health Study.* Sleep, 2003. **26**(1): p. 74-9.

27. Malhotra, A., et al., *Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse.* The American journal of medicine, 2006. **119**(1): p. 72. e9-72. e14.

28. Gottlieb, D.J., et al., *Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study.* Circulation, 2010. **122**(4): p. 352-60.

29. Bixler, E.O., et al., *Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 144-8.

30. Lavie, P. and L. Lavie, *Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea.* J Sleep Res, 2009. **18**(4): p. 397-403.

31. Lee, W., et al., *Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective.* Expert Rev Respir Med, 2008. **2**(3): p. 349-364.

32. Gooneratne, N.S., et al., *Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults.* Sleep, 2011. **34**(4): p. 435-42.

33. Grunstein, R.R., K.Y. Ho, and C.E. Sullivan, *Sleep apnea in acromegaly.* Ann Intern Med, 1991. **115**(7): p. 527-32.

34. Lin, C.C., K.W. Tsan, and P.J. Chen, *The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism.* Chest, 1992. **102**(6): p. 1663-7.

35. Fogel, R.B., et al., *Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(3): p. 1175-80.

36. Wetter, D.W., et al., *Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing.* Arch Intern Med, 1994. **154**(19): p. 2219-24.

37. Bonora, M., et al., *Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats.* Am Rev Respir Dis, 1984. **130**(2): p. 156-61.

38. Wilhoit, S.C. and P.M. Suratt, *Effect of nasal obstruction on upper airway muscle activation in normal subjects.* Chest, 1987. **92**(6): p. 1053-5.

39. Issa, F.G. and C.E. Sullivan, *Alcohol, snoring and sleep apnea.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1982. **45**(4): p. 353-9.

40. Peppard, P.E., et al., *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension.* N Engl J Med, 2000. **342**(19): p. 1378-84.

41. Eckert, D.J. and A. Malhotra, *Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea.* Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**(2): p. 144-53.

42. Aktas, O., et al., *The role of drug-induced sleep endoscopy in surgical planning for obstructive sleep apnea syndrome.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015. **272**(8): p. 2039-43.

43. Vanderveken, O.M., et al., *Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea.* J Clin Sleep Med, 2013. **9**(5): p. 433-8.

44. Schwab, R.J., et al., *Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(5 Pt 1): p. 1673-89.

45. Mezzanotte, W.S., D.J. Tangel, and D.P. White, *Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism).* J Clin Invest, 1992. **89**(5): p. 1571-9.

46. Trinder, J., et al., *Respiratory instability during sleep onset.* J Appl Physiol (1985), 1992. **73**(6): p. 2462-9.

47. Basner, R.C., et al., *Phasic electromyographic activity of the genioglossus increases in normals during slow-wave sleep.* Respir Physiol, 1991. **83**(2): p. 189-200.

48. Smith, P.L., et al., *Electrical stimulation of upper airway musculature.* Sleep, 1996. **19**(10 Suppl): p. S284-7.

49. Randerath, W.J., et al., *Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea.* Sleep, 2004. **27**(2): p. 254-9.

50. Phillipson, E.A. and C.E. Sullivan, *Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli.* Am Rev Respir Dis, 1978. **118**(5): p. 807-9.

51. Nigro, C.A. and E.E. Rhodius, *Variation in the duration of arousal in obstructive sleep apnea.* Med Sci Monit, 2005. **11**(4): p. Cr188-92.

52. Younes, M., *Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(5): p. 623-33.

53. Jordan, A.S., et al., *Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans.* Thorax, 2007. **62**(10): p. 861-7.

54. Hudgel, D.W. and T. Harasick, *Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea.* J Appl Physiol (1985), 1990. **69**(2): p. 443-50.

55. Younes, M., et al., *Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(5): p. 1181-90.

56. Khoo, M.C., et al., *Factors inducing periodic breathing in humans: a general model.* J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1982. **53**(3): p. 644-59.

57. Phillipson, E.A., *Control of breathing during sleep.* Am Rev Respir Dis, 1978. **118**(5): p. 909-39.

58. Cherniack, N.S., *Sleep apnea and its causes.* J Clin Invest, 1984. **73**(6): p. 1501-6.

59. Hoffstein, V., N. Zamel, and E.A. Phillipson, *Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea.* Am Rev Respir Dis, 1984. **130**(2): p. 175-8.

60. Kairaitis, K., et al., *Tracheal traction effects on upper airway patency in rabbits: the role of tissue pressure.* Sleep, 2007. **30**(2): p. 179-86.

61. Somers, V.K., et al., *Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans.* J Appl Physiol (1985), 1989. **67**(5): p. 2101-6.

62. Somers, V.K., A.L. Mark, and F.M. Abboud, *Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects.* Hypertension, 1988. **11**(6 Pt 2): p. 608-12.

63. Somers, V.K., A.L. Mark, and F.M. Abboud, *Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia--implications for sleep apnea.* Clin Exp Hypertens A, 1988. **10 Suppl 1**: p. 413-22.

