

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ BULUNAN HASTALARDA
OKSİDATİF STRES DÜZEYİNİN APNE-HİPOPNE İNDEKSİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özden SAVAŞ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ BULUNAN HASTALARDA
OKSİDATİF STRES DÜZEYİNİN APNE-HİPOPNE İNDEKSİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özden SAVAŞ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr.Ahmet Emre SÜSLÜ

ANKARA

2018

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 Başkanı'mız sayın Prof. Dr. Taner Yılmaz olmak üzere tüm hocalarıma derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin planlanmasında, istatistiksel analizinde ve yazılmasında sonsuz katkıları olan tez danışmanım saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Ahmet Emre Süslü'ye bilgisi ve rehberliği için şükranlarımı sunmayı borç bilirim.

Üzerinde çalıştığımız verilerin kaynağı olan örneklerin biyokimyasal analizini yapan ve bunun için gerekli ortamı hazırlayan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. İncilay Lay'a içtenlikle teşekkür eder; numunelerin ölçüm için uygun hale getirilmesinde, saklanmasında, analizinde emekleri olan başta sayın Yasin Kıran olmak üzere tüm laboratuvar biyolog ve personeline katkıları için teşekkür ederim.

Alınan örneklerin ölçümü için kullanılan kitlerin alımında gerekli olan bütçeyi sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, verdikleri destek için teşekkür ederim.

En son fakat en önemli olarak, bugünlere gelmemdeki sonsuz destekleri ve gösterdikleri sevgi ve sabır için sevgili annem Nergül Savaş ve sevgili babam Sabahattin Savaş'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Savaş Ö, Obstrüktif uyku apnesi bulunan hastalarda oksidatif stres düzeyinin apne-hipopne indeksi ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018. Obstrüktif uyku apnesi (OUA), toplumda % 9 ile % 38 arasında oranlarda prevalans gösterdiği saptanan yaygın bir hastalıktır. Halen uyku apnesinin tanısında altın standart, uyku laboratuvarı ortamında yapılan polisomnografidir (PSG). Ancak cihaz gereksinimi, personel ve zaman gerektirmesi, maliyetli olması gibi nedenlerle daha pratik, ucuz ve kolay uygulanabilen testlere gereksinim mevcuttur. Taramada kullanılacak moleküler belirteçlerden oksidatif stresle ilişkili olan 8-izoprostan düzeylerinin PSG’de ölçülen çeşitli parametrelerle ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla basit horlama, gün içerisinde uykulu olma, tanıklı apne gibi nedenlerle OUA şüphesiyle başvuran ya da yönlendirilen ve ek sistemik hastalık öyküsü olmayan 18-65 yaş arası 41 hastaya polisomnografi yapılmış ve ertesi gün alınan idrar örneklerinde 8-izoprostan düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca bu hastaların kan örneği alınabilmesi için yazılı ve sözlü onamı alınan 37’sinde serum malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüştür. Bu düzeylerin apne-hipopne indeksi (AHI), ortalama apne süresi, maksimum apne süresi, ortalama O₂ satürasyonu, minimum O₂ satürasyonu, satürasyon düzeyinin %90’ın altında geçirildiği uyku süresi ve oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) ile ilişkilerine bakılmış ve yapılan analizde 8-izoprostan düzeyinin hiçbir parametreyle istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bununla birlikte, plazma MDA düzeylerinin PSG parametreleriyle korele olduğu ve OUA şiddetini yansıttığı saptanmıştır. Sonuç olarak idrar 8-izoprostan konsantrasyonlarının ölçümünün, toplumda OUA taramasında ve tanı koymada yeterli olmadığı ancak plazma MDA ölçümünün bu konuda rolünün olabileceği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: obstrüktif uyku apnesi, oksidatif stres, polisomnografi, izoprostanlar, malondialdehit

ABSTRACT

Savaş Ö, Assessment of the relationship between the level of oxidative stress and the apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea. Hacettepe University School of Medicine, Department of Otolaryngology, Thesis, Ankara, 2018. Obstructive sleep apnea (OSA) is a disorder with the reported prevalence of between 9 % and 38 % in the community. Polysomnography (PSG), still considered as the golden standard in the diagnosis of OUA, is a cumbersome, time-consuming and expensive test requiring sophisticated equipments, trained and well-educated personnel. There is a need for cheaper, more practical, simpler tests for the screening and diagnosis. As a candidate test to be considered in screening and diagnosis, we evaluated the value of measurement of urinary 8-isoprostane concentrations for this purpose. We sought to analyze the relationship of the urinary concentrations of 8-isoprostane with some polysomnographic parameters. To this end, we recruited 41 patients without any known history of systemic illnesses with complaints of simple snore, daytime sleepiness, apnea witnessed by bedtime partners and being considered or referred with the suspicion of OSA. After full-night PSG study, we collected their urine samples and analyzed for the concentrations of 8-isoprostane. Moreover, blood samples were taken from the 37 out of 41 patients who gave consent for drawing blood and further evaluation. After statistical analysis, we failed to find any correlation between 8-isoprostane concentrations and PSG parameters such as apnea-hypopnea index (AHI), mean apnea duration, maximum apnea duration, mean O₂ saturation, minimum O₂ saturation, duration of sleep time with less than 90 % O₂ saturation and oxygen desaturation index (ODI). However, plasma malondialdehyde (MDA) levels were correlated with these parameters and reflected the severity of OSA. As a result we had found that, urinary 8-isoprostane concentrations had no value in the screening and the diagnosis of OSA in the population, but plasma MDA levels might have a role in this regard.

Keywords: obstructive sleep apnea, oxidative stress, polysomnography, isoprostanes, malondialdehyde

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.2.1. Obezite	4
2.2.2. Yaş	5
2.2.3. Cinsiyet	6
2.2.4. Irk	6
2.2.5. Genetik/Ailesel Yatkınlık	7
2.2.6. Alkol ve Sigara	7
2.2.7. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar	7
2.3. Patofizyoloji	7
2.3.1. Üst Havayolu Anatomisi ve Farinksin Kollapsa Yatkınlığı	8
2.3.2. Üst Havayolu Dilatatör Kas Aktivitesi	9
2.3.3. Uyanma (Arousal)	9
2.3.4. Ventilasyon Kontrolünün Stabilitesi	10
2.3.5. Akciğer Hacmi	10
2.3.6. Diğer Faktörler	10
2.4. Obstrüktif Uyku Apnesinin Sağlık Üzerindeki Majör Etkileri	10
2.4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar	10
2.4.2. Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklar	11
2.4.3. Endokrin ve Metabolik Problemler	12
2.4.4. Perioperatif Dönemdeki Problemler	13

	2.4.5. Trafik Kazaları	13
	2.4.6. Yaşam Kalitesinde Azalma	13
2.5	Tanı	14
	2.5.1. Hikaye	14
	2.5.2. Fiziksel Muayene	14
	2.5.3. Radyoloji	15
	2.5.4. Polisomnografi	15
2.6.	Tedavi	17
	2.6.1. PAP Tedavisi	17
	2.6.2. Oral Apareyler	17
	2.6.3. Cerrahi Yöntemler	18
3.	OKSİDATİF STRES	20
4.	MATERYAL VE METOT	20
4.1.	Hasta Popülasyonu	22
4.2.	Polisomnografi	22
4.3.	İdrar 8-İzoprostan Analizi	23
4.4.	Plazma MDA Analizi.....	24
4.5.	Çalışma Bütçesi.....	24
4.6.	Etik Kurul İzni	24
4.7.	İstatistiksel Analiz	24
5.	BULGULAR	25
5.1.	Demografik Bulgular ve Polisomnografi Parametrelerinin Dağılımı ..	25
5.2.	Hasta Popülasyonunun Alt Grupları ve Analizi	26
5.3.	Polisomnografik Parametrelerin ve Metabolit Düzeylerinin Korelasyon Analizi.....	32
6.	TARTIŞMA	36
6.1.	8-iso-PGF2a ve OUA Parametreleriyle İlişkisi.....	38
6.2.	MDA ve OUA Parametreleriyle İlişkisi.....	42
7.	SONUÇ	50
	KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

OUA	:Obstrüktif Uyku Apnesi
PSG	:Polisomnografi
USB	:Uykuda Solunum Bozuklukları
AHI	:Apne-Hipopne İndeksi
ODİ	:Oksijen Desatürasyon İndeksi
VKI	:Vücut Kitle İndeksi
RERA	:Respiratory Event-Related Arousal
PAP	:Positive Airway Pressure
AASM	:American Academy of Sleep Medicine
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
EEG	:Elektroensefalografi
EKG	:Elektrokardiyografi
8-iso-PGF2a	:8-İzoprostan
MDA	:Malondialdehit
HPLC	:High Performance Lipid Chromatography
TBARS	:Thiobarbituric Acid Reacting Substances