64. Guilleminault, C., et al., *Obstructive sleep apnea and cardiac index.* Chest, 1986. **89**(3): p. 331-4.

65. Katzenberg, C., et al., *Effects of changes in airway pressure on the left ventricle and left atrium of dogs.* Cardiovasc Res, 1986. **20**(11): p. 853-62.

66. Bradley, T.D. and J.S. Floras, *Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences.* Lancet, 2009. **373**(9657): p. 82-93.

67. Shamsuzzaman, A.S., B.J. Gersh, and V.K. Somers, *Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease.* Jama, 2003. **290**(14): p. 1906-14.

68. Peker, Y., et al., *Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(2): p. 159-65.

69. Marin, J.M., et al., *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study.* Lancet, 2005. **365**(9464): p. 1046-53.

70. Gami, A.S., et al., *Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea.* N Engl J Med, 2005. **352**(12): p. 1206-14.

71. Botros, N., et al., *Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes.* Am J Med, 2009. **122**(12): p. 1122-7.

72. Wang, X., et al., *Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies.* Respirology, 2013. **18**(1): p. 140-6.

73. Musso, G., et al., *Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis.* Obes Rev, 2013. **14**(5): p. 417-31.

74. Drager, L.F., et al., *Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(7): p. 569-76.

75. Yaggi, H.K., et al., *Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death.* N Engl J Med, 2005. **353**(19): p. 2034-41.

76. Wang, X., et al., *Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies.* Int J Cardiol, 2013. **169**(3): p. 207-14.

77. Johnson, K.G. and D.C. Johnson, *Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis.* J Clin Sleep Med, 2010. **6**(2): p. 131-7.

78. Beelke, M., et al., *Obstructive sleep apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramen ovale.* Sleep, 2002. **25**(8): p. 856-62.

79. Gupta, M.A. and F.C. Simpson, *Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review.* J Clin Sleep Med, 2015. **11**(2): p. 165-75.

80. Gupta, M.A., *Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder.* Int Rev Psychiatry, 2013. **25**(1): p. 86-99.

81. Vasu, T.S., R. Grewal, and K. Doghramji, *Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature.* J Clin Sleep Med, 2012. **8**(2): p. 199-207.

82. Kaw, R., et al., *Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome.* Br J Anaesth, 2012. **109**(6): p. 897-906.

83. Chung, S.A., H. Yuan, and F. Chung, *A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists.* Anesth Analg, 2008. **107**(5): p. 1543-63.

84. Tregear, S., et al., *Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis.* Sleep, 2010. **33**(10): p. 1373-80.

85. Sassani, A., et al., *Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome.* Sleep, 2004. **27**(3): p. 453-8.

86. Moyer, C.A., et al., *Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature.* Sleep Med, 2001. **2**(6): p. 477-91.

87. Balachandran, J.S. and S.R. Patel, *In the clinic. Obstructive sleep apnea.* Ann Intern Med, 2014. **161**(9): p. ITC1-15; quiz ITC16.

88. Strohl, K.P., et al., *An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(11): p. 1259-66.

89. Chung, F., et al., *High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea.* Br J Anaesth, 2012. **108**(5): p. 768-75.

90. Netzer, N.C., et al., *Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome.* Ann Intern Med, 1999. **131**(7): p. 485-91.

91. Neelapu, B.C., et al., *Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies.* Sleep Med Rev, 2017. **31**: p. 79-90.

92. Carrasco-Llatas, M., et al., *Drug-Induced Sleep Endoscopy: Technique, Indications, Tips and Pitfalls.* Healthcare (Basel), 2019. **7**(3).

93. Partinen, M., et al., *Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms. The role of anatomic upper airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep.* Chest, 1988. **93**(6): p. 1199-205.

94. Kapur, V.K., et al., *Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline.* Journal of clinical sleep medicine, 2017. **13**(3): p. 479-504.

95. Berry, R.B., *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. version 2.1.* Darien Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

96. Kushida, C.A., et al., *Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005.* Sleep, 2005. **28**(4): p. 499-523.

97. Yosunkaya, Ş., *Tanımlar ve Endikasyonlar*. 2013, Solunum.

98. Lv, R., et al., *Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome.* Signal transduction and targeted therapy, 2023. **8**(1): p. 218.

99. Avlonitou, E., et al., *Adherence to CPAP therapy improves quality of life and reduces symptoms among obstructive sleep apnea syndrome patients.* Sleep and Breathing, 2012. **16**: p. 563-569.

100. Kumar, V., A. Abbas, and J. Aster, *Robbins Temel Patoloji (Çev. Ed: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U).* Nobel Tip Kitabevleri, İstanbul, 2013: p. 29-73.

101. Lavie, L., *Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia–revisited–the bad ugly and good: implications to the heart and brain.* Sleep medicine reviews, 2015. **20**: p. 27-45.

102. Kheirandish-Gozal, L. and D. Gozal, *Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines.* International journal of molecular sciences, 2019. **20**(3): p. 459.