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Starling Rezistörü modeline göre üst havayolu dinamikleri	8
Şekil 2. Polisomnogram örneği	16
Şekil 3. AHİ düzeyiyle 8-iso-PFG2a düzeylerinin genel dağılımı	27
Şekil 4. AHİ düzeyiyle MDA düzeylerinin genel dağılımı	29

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların genel demografik, polisomnografik parametreleri ve idrar 8-izoprostan ve plazma MDA düzeyleri	26
Tablo 2. Çeşitli PSG parametrelerine göre idrar 8-iso-PGF2a konsantrasyonlarının karşılaştırılması	31
Tablo 3. Çeşitli PSG parametrelerine göre plazma MDA konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4. Polisomnografi parametreleri ve idrar metabolit düzeylerinin korelasyon analizi.....	33
Tablo 5. Polisomnografi parametreleri ve plazma metabolit düzeylerinin korelasyon analizi.....	35

1. GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), ölçümde kullanılan metodolojiye bağlı olarak toplumda % 9 ile % 38 arasında oranlarda prevalans gösterdiği saptanan ve medikal, sosyal ve ekonomik maliyetleriyle topluma en az kardiyovasküler hastalıklar ve inme kadar yük oluşturan bir hastalıktır (1). Son yıllarda toplum genelindeki obezite epidemisi ve yaşlı popülasyonun artması nedeniyle görülme ve tanı konma sıklığı artmıştır.

Epidemiyolojik çalışma sonuçlarına bakıldığında, özellikle kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi artırdığı uzun yıllardır bilinen (2) bu tablonun toplum genelinde etkin olarak taranıp tanısının konabilmesi için hızlı, zahmetsiz, düşük maliyetli testlere ihtiyaç vardır. Uyku tıbbıyla uğraşan hekimlerce yaygın olarak kullanılan Berlin Uyku Anketi, Epworth Uykululuk Skalası, STOP-BANG gibi anketlerin taramada rolleri çok sınırlı olup uyku apnesinin tanısında kabul edilemeyecek denli yüksek yalancı negatiflik oranları olduğu bulunmuştur (3). Halen uyku apnesinin tanısında altın standart, uyku laboratuvarı ortamında yapılan polisomnografidir (PSG). Ancak bu metot; klinisyenlere oldukça değerli veriler sağlamasına rağmen bazı sofistike cihazlara gereksinim duyması, testin uygulanması ve yorumlanması için eğitilmiş ve deneyimli personelin varlığını gerektirmesi, hastanın test için bir gece boyunca merkezde kalması gibi faktörlerden dolayı hem zaman alıcı hem de maliyetli bir yöntemdir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde bile yaygın kullanım imkanı bulmamakta, randevu süreçlerinin uzaması nedeniyle de toplumda bu kadar yaygın bir hastalığın tanı ve takibinde görece yetersiz kalmaktadır. Bu sorunu aşmak için daha pratik, evde kullanılabilen portatif PSG yöntemleri geliştirilmiş olsa da hem ölçülen parametrelerin azlığı hem de data kaybı riski, hastanın direkt takibinin yapılamaması gibi nedenlerle bu yöntemler kısıtlı kullanım imkanı bulmuştur (4).

Son yıllarda moleküler belirteçlerin pratik yöntemlerle hızlı bir şekilde dokularda saptanabilmesi için pek çok yeni teknik ve kit geliştirilme imkanı doğmuştur. Bu sayede OUA'nın özellikle kardiyovasküler sistemde oluşturduğu

etkilerin patogeneğinde yeni yeni anlaşılmiş bir mekanizma olan tekrarlayan hipoksi atakları ve buna bağlı gelişen oksidatif stresin ölçümünde; 8-izoprostan, malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) gibi pekçok moleküle bakılma imkanı bulunmuştur. Bunun sonucunda biriken verilerle moleküler hasarın boyutu daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (5). Bu çalışmayla OUA'da idrar 8-izoprostan ve plazma MDA düzeylerinin PSG'de ölçülen çeşitli parametrelerle ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece saptanan oksidatif stres miktarının hastalığın şiddetiyle korele olup olmadığı değerlendirilerek bu testlerin tarama ve belki de tanıda kullanılabilir olacak hızlı, pratik, maliyet-etkin testler olup olmadığının sorgulanması ve elde edilen sonuçlarla literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Yunanca kökenli bir sözcük olan *apnea*, “nefessizlik” ya da “nefes kaybı” anlamına gelmektedir. Uyku tıbbında uykuda solunum bozuklukları (USB) kapsamında apne başta olmak üzere birçok terim yer almaktadır. Tıbbi literatürde ortak bir ifade dilinin yerleşmesi amacıyla bu terimlerin standart tanımlarının yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur (6):

Apne: Hava akımında 10 saniye ya da daha uzun süreli kesilmedir. Eşlik eden torakoabdominal solunum eforu varlığında obstrüktif apne, solunum eforu yoksa santral apne olarak adlandırılır. Her iki apne türünün birlikte görüldüğü duruma mikst apne adı verilir. En yaygın görülen tür obstrüktif apnedir. 1 saatlik süre içerisinde meydana gelen apne sayısı apne indeksi (Aİ) olarak adlandırılır.

Hipopne: Hava akımında en az 10 saniye süreyle % 30 veya daha fazla miktarda azalmayla birlikte, % 3 veya daha fazla oksihemoglobin desatürasyonu görülmesi ya da uyanma (arousal) saptanması şeklinde tanımlanır. 1 saatlik süre içerisinde meydana gelen hipopne sayısı hipopne indeksi (Hİ) olarak adlandırılır.

Apne-Hipopne İndeksi (AHİ): 1 saatlik süre içerisinde meydana gelen apne ve hipopne olaylarının sayısının toplamıdır. AHİ değerinin 5-15/saat arasında olduğu hastalar hafif, 15-30/saat arasındaki hastalar orta ve >30/saat olan hastalar da şiddetli OUA grubunda yer alırlar.

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ): Hastaların oksimetriyle ölçülen oksijen satürasyonlarının, hemen önceki bazal değere göre % 3 veya daha fazla düşmesi oksijen desatürasyonu olarak tanımlanmakta olup 1 saatteki sayısına ODİ adı verilir.

Solunum Eforu-İlişkili Uyanma / “Respiratory Effort-Related Arousal” (RERA): En az 10 saniyelik süre boyunca solunum çabasında artış veya hava

akımında kısıtlanma sonucu meydana gelen uyanma (“arousal”), apne veya hipopne kriterlerini karşılamıyorsa RERA olarak adlandırılır.

Bu genel tanımlar yapıldıktan sonra OUAS'nin tanımı hakkında bilgi verilebilir (7). Genel uykululuk hali, yorgunluk, uykusuzluk, horlama, subjektif olarak uyku kalitesinin bozulması, tanıklı apne gibi belirti ve bulguların varlığı veya ilişkili medikal (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atriyel fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, felç, diyabet) ya da psikiyatrik (kognitif disfonksiyon, duygudurum bozukluğu) hastalık varlığında PSG'de 1 saatlik süre içerisinde 5 ya da daha fazla öncelikle obstrüktif karakterde solunum olayının (obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler, RERA'lar) saptanması obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olarak adlandırılır. Eğer obstrüktif solunum olaylarının sayısı saatte 15'ten fazlaysa, eşlik eden semptom veya hastalıklar aranmadan yine OUAS tanısı konabilir.

2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Obstrüktif uyku apnesi $AHI \geq 5$ /saat şeklinde tanımlandığında; yayınlanmış çalışmaların genelinde erkeklerin % 22'sinde (değer aralığı % 9-37), kadınların %17'sinde (değer aralığı % 4-50) saptanmaktadır. Gün içinde uykululuk halinin eşlik ettiği OUA'nın erkeklerdeki prevalansının % 6, kadınlardaki prevalansının ise % 4 olduğu bulunmuştur (8). Toplumda bu denli yaygın olarak görülen OUA'nın çalışanların iş performanslarının düşmesi, iş kazaları, sağlık sistemi masrafları gibi sebeplerle topluma getirdiği maliyetin milyar dolarlar ölçüsünde olduğu saptanmıştır (9).

OUA, belirli risk faktörlerine sahip kişilerde daha yaygın olarak saptanmaktadır:

2.2.1. Obezite

Obezite birçok mekanizmayla OUA'nın gelişiminde rol oynamaktadır. Bunların arasında artmış parafaringeal yağ depolanmasına bağlı üst havayolu çapının azalması, havayolunun açıklığını sağlayan nöral kompensatuar mekanizmaların bozulması, akciğer volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma gibi etkenler

yer almaktadır (10). Obeziteye bağılı bel ve boyun çevresinin ve vücut kitle indeksi (VKİ)'nin artışının orta ve ileri yaş grubundaki erişkinlerde orta şiddetli ve şiddetli OUA varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Başlangıçta OUA saptanmayan veya hafif OUA'sı mevcut olan kişilerde %10'luk ağırlık artışının orta şiddetli ve şiddetli OUA gelişimini 6 kat artırdığı görülmüştür (12). Benzer şekilde bariyatrik cerrahi geçiren hastalarda kilo kaybı ile OUA şiddetinde azalma olduğu da bilinmektedir (13).

2.2.2. Yaş

OUA prevalansı yaşla birlikte artmakta ve yaşlı kişilerdeki prevalansı orta yaşlı kişilerin 2 ila 3 katı seviyesinde görülmektedir. Ancak 65 yaşından sonra bu artış plato çizmektedir (14). Bu durumun birkaç olası sebebi olduğu öne sürülmüştür (15):

- 1) VKİ artışının yaşlılarda AHİ üzerinde etkisinin genç popülasyona göre daha düşük olduğu gösterildiğinden, yaşlılarda alınan kiloların etkisinin daha önemsiz olduğu,
- 2) Yaşlı popülasyonda OUA nedeniyle artmış mortaliteye bağılı görülme sıklığının azalması
- 3) Yaşlılık döneminde hastalığın remisyona uğraması.

Yaşlılık döneminde remisyon olasılığı çok tartışmalı bir konu olmakla birlikte yaşlı hastalardaki uykuda solunum bozukluklarının fenotipik olarak gençlerdekinden farklı olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar yaşlılık döneminde OUA'nın artmış sekellerle ilişkili olduğunu göstermiş olup diğer çalışmalarda böyle bir ilişki saptanmamıştır (16). Normal yaşlılık döneminde yavaş dalga non-REM ("Rapid Eye Movements"-Hızlı Göz Hareketleri) uykusunun süresinin kısaldığı gösterilmiş olup (17) bu durumun üst havayolu instabilitesine neden olarak yaşlılarda üst havayolu kollapsını ve rezistansını artırdığı düşünülmektedir (18,19).

Son olarak, yaşlı OUA hastalarının pek çoğunun belirgin semptom vermediği, bu nedenle yaşlılarda OUA'nın artışının gençlerdekine benzer şekilde OUA tanısında bir artışa neden olmadığı düşünülmektedir (20).

2.2.3. Cinsiyet

Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalarda OUA prevalansında erkek/kadın oranının yaklaşık olarak 2:1 olduğu saptanmıştır (8). Bu durumun olası açıklamaları arasında üst havayollarındaki kaslar ve kollapsibilite üzerindeki hormonal etkiler, vücut genelinde ve parafaringeal bölgede yağ dağılımındaki cinsiyet değişiklikleri ve larinks/farinks anatomisindeki ve fonksiyonlarındaki farklılıklar yer almaktadır. Postmenopozal dönemde kadınlarıda OUA'nın şiddetinin arttığı gösterilmiştir (21).

Yine de kadın hastaların bir kısmında OUA tanısının atlandığı ve bu nedenle uyku kliniklerinde görece düşük oranlarda temsil edildikleri düşünülmektedir (22). Çeşitli çalışmalarda bu durumun sebepleri arasında kadınların OUA'nın tipik semptomları olan horlama, uykuda boğulma hissi, tanıklı apne gibi belirtilerden çok kronik yorgunluk, sabah baş ağrıları, uykusuzluk, depresyon gibi atipik belirtileri göstermeleri belirtilmiştir (23,24), ancak diğer çalışmalarda kadınlarla erkeklerin başvuru semptomları arasında anlamlı farklılıklar olmadığı saptanmıştır (25,26).

2.2.4. Irk

Afrikalı Amerikalılar'ın beyaz ırka göre OUA açısından daha riskli grupta yer aldığı bulunmuştur. Cinsiyet, obezite gibi faktörlerden bağımsız olarak siyahi OUA hastalarının, beyaz ırktaki benzer hastalara göre yaşlarının daha genç olduğu saptanmıştır (27). Başka bir çalışmada da cinsiyet, yaş ve VKİ yönünden kontrol edildiğinde dahi Afrikalı Amerikalılar'da uykuda solunum bozuklukları görülme olasılığının daha yüksek olduğu hesaplanmıştır (28).

Benzer bir trend Asyalı hasta popülasyonunda da görülmektedir. Bu hastaların obez olmasalar dahi VKİ değerleri daha yüksek olan beyaz hastalarla benzer şekilde OUA tanısı aldıkları gözlenmiştir (29). Kraniofasiyal profildeki farklılıkların Asya kökenli hastalardaki artmış yatkınlığı açıklayabileceği belirtilmiştir (30). Hispanik ırkta horlamanın görece daha yüksek olduğu saptanmış olmakla birlikte OUA prevalansına yönelik genelleme yapabilme açısından yeterli veri bulunmamaktadır (31).

2.2.5. Genetik/Ailesel Yatkınlık

Bireylerin OUA riskinin etkilenen akrabaların sayısıyla benzer oranda artış gösterdiği saptanmıştır (32). Benzer şekilde, geniş çaplı çalışmalarda AHİ'deki % 40 değişkenliğin kalıtımla açıklanabileceği belirtilmiştir (33). Gen yapısının; obeziteye yatkınlık, maksilla ve mandibulanın pozisyonu ve boyutları, yumuşak damak yapısı, faringeal yumuşak dokuların volümü, solunum kaslarının ve üst havayollarının yapısı, solunum merkezlerinin hipoksiye duyarlılığı gibi pek çok aday mekanizmayla OUA yatkınlığını etkilediği düşünülmektedir (34,35,36).

2.2.6. Alkol ve Sigara

Alkolün üst havayolları çevresindeki kaslara giden nöral uyarıları azalttığı ve hipotoniye sebep olduğu bilinmektedir (37). Sonuçta meydana gelen artmış havayolu direnci nedeniyle sağlıklı bireylerde veya kronik horlama öyküsü olan kişilerde OUA meydana gelebilmektedir (38). Ayrıca halihazırda uyku apnesi tanısı olan kişilerde de apne süresi ve sıklığının alkol etkisiyle arttığı da gösterilmiştir (39).

Üst havayollarında inflamasyona sebep olduğu bilinen sigara, OUA gelişimi için de bir risk faktörüdür ve OUA şiddetiyle içilen sigara miktarı arasında anlamlı bir doz-cevap eğrisi saptanmıştır (40). OUA hastalarında sigara içme prevalansı da daha yüksektir (41).

2.2.7. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar

Hipotiroidi, akromegali gibi hastalıkların artmış yumuşak doku hacmi nedeniyle OUA ile ilişkili risk faktörleri olabileceği (42,43,44); polikistik over sendromunda (PKOS) artmış obezite ve androjen fazlalığı nedeniyle apne sıklığında artış görülebileceği bildirilmiştir (45).

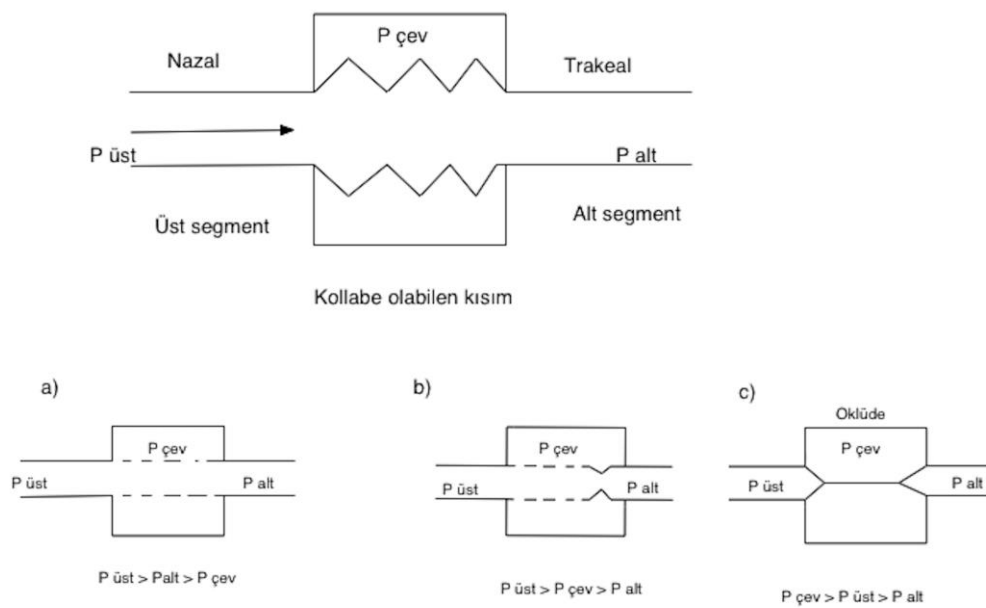
2.3. Patofizyoloji

OUA, patofizyolojisinde birçok mekanizmanın birbirleriyle etkileşimli bir şekilde rol aldığı düşünülen bir durumdur. Bunlar arasında üst havayolunun bireysel anatomik farklılıkları ve kollapsa yatkınlığı, havayolunu patent tutan dilatör kasların

aktivitesi, apne atakları sırasında uyanma (arousal), ventilasyon kontrolünün stabilitesi ve akciğer hacmi en ön plandaki faktörlerdir (46):

2.3.1. Üst Havayolu Anatomisi ve Farinksin Kollapsa Yatkinlığı

Tonsil hipertrofisi, düşük damak, belirgin dil kökü, retrognatizm ve kraniyofasiyal varyasyonların üst havayolu ölçülerini daralttığı ve OUAS'ye yatkinlık yarattığı bilinmektedir. Ayrıca özellikle farinks düzeyinde daralmış bir havayolunun kollapsa daha yatkin olduğu düşünülmektedir. Konuşma ve yutkunma fonksiyonları esansiyel özellik teşkil eden faringeal kollaps yatkinlığının ve bunu etkileyen parafaringeal yumuşak doku karakteristikleri, OUA'ya sahip bireylerde sağlıklı bireylerden farklılıklar göstermektedir (47). Daha kalın bir parafaringeal doku, daha dar lümen ve lümeni kapanmaya zorlayan daha yüksek periferik basınç anlamına gelmektedir. Bu durumu mühendislik konseptleri içerisinde basitçe açıklamak için ilk defa Gleadhill tarafından ortaya atılan (48) Starling rezistörü analojisi, üst havayolunu kollabe olabilir bir tüp şeklinde modellemektedir (**Şekil 1**):



Şekil 1: Starling Rezistörü modeline göre üst havayolu dinamikleri (Patil ve arkadaşlarının makalesinden adapte edilmiş ve Türkçeleştirilmiştir [49].)

Bu modele göre çevre dokuların basıncı ($P_{\text{çev}}$) intralüminal basınçtan yüksek olduğunda havayolu kollapsı meydana gelmektedir. Üst yöndeki hava basıncı ($P_{\text{üst}}$), atmosferik basıncı temsil etmekte olup, alt yöndeki hava basıncı (P_{alt}) ise trakea basıncını temsil etmektedir. $P_{\text{üst}}$ ve P_{alt} , çevre dokuların uyguladığı basınçtan yüksek olduğunda (**Şekil 1, a**) lümendeki hava akışı, elektrik devresindeki dirençlere benzer şekilde Ohm prensiplerine uygun şekilde davranmaktadır. $P_{\text{çev}}$, atmosferik basınçtan düşük fakat trakeal basınçtan yüksek olduğunda (**Şekil 1, b**) hava akışı sınırlanmakta ve üst havayolu parsiyel kollaps durumunda gelmektedir. Çevre dokuların uyguladığı basınç, atmosferik basınçtan yüksek olduğunda ise (**Şekil 1, c**) havayolu tam kollabe duruma gelmektedir (49).

2.3.2. Üst Havayolu Dilatatör Kas Aktivitesi

Uykunun özellikle REM evresinde, uyanıklık ve yavaş-dalga uyku dönemine göre farinksin en önemli dilatatör kası olan genioglossusun aktivitesinde düşüş gözlemlendiği saptanmıştır (50). Genioglossus aktivitesinin OUA'lı hastalarda anatomik problemleri kompanse edecek şekilde uyanıklık döneminde normal bireylere göre artış gösterdiği (51), ancak uykuyla birlikte genioglossus sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde azaldığı gösterilmiştir (52). Uykuda azalan kas aktivitesiyle faringeal kollapsa yatkınlık artmakta ve apne gözlenmektedir. Genioglossus aktivitesini artırmaya yönelik egzersizlerin, obstrüktif uyku apnesinde sınırlı da olsa düzelmeye sebep olduğu belirtilmektedir (53).

2.3.3. Uyanma (Arousal)

Havayolu obstrüksiyonu durumunda koruyucu mekanizma olduğu düşünülen uyanma eşiklerinin normal sağlıklı bireylerle apneik bireyler arasında farklılık gösterdiği gösterilmiş olmakla birlikte (54), Younes tarafından yapılan çalışmanın (55) sonuçlarına göre havayolu açıklığının restorasyonunda uyanmanın temel bir öneme sahip olmayabileceği, uyanma meydana gelmeden de havayolu açıklığının düzelebildiği, hatta uyanmanın bazen ventilasyonda artmış instabiliteye neden olarak durumu kötüleştirebildiği belirtilmiştir.

2.3.4. Ventilasyon Kontrolünün Stabilitesi

Ventilasyon kontrolü üzerinde etkili olan hipoksi ve hiperkapni gibi durumlar, bu sistemin çalışmasını geribildirim döngüsü (feedback loop) yardımıyla düzenlemektedir. Ancak bu döngünün kazanımının (loop gain) fazla olduğu durumlarda sistemin çalışmasında yüksek genlikli dalgalanmalar ve düzensizlikler meydana gelmekte; dolayısıyla hipoksi ve hiperkapni durumunda sistem tarafından bu durumlara artmış yanıtlar verilebilmektedir. Döngünün bir sonraki aşamasında örneğin CO₂ konsantrasyonunun aşırı azalması apne durumunda oluşacak kompensatuar yanıtın gecikmesine neden olabilmekte, bu durum da apne süresini uzatarak tabloyu kötüleştirebilmektedir (56,57,58).

2.3.5. Akciğer Hacmi

Özellikle obez OUA hastalarında azalmış akciğer hacim parametreleriyle korele olarak farinks kesitsel alanının oldukça azalmış olduğu saptanmıştır (59). Bu durumun; azalan akciğer hacmine bağlı olarak diyafram, akciğer ve trakeanın sefalik yönde yer değiştirmesi ve bu nedenle trakea üzerinde traksiyon gücünün azalmasıyla trakeanın daha kolay kollabe olabilir hale gelmesinden kaynaklandığı belirtilmektedir (60).

2.3.6. Diğer Faktörler

Havayolunu kaplayan mukusun yüzey geriliminin değişmesi, üst havayollarındaki hava akımı algılayan sensörlerdeki problemler gibi sebeplerin de apneye yatkınlık meydana getirebileceği öne sürülmüştür (46).

2.4. Obstrüktif Uyku Apnesinin Sağlık Üzerindeki Majör Etkileri

2.4.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

OUA'nın intratorasik basınç değişiklikleri, intermittan hipoksi ve uyanma yanıtı nedeniyle sempatik sistem aktivasyonu gibi akut fizyolojik etkileri nedeniyle kronik dönemde ateroskleroz, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, miyokart enfarktüsü gibi tablolarla ilişkili olduğu ve mortaliteyi artırdığı

uzun dönemli kohort çalışmalarında, sistematik gözden geçirme çalışmalarında ve meta analizlerde gösterilmiştir (61,62,63,64,65).

OUA'nın uykuda ölüm oranının artmasına neden olduğu, özellikle ağır uyku apnesinin fatal ve non-fatal kardiyak olaylarla pozitif korelasyon gösterdiği, devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisinin OUA'ya bağlı kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (66,67).

Uykunun seyri sırasında görülen apne ataklarına bağlı hipoksi, artmış sempatik yanıtı neden olmakta; sonuç olarak vazokonstriksiyon, kalp hızı değişiklikleri, hipertansiyon gibi etkiler meydana gelmekte ve bu etkiler uyanıklık sırasında bile gün boyu devam edecek şekilde uzayabilmektedir (68,69). Obstrükte üst havayolu varlığında oluşan negatif intratorasik basınç, sağ kalbin doluşunu artırmakta ve bu durum hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyonla birleşince sağ kalbin yükünü artırmaktadır.

Artmış sempatik yanıt, artmış katekolaminler gibi nedenlerle eşlik eden hipertansiyon da ayrıca sol ventrikül üzerinde olumsuz etki göstererek sol ventrikül hipertrofisine; azalmış sol kalp dolumu da sol ventrikül atım volümünde azalmaya ve zamanla kardiyak yetmezliğe zemin hazırlamaktadır (61,70). İntermittan hipoksiye bağlı endotel hasarının da etkisiyle trombosit agregasyonu artmakta, vazodilatasyon yanıtında azalma görülmekte ve ateroskleroz hızlanmaktadır (71).

2.4.2. Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklar

OUA'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin beklenen sonuçlarından olan artmış inme riskinin, hastaların özellikle ateroskleroza olan artmış yatkınlıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (65,70,72). Hipoksiyle birlikte görülen artmış sistemik enflamasyon marker'larının karotis intima ve media tabakalarının kalınlığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (73). İnme geçirmiş hastalarda özellikle obstrüktif apne prevalansı oldukça yüksek olduğundan TİA ve inme öyküsü olan hastalarda rutin olarak PSG yapılmasını öneren yayınlar mevcuttur (74).

OUA'nın psikomotor fonksiyonlar, uyanıklık ve hafıza gibi çeşitli kognitif yetilerde kayba yol açtığı görülmektedir (75,76,77). Psikiyatrik hastalıkları olan hastalarda da yüksek oranda saptanan OUA'nın hem bu hastalıkların tedavisinde kullanılan medikasyonlar nedeniyle şiddetinin artabildiği hem de OUA'ya bağlı uyku veriminin azalmasıyla nöropsikiyatrik tabloyu daha da kötüleştirebildiği belirtilmekte, bu nedenle gerekli tedavi girişimlerinin erkenden yapılmasının gerektiğinin altı çizilmektedir (78).

2.4.3. Endokrin ve Metabolik Problemler

OUA nedeniyle serumda interlökin-6, TNF-alfa gibi sitokinlerin ve NF-KB gibi transkripsiyon faktörlerinin yükseldiği bilinmektedir (79, 80). Sonuçta meydana gelen sistemik inflamasyon, çeşitli hormonal ve metabolik düzensizliklere yol açmaktadır. Örneğin; OUA'da insülin rezistansında artma ve alkolden bağımsız karaciğer yağlanması (İng: "non-alcoholic fatty liver disease"- NAFLD) kötüleşme meydana gelmekte ve serum glukoz, trigliserit seviyeleri yükselmektedir (81,82).

OUA'nın Tip 2 diyabet için bir risk faktörü olduğu ve düzenli pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisinin bu riski azalttığı gösterilmiştir (83). Artmış diyabet yatkınlığının altındaki olası mekanizmalar arasında; tekrarlayan hipoksi ve oksidatif strese bağlı sistemik inflamasyon, tekrarlayan uyanma ataklarının glukoz homeostazını bozması ve artmış sempatik aktivasyon nedeniyle glukoz ve yağ metabolizmasında bozulma sayılmaktadır (84).

OUA'nın olumsuz etkileri yalnızca erişkin yaş grubuyla sınırlı değildir. Çocuklarda OUA'ya bağlı büyüme hormonu salgılanmasında bozulmalar olduğu, adenotonsillektomi operasyonları sonrası hormon salgılanmasının düzeldiği bildirilmiştir (85).

2.4.4. Perioperatif Dönemdeki Problemler

Toplum genelinde pek çok OUA hastası tanı almadan yaşamlarını sürdürmeye devam etmektedir (86). Postoperatif dönemde desatürasyon, solunum yetmezliği, kardiyak problemler ve yoğun bakım transferi ihtiyacı açısından artmış risk taşıyan bu bireyler için bu durum ciddi bir risk taşımaktadır (87).

Genel anestezi protokollerinin ve perioperatif dönemde sedasyon ve analjezi için kullanılan bazı ilaçların meydana getirdikleri solunum depresyonu, azalmış uyanma yanıtı, üst havayolu dilatatör kaslarının gevşemesi, hipoksi ve hiperkapneye azalmış yanıt gibi çeşitli etkilere OUA hastalarının daha da korunmasız olduğu bilindiğinden perioperatif dönemde OUA hastalarının önceden tanınması ve komplikasyonlardan kaçınmak için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir (88,89).

2.4.5. Trafik Kazaları

OUA aşırı uykululuk hali ve buna bağlı kognitif performans düşmesi nedeniyle motorlu araç kazalarının sayısında artışla ilişkili olduğu bilinmektedir (90). Yapılan geniş çaplı çalışmalarda özellikle hipoksemi miktarının ve VKİ'nin trafik kazası riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür (90). CPAP tedavisinin bu kaza oranlarında düşüşe neden olarak ölüm ve yaralanma gibi direkt olarak sağlıkla ilgili zararları azaltmanın yanında maddi giderler, hastane masrafları, iş gücü kaybı gibi pek çok açıdan bu kazaların topluma getireceği yükü etkin bir şekilde azalttığı belirtilmektedir (91).

2.4.6. Yaşam Kalitesinde Azalma

Yapılan araştırmalar OUA'nın azalmış enerji seviyeleri, ruh durumu değişiklikleri, uyku kalitesinde bozulmalar gibi sebeplerle SF-36 gibi yaşam kalitesi indekslerinde bozulmalar meydana getirdiğini ve CPAP ile müdahalenin bu parametreleri iyileştirdiğini göstermektedir (92).

2.5. Tanı

2.5.1. Hikaye

Hastaların ilk değerlendirmesinde horlama, gün içerisinde uykululuk hali, tanıklı apne, uykuda boğulma hissi gibi parametreleri sorgulayan ayrıntılı bir uyku anamnezi alınması önemlidir (93). Bu sorgulamalarda pozitif yanıt veren kişilerde daha detaylı hikaye ve tarama metotlarıyla OUA varlığı taranmalıdır (94). Ayrıca obezite, ailede uyku apnesi öyküsü, retrognati ve OUA'nın yüksek prevalans gösterdiği dirençli hipertansiyon, atriyel fibrillasyon, inme, tip 2 diyabet, konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklarda da OUA'nın taranmasının gerekliliği Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) tarafından önerilmektedir (93). Toplu taşıma sürücüleri, kamyon şöförleri gibi yüksek risk taşıyan sürücü popülasyonlarında da OUA varlığının sorgulanması önerilmektedir (95).

Uyku apnesinde çeşitli sorgulama anketlerinin tanı koymadaki yetersizlikleri bilinmekle birlikte (3); Berlin Uyku Anketi'nin, birinci seviye tıbbi hizmet veren kurumlarda uyku anketi olarak kullanımında OUA saptanmasında % 86 sensitiviteye sahip olduğu, yüksek STOP-Bang skorunun da OUA varlığına işaret ettiği bildirilmektedir (96,97). Bu nedenle tarama testi olarak risk altındaki popülasyonlarda kullanım olanağı bulmaktadırlar.

OUA şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde, uykululuk hali ve uyku düzensizlikleri gibi semptomların nonspesifik olduklarının; uykusuzluk (insomnia), kronik uyku yetersizliği ve sirkadyen ritim bozuklukları gibi diğer yaygın uyku problemlerinde de görülebileceklerinin bilinmesi önemlidir.

2.5.2. Fiziksel Muayene

OUA açısından değerlendirilen hastalarda uyku apnesine yönelik spesifik muayenenin yanında solunum, kardiyovasküler ve nörolojik sistemlerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Uyku apnesine yönelik değerlendirmede; artmış boyun çevresi (kadınlarda > 16 inç, erkeklerde > 17 inç), VKİ'nin 30 kg/m²'ye eşit veya üzerinde olması, evre 3 ya da 4 Modifiye Mallampati Skoru, makroglossi, tonsil hipertrofisi, uzamış uvula, yüksek damak, nazal obstrüksiyon bulguları (konka

hipertrofisi, septal deviasyon, polipler), mandibula ve maksilla pozisyonu gibi bulgulara dikkat edilmelidir (94). Ayrıca, obstrüksiyonun havayolundaki seviyesinin bilinmesi tedavinin planlanmasında yardımcı olabileceğinden, sedasyon yardımıyla uyku endoskopisi de uygulanmaktadır (98).

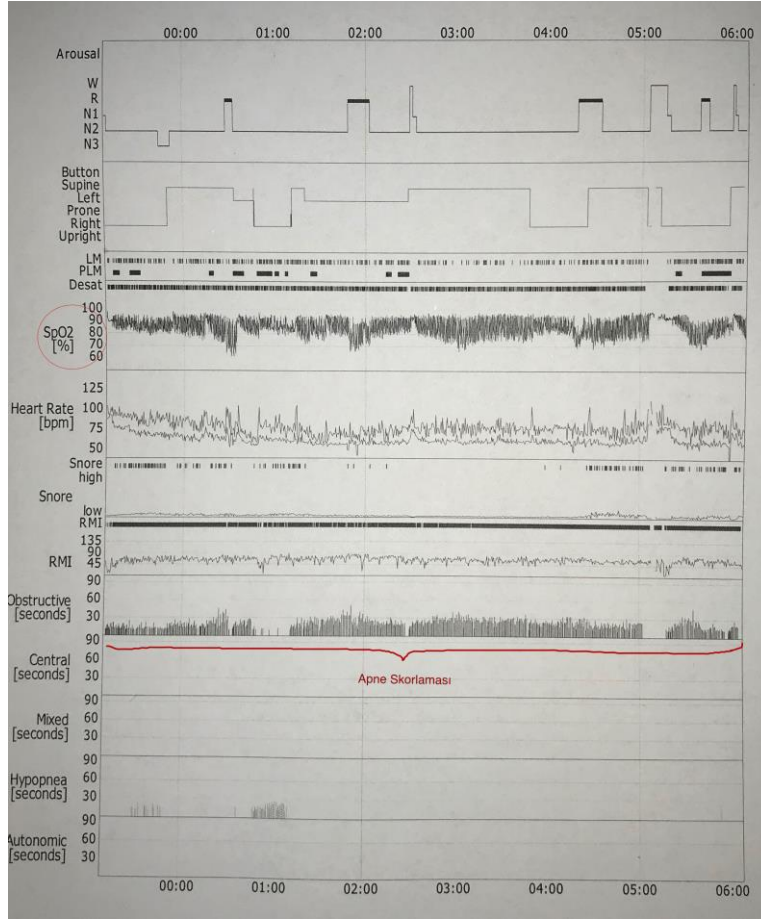
2.5.3. Radyoloji

Genellikle uyanık durumda uygulandıktan üst havayolu ve çevresindeki yapıların uyku sırasındaki anatomik pozisyonlarını tam olarak yansıtmamakla birlikte, radyolojik testler de OUA hastalarının klinik değerlendirmelerinde kendilerine yer bulmuşlardır. Bu alanda en yaygın kullanılan test sefalometridir (99). Bu metotla havayolu darlıkları, sert ve yumuşak damak pozisyonları, hyoid kemik pozisyonu ve pek çok başka kraniyofasiyal değerlendirme yapılabilmektedir. Bununla birlikte sefalometri, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) OUA hastalarının tanısında düşük sensitiviteye sahip yöntemlerdir.

2.5.4. Polisomnografi

PSG, halen OUA tanısındaki altın standart yöntem olup OUA şiddetinin belirlenmesinde, hastaların tedavi sonrası takibinde, uykuya ilişkili yakınmalara neden olan nöromusküler hastalıklarda uyku etkinliği ve hijyeninin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir (93).

Tipik bir polisomnografi çalışmasında ölçülen parametreler arasında elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG), submental elektromyogram (EMG), anterior tibial EMG, hasta pozisyonu, elektrokardiyogram (EKG), trakeal mikrofona horlama kaydı, nazal/oral hava akımı, torakoabdominal efor, nabız oksimetrisi yer almaktadır (**Şekil 2**):



Şekil 2: Polisomnogram örneği. (Apne ataklarıyla birlikte düşen O₂ saturasyonuna dikkat ediniz.)

PSG çalışması; alanında deneyimli, testin teknik yeterliliğini ve hasta uyumunu değerlendirebilecek ve testi uygun şekilde yürütebilecek yetkinlikte bir personel varlığını gerektiren bir çalışmadır. Uyku olaylarının skorlaması *AASM Uyku ve İlişkili Olaylar İçin Skorlama El Kitabı*'na uygun olarak yapılmalıdır (100). Obstrüktif olayların sıklığı apne-hipopne indeksi (AHİ) ya da solunumsal bozukluk indeksi ("respiratory disturbance index"-RDI) şeklinde raporlanır.

Polisomnografi, tanısal amaçlarla tam gece şeklinde yapılabildiği gibi 2 saatlik tanısal PSG sonrası aynı gece CPAP titrasyonu yapılacak şekilde "bölünmüş gece çalışması (split-night)" olarak da uygulanabilir. Bu çalışma, 2 saatlik PSG'de AHİ > 40/saat saptandığında veya klinik tecrübe ve yargılamaya dayalı şekilde 20 ile 40/saat arasında değerlerde saptandığında uygulanabilir (101).

Uyku tıbbı konusunda yetkin bir hekimin gözetimi altında, yeterli uyku değerlendirmesi yapıldıktan sonra, majör kardiyovasküler hastalığı olmayan ve hekim/teknisyen tarafından aldığı yeterli eğitim sonrası fiziksel ve mental olarak test prosedürünü yürütebilecek olanağa sahip hastalarda portatif uyku monitörizasyonu yapılabilir. Bunun için kullanılacak monitörler en azından hava akımı, solunum eforu ve kan oksijen düzeyini ölçebilecek özelliklere sahip olmalıdır. Klinik şüphe varlığında test sonucunun OUA açısından negatif çıkması halinde formal bir PSG testi uygulanması gerekmektedir (93,102).

2.6. Tedavi

OUA, tedavide multidisipliner yaklaşım gerektiren çok boyutlu bir tablodur. Seçenekler arasında medikal, cerrahi, yaşam tarzı değişiklikleri gibi başlıklar altında pek çok farklı müdahale bulunmaktadır.

2.6.1. PAP Tedavisi

Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi hafif, orta ve şiddetli OUA için kullanılabilen standart tedavi biçimi olup tanı alan tüm hastalara bir seçenek olarak mutlaka sunulmalıdır. Nazal, oral ve oronazal şekilde verilebilmektedir. Sürekli basınç modunda (CPAP) uygulanabileceği gibi CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda kullanım kolaylığı sağlayabilen; solunum eforuna göre basıncın titre edildiği APAP ("autotitrating") ve inspiratuvar ve ekspiratuvar aşamadaki basıncın değişkenlik gösterdiği (iki seviyeli-"bilevel") BPAP gibi modlar da mevcuttur (102).

Hastaların CPAP tedavisine uyma ve kullanımı sürdürme oranlarının % 46 ile % 83 arasında değiştiği rapor edilmektedir (103). Sürekli kullanıldığında, CPAP OUA'nın etkilediği hemen her alanda iyileşme sağlamaktadır (104,105,106,107,108, 109).

2.6.2. Oral Apareyler

CPAP kadar etkin olmamakla birlikte oral apareyler hafif ya da orta dereceli OUA'da, CPAP kullanamayan ya da CPAP tedavisine cevap vermeyen hastalarda

kullanılabilmektedir (102). Mandibuler reposituar apareyler, dil tutucu apareyler, damak yükseltici apareyler gibi farklı çeşitleri mevcuttur.

Kullanım öncesi mutlaka bir diş hekiminin detaylı dental muayenesine ihtiyaç mevcut olup özellikle mandibula pozisyonunu değiştiren apareylerde alt ve üst çenede yeterli sayıda intakt diş varlığı, yeterli ağız açıklığı, çene eklemının sağlıklı olması, hastaların cihazları takıp çıkarabilecek el becerisine sahip olmaları gibi faktörler değerlendirilmelidir. Uygulama sonrası PSG ile objektif olarak fayda sağlandığı dökümente edildikten sonra düzenli aralıklarla diş hekimliği ile birlikte hastalar takip edilmelidir.

2.6.3. Cerrahi Yöntemler

Üst havayolunun cerrahi tedavisi, uzun yıllar boyunca erişkin yaş grubunda özellikle PAP tedavisini kabul etmeyen hastalarda uygulanagelmıştır. Ancak cerrahi sonrası başarı kriterlerinin çalışmalar arasında değişkenlik göstermesi, kaliteli ve geniş çaplı çalışmaların literatürdeki eksikliği gibi nedenler nedeniyle OUA'daki "küratif" etkinlikleri tartışmalıdır ancak yine de mortalite, kardiyovasküler risk, semptomlar, yaşam kalitesi, trafik kazaları gibi konularda iyileşmeler görüldüğü bildirilmektedir (102,110,111). Bu nedenle tedavide tek başına ya da PAP tedavisinin yanında ek tedavi olarak uygulanabilmektedirler. Apne cerrahisi, uygulandığı havayolu seviyesine göre farklı gruplara ayrılmaktadır:

Genel olarak konka redüksiyonu, septoplasti, endoskopik sinüs cerrahisi gibi alt grupları içeren nazal cerrahinin OUA'da tek başına tedavi edici olmadığı belirtilmekte; ancak apne skorlarında, OUA semptomlarında ve yaşam kalitesinde iyileşmeye neden olduğu ve CPAP kullanımı sırasında ihtiyaç duyulan nazal basıncı düşürerek kullanımı kolaylaştırdığı bildirilmektedir (112,113,114,115,116,117).

Orofarinkste uygulanan prosedürler arasında uvulopalatofaringoplasti (UPPP), tonsillektomi, lazer asiste uvuloplasti, anterior palatoplasti, yumuşak damak implantları, lateral faringoplasti, "barbed" faringoplasti, ekspansiyon sfinkter faringoplasti, submukozal minimal invaziv lingual eksizyon (SMILE) gibi yöntemler tanımlanmış ve kullanılmıştır (118,119,120,121). Bunlardan bazılarının tedavi etkinliklerinin olmadığı veya oldukça sınırlı olduğu gösterilmiş ve kullanımdan

kalkmış, bazıları da CPAP ya da oral apareyleri tolere edemeyen hastalarda tedavi seçeneği olarak sunulmuştur (122).

Günümüzde yaygınlaşmaya başlayan yeni bir konsept de obstrüktif uyku apnesinin çok seviyeli bir problem olduğu ve cerrahi tedavide bu seviyelere yönelik ayrı ayrı girişimlerin kullanılması gerektiği düşüncesidir. Eldeki veriler bu yaklaşımın olumlu sonuçlar vadettiğini göstermekle birlikte bu konuda daha net bir tablo oluşması için geniş çaplı ve yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır (123,124,125).

Tarihsel önemi olan ancak halen nadir kullanım endikasyonları bulabilen bir yöntem olarak trakeotomi, OUA tedavisindeki en etkin cerrahidir (122). Ayrıca maksillomandibuler ilerletme (MMA) de günümüzdeki basamaklı tedavi yaklaşımında son basamaklarda yer almakla birlikte seçilen hastalarda ağır OUA varlığında CPAP'la karşılaştırılabilir etkinlik sağlamanın yanısıra kozmetik faydalar da sunabilmektedir (122, 126).

3. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres; vücuttaki oksidan ve antioksidan sistemlerin regülasyonunun bozulmasından kaynaklanan ve aşırı miktarda reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin üretimiyle sonuçlanan bir süreçtir. Genellikle hücre mitokondrilerinde veya sitoplazmada çeşitli enzimlerce üretilen ya da glukoz ve homosistein gibi moleküllerin oksidasyonundan kaynaklanan bu ürünlerin önemli bir kaynağı da hipoksi/reoksijenizasyon hasarıdır (127). Özellikle süperoksit radikalının (O_2^-) başını çektiği bu moleküller; düşük miktarlarda bulduklarında savunma, hücrelerarası haberleşme gibi pek çok önemli işlevi yürütmekte iken aşırı üretildiklerinde hücre zarlarını, çeşitli lipitlere, proteinleri ve nükleik asit yapılarını modifiye ederek hücreye zarar vermektedirler (5,128). Oluşan moleküler bozuklukların kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), preeklampsi, Parkinson, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), kanser, nörojenik mesane gibi pek çok hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu anlaşılmış ve bu konu son yıllarda giderek artan sayılarda çalışmaların konusu haline gelmiştir (129,130,131,132,133,134,135).

OUA'da uyku sırasında birbirini izleyen apne ve solunumun geri kazanılması döngülerinin, moleküler düzeydeki iskemi-reperfüzyon döngüsüyle benzer özellikler taşıdığına anlaşılmışının ardından dünya çapında pek çok klinikte OUA ve intermittan hipoksi kavramı üzerinde çalışmalar yapılmış ve bu durumun OUA'nın özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki patogenezi mekanizmalarına ışık tuttuğu farkedilmiştir (128,136). Bu mekanizmaların incelenmesiyle oldukça farklı sayıda molekülün oksidatif stresle ilişkili olduğu ve OUA'da oksidatif stresin ve antioksidan durumunun incelenmesinde moleküler birer belirteç olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır (137).

İntermittan hipoksi nedeniyle NF- κ B (nuclear factor-kappa b) ve HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1-alpha) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktive olduğu ve bu sürecin inflamasyon kaskadını başlatarak çeşitli sitokinler ve adezyon moleküllerini aktive ettiği ve bu durumun aterosklerozda temel rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (138,139,140,141). Ayrıca lipojenik yolların da tekrarlayan hipoksi nedeniyle aktive olarak ateroskleroz sürecine dahil olduğu ve bu durumun tedavi edilmemesi durumunda majör kardiyovasküler problemlerle

sonuçlanacağı belirtilmektedir (142). Reaktif oksijen molekülleri ayrıca glukoz metabolizmasında bozukluklar ve insülin direnciyle, hipertansiyonla ve hiperlipidemiyle ilişkili olup sonuçta metabolik sendromu şiddetlendirici etkide bulunmaktadır (143,144,145,146,147).

İlişkili olduğu birçok moleküler reaksiyon zinciri nedeniyle pek çok sistem üzerinde doğrudan etki yapan intermittan hipoksi; popülerliği giderek artan, heyecan verici bir çalışma konusudur. Mekanizmalar daha iyi anlaşıldıkça OUA tedavisinde hedefe yönelik etkin farmakolojik ajanların gündeme geleceği konusunda görüş birliği mevcuttur.

Son yıllarda, lipid peroksidasyonunu ölçmek için kullanılan 8-izoprostan (8-iso-PGF2a) gibi moleküllerin oksidatif stres düzeyini göstermede çok değerli bir belirteç olarak kullanılabilmesi konusunda yaygın kanı hakim olup pek çok çalışmanın kapsamında ölçümü ve analizi yapılmıştır (130,132,133,134).

4. MATERYAL VE METOT

4.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na Aralık 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında basit horlama, gün içerisinde uykulu olma, tanıklı apne gibi nedenlerle OUA şüphesiyle başvuran ya da yönlendirilen 18 yaş üzeri ve 65 yaş ve altı hastalardan kan ve idrar örneği vermeyi kabul eden ve kronik böbrek, karaciğer veya kalp hastalığı öyküsü olmayan; solunum yollarına yönelik olarak belirgin rinit ya da sinüzit öyküsü olmayan ve KOAH, astım gibi tanılar almamış; sigara kullanımı öyküsü olmayan; diyabet başta olmak üzere endokrin hastalık öyküsü olmayan; vitamin desteği ya da bitkisel ilaçlar kullanmayan; VKİ < 35 kg/m²'nin altındaki kadın ve erkek hastalar dahil edilmiştir.

Başlangıçta 60 hastadan oluşan çalışma popülasyonundan; 9 tanesinde alınan idrar örneklerinin Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kabul ettiği idrar kreatinin konsantrasyonu sınırının (30 ile 300 mg Cre/dL arası) dışında olması nedeniyle, 6 hastada daha sonra farklı süreçlerde alınan kan biyokimya testlerinde idrar analizini ve çalışma sonuçlarını etkileyebilecek sistemik hastalık saptanması nedeniyle ve 4 hastada da laboratuvar hatası nedeniyle sonuçlar ve hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak idrar izoprostan analizi yapılabilen çalışma popülasyonunu 25 erkek ve 16 kadın hasta olmak üzere 41 hasta oluşturmuş, malondialdehit analizi yapılabilen hasta popülasyonunu ise 23 erkek ve 14 kadın olmak üzere 37 hasta oluşturmuştur.

4.2. Polisomnografi

Hastalara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda Embla S4500® (Natus Medical, Ontario Canada) cihazıyla EKG, EEG, ve submental ve sağ anterior tibial EMG, burun ve ağız hava akış ölçümü, oksimetri, piezoelektrik bantlarla göğüs ve karın solunumu ölçümü ve hasta pozisyonu ölçümü (sırtüstü, sağ, sol ve yüzüstü) gibi standart parametreleri içeren bir gecelik PSG çalışması yapılmıştır. Kayıtlar REMLogic® programı ile analiz edilmiştir.

Hastalar test sürecinde alanında deneyimli bir uyku teknisyeninin gözetiminde takip edilmiştir. AASM (American Academy of Sleep Medicine) 2013 kriterleri kullanılarak apne, hipopne, oksijen desaturasyonu gibi skorlamalar yapılmıştır. Çalışma kapsamında apne-hipopne indeksi (AHI), ortalama apne süresi (sn), maksimum apne süresi (sn), ortalama O₂ satürasyonu, minimum O₂ satürasyonu, O₂ satürasyonunun (SaO₂) % 90'ın altında geçirildiği toplam süre (dk) ve O₂ desatürasyon indeksi (ODI) gibi parametreler dikkate alınmıştır.

Tüm hastaların cinsiyet, yaş, VKİ gibi bilgileri kayıt altına alınarak idrarda bir oksidatif stres belirteci olan 8-izoprostan ölçümü için test sabahında alınan ilk idrarları toplanmıştır.

4.3. İdrar 8-İzoprostan Analizi

Hastalardan PSG çalışması sonrası sabah saatlerinde steril idrar kabına spot idrar örneği alınmıştır. Alınan örnekler Hacettepe Üniversite Merkez Biyokimya Laboratuvarları'na ulaştırılmış ve burada en az 5 dk süreyle 3000 devir/dk hızında santrifüj edilerek çöktelden ayrıştırılmış ve ardından test tarihine kadar -80 °C'de saklanmıştır. 8-izoprostan (8-iso-PGF_{2a}) ölçümü için Abcam ® (Cambridge, UK) tarafından 8-izoprostan için üretilmiş olan spesifik enzim immuno-assay (EIA) kiti kullanılmıştır. Test sensitivitesinin 1 pikogram/desilitre (pg/dl) düzeyinde olduğu ve kitin 2,3-dinor-8-isoPGF_{2a}, 2,3-dinor-11β-PGF_{2a}, PGF 1a, 8-iso PGE₂ ve 8-iso PGE₁ gibi ilişkili moleküllerle çapraz reaksiyon gösterme miktarının < 0.01 % olduğu üretici firma tarafından belirtilmektedir.

Test için daha önce -80 °C'de saklanan örnekler, kullanım kılavuzunda belirtildiği şekilde 1 gün önce oda sıcaklığına alınmış ve tüm test prosedürü kit kullanım kılavuzu ve rehberine uygun şekilde yürütülmüştür. Ayrıca merkez laboratuvarlarında Jaffe reaksiyonu baz alınarak her örnek için ayrı ayrı kreatinin miktarına bakılmış ve uç derişim değerlerindeki idrar örnekleri çalışma dışı bırakılmıştır.

4.4. Plazma Malondialdehit Analizi

Analiz için kan alınmasını kabul eden hastalardan PSG çalışması sonrası sabah saatlerinde alınan kanlar süratle laboratuvara ulaştırılmış ve plazma ayrıştırılarak -80°C 'de saklanmıştır. Plazma MDA analizi için Abcam ® (Cambridge, UK) tarafından üretilmiş olan lipid peroksidasyon assay kiti kullanılmıştır. Kitte belirtilen test protokolüne uyularak örnekler ve kit malzemeleri 1 gün önceden oda sıcaklığına alınmıştır. Ölçümde fluorometrik yöntem kullanılmış ve sonuçlar nanomol/mililitre (nmol/ml) cinsinden ifade edilmiştir.

4.5. Çalışma Bütçesi

Hasta popülasyonunu, uyku apnesi şüphesiyle muayene edilip PSG istenen ve bu nedenle hospitalize edilen bireyler oluşturduğundan için standart prosedüre bağlı kalınarak ek maliyet meydana gelmemiş ve bunun için ayrı bir bütçe ayrılmasına ihtiyaç duyulmamıştır. Metabolitlerin idrarda (8-izoprostan) ve plazmada (MDA) ölçümü için kullanılan kitlerin alımı için gerekli bütçe Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından sağlanmıştır.

4.6. Etik Kurul İzni

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun GO 16/22-32 kararıyla onay alınarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca araştırmaya dahil edilen her hastaya çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek onamları alınmıştır.

4.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 kullanılarak yapılmıştır. Test verilerinin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirilmiştir. İki grubun ortalamaları arasındaki fark Student's t-test yardımıyla karşılaştırılmış, değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analiziyle ölçülmüştür. % 95'lik güven aralığı (CI) için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. Demografik Bulgular ve Polisomnografi Parametrelerinin Dağılımı

Hasta popülasyonu 25 erkek (% 61) ve 16 kadından (% 39) oluşmakta olup erkek hastaların yaş ortalaması 44.2 , kadın hastaların yaş ortalaması 41.6'dır. En genç hasta 18, en yaşlı hasta 65 yaşındadır. Vücut kitle indekslerine bakıldığında 17.6 ile 35.0 kg/m² arasında değiştiği görülmektedir. Minimum apne-hipopne indeksi 1.2/saat olarak saptanmış olup AHİ<5 olan, yani basit horlama hastası olan kişi sayısı 8'dir. OUA semptomları sergileyen, AHİ değeri 5 ve üzerinde olan kalan 33 hasta OUAS grubunu oluşturmuştur. AHİ:15 ve üzeri saptanan, yani orta ve ağır apne grubundaki hasta sayısı 21 olup en yüksek AHİ değerinin 138.5/saat olduğu görülmüştür. Tüm popülasyonun ortalama apne-hipopne indeksinin 34.8 (\pm 34.9 Standart Deviasyon [SD]) olduğu görülmektedir.

Ortalama apne süresinin ve maksimum apne süresinin de hipoksi açısından risk taşıdığı hipoteziyle hasta topluluğundaki dağılımı belirlenmiş ve ortalama değerlerinin sırasıyla 15.9 (\pm 10.2) sn ve 33.2 (\pm 28.7) sn olduğu bulunmuştur. Oksidatif stresle korelasyon gösterebileceği öngörülerek dakika cinsinden O₂ satürasyonunun % 90'ın altında geçirildiği süre, ortalama O₂ satürasyonu ve minimum O₂ satürasyonu ve son olarak oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) değerleri hesaplanmıştır.

Hastaların idrar 8-izoprostan düzeylerini rapor eden çeşitli çalışmalarda pg/mg creatinine, nanogram/mg creatinine, nanomol/milimol creatinine gibi değerler kullanıldığı görülmüş, bazı çalışmalarda da direkt olarak pg/ml biriminin kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmada da idrar izoprostan düzeyleri pg/ml cinsinden hesaplanıp rapor edilmiştir (bkz.Tartışma). Çalışmamızı oluşturan hastaların idrar 8-izoprostan düzeylerinin 57.77 ile 730.94 pg/ml arasında dağılım gösterdiği ve ortalama düzeyin 341.64 (\pm 159.11) pg/ml olduğu görülmüştür. Plazma malondialdehit düzeyleri, literatürle uyumlu şekilde nmol/ml cinsinden rapor edilmiş olup 0,258 ile 1,331 nmol/ml düzeyleri arasında dağılım gösterdiği ve ortalama düzeyin 0,856 (\pm 0,259) nmol/ml olduğu görülmüştür. Demografik bilgiler, polisomnografi parametreleri ve idrar ve plazma metabolit düzeylerinin özeti topluca **Tablo 1**'de sunulmuştur:

Tablo 1: Hastaların genel demografik, polisomnografik parametreleri ve idrar 8-izoprostan ve plazma MDA düzeyleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama \pm SD
Yaş	18	67	43.3 \pm 13.9
VKİ	17.6	35.0	28.9 \pm 4.4
AHI	1.2	138.5	34.8 \pm 34.9
Ortalama Apne Süresi (sn)	0.0	49.7	15.9 \pm 10.2
Maksimum Apne Süresi (sn)	0.0	123.1	33.2 \pm 28.7
% 90 Altında Satürasyonda Geçirilen Süre (dk)	0.0	304.2	35.9 \pm 71.2
Ortalama O ₂ Satürasyonu	83.7	98.0	93.5 \pm 3.1
Minimum O ₂ Satürasyonu	60.0	96.0	84.2 \pm 9.7
ODİ	0.0	115.3	26.9 \pm 31.9
İdrar 8-İzoprostan Konsantrasyonu (pg/ml)	57.77	730.94	341.64 \pm 159.11
Plazma MDA Konsantrasyonu (nmol/ml)	0.258	1.331	0.856 \pm 0.259

5.2. Hasta Popülasyonunun Alt Grupları ve Analizi

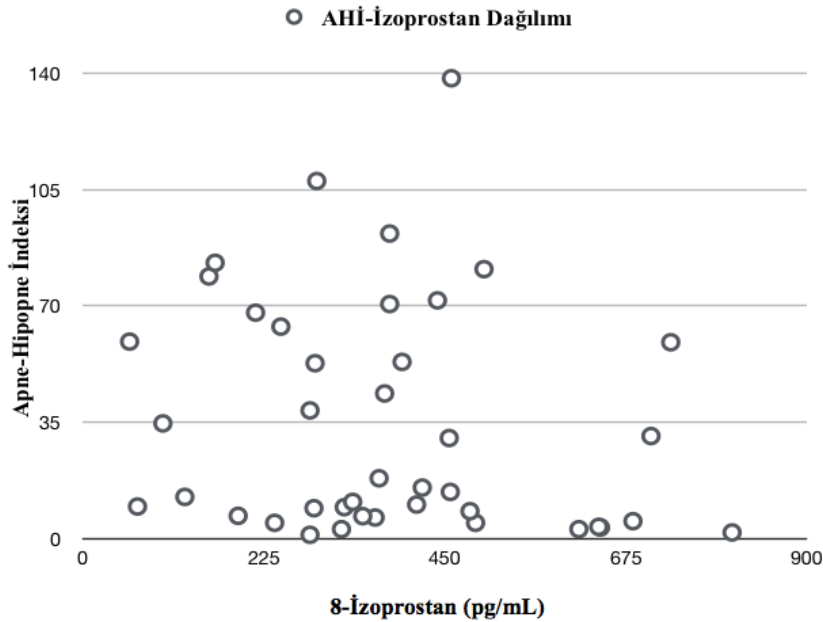
Hastalarda tekrarlayan hipoksi ve buna bağlı oksidatif stres miktarını etkileyeceği düşünülen çeşitli parametrelere göre hasta popülasyonu, her parametrenin analizi için ikişer gruba ayrıldı (bkz. **Tablo 2** ve **Tablo 3**).

- **AHI ve 8-iso-PGF2a:** Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda saptanacak oksidatif stres düzeyinin primer horlama hastalarından ya da sağlıklı hastalardan yüksek olduğu önceki çalışmalarda rapor edildiğinden hastalar AHI < 