103. Wang, F., et al., *Association between upper-airway surgery and ameliorative risk markers of endothelial function in obstructive sleep apnea.* Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 20157.

104. Semenza, G.L. and N.R. Prabhakar, *HIF-1–dependent respiratory, cardiovascular, and redox responses to chronic intermittent hypoxia.* Antioxidants & redox signaling, 2007. **9**(9): p. 1391-1396.

105. Testelmans, D., et al., *Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events.* Cytokine, 2013. **62**(2): p. 210-216.

106. Lavie, L., *Intermittent hypoxia: the culprit of oxidative stress, vascular inflammation and dyslipidemia in obstructive sleep apnea.* Expert Review of Respiratory Medicine, 2008. **2**(1): p. 75-84.

107. Maniaci, A., et al., *Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients.* Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(2): p. 277.

108. Shamsuzzaman, A.S.M., et al., *Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea.* Circulation: Journal of the American Heart Association, 2002. **105**: p. 2462-2464.

109. Ryan, S., C.T. Taylor, and W.T. McNicholas, *Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome.* Circulation, 2005. **112**: p. 2660-2667.

110. Bozic, J., et al., *Adropin and inflammation biomarker levels in male patients with obstructive sleep apnea: a link with glucose metabolism and sleep parameters.* Journal of Clinical Sleep Medicine, 2018. **14**(7): p. 1109-1118.

111. Carpagnano, G.E., et al., *Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients.* Chest, 2002. **122 4**: p. 1162-7.

112. Imani, M.M., et al., *Evaluation of Serum and Plasma Interleukin-6 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression.* Frontiers in Immunology, 2020. **11**.

113. Akashiba, T., et al., *Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome.* Chest, 2002. **122 3**: p. 861-5.

114. Apnea, O.S., *Obstructive sleep apnea*. 2010, Obstructive_sleep_apnea.

115. Nadeem, R., et al., *Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis.* Journal of Clinical Sleep Medicine, 2013. **9**(10): p. 1003-1012.

116. Nizam, N., et al., *Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease.* Journal of periodontology, 2014. **85 7**: p. e251-8.

117. Minoguchi, K., et al., *Elevated production of tumor necrosis factor-α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome.* Chest, 2004. **126**(5): p. 1473-1479.

118. KUŞCU, O., et al. *Interleukin-6, Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor-α Plasma Levels in Obstructive Sleep Apnea*. in *KBB-Forum: Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 2015.

119. Li, X., et al., *Interleukin-8 concentrations in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis.* Bioengineered, 2021. **12**(2): p. 10650-10665.

120. Alberti, A., et al., *Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study.* Journal of Sleep Research, 2003. **12**.

121. Sagir, B., et al., *Evaluation of Choroidal Thickness and Retinal Vessel Density with Serum HIF-1α and TNF-α Level in Patients with OSAS.* Current Eye Research, 2024: p. 1-8.

122. Li, Q. and X. Zheng, *Tumor necrosis factor alpha is a promising circulating biomarker for the development of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis.* Oncotarget, 2017. **8**(16): p. 27616.

123. De Santis, S., et al., *Changes in ghrelin, leptin and proinflammatory cytokines after therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) patients.* Polish Journal of Otolaryngology, 2015. **69**(2): p. 1-8.

124. Jin, F., et al., *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): p. 6334-6339.

125. Yenigun, A. and H. Karamanlı, *Investigation of the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnoea syndrome.* The Journal of Laryngology & Otology, 2015. **129**: p. 887 - 892.

126. Rauf Oğuzhan, K., et al., *WHITE BLOOD CELL COUNT TO MEAN PLATELET VOLUME RATIO: A NOVEL MARKER FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA.*

127. Diken, Ö., M. Arslan, and H.G. Deniz, *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME.* Bozok Tıp Dergisi, 2018.

128. Javelot, H., et al., *Human opiorphin is a naturally occurring antidepressant acting selectively on enkephalin-dependent δ-opioid pathways.* Journal of Physiology and Pharmacology, 2010. **61**(3): p. 355.

129. Mutlu, L.C., et al., *Serum YKL-40 level is correlated with apnea hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea sindrome.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(18): p. 4161-4166.

130. Malhotra, A., et al., *Metrics of Sleep Apnea Severity: Beyond the AHI.* Sleep, 2021.

131. Zhan, X.-j., et al., *A Retrospective Study to Compare the Use of the Mean Apnea-Hypopnea Duration and the Apnea-Hypopnea Index with Blood Oxygenation and Sleep Patterns in Patients with Obstructive Sleep Apnea Diagnosed by Polysomnography.* Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2018. **24**: p. 1887 - 1893.

132. Lee, W., et al., *The Relation Between Apnea and Depressive Symptoms in Men with Severe Obstructive Sleep Apnea: Mediational Effects of Sleep Quality.* Lung, 2015. **193**: p. 261-267.

133. Karamanlı, H., et al., *Depressive Symptoms in Patients with Obstructive Sleep Apnea.* Turk Thorac J 2016; 17: 109-113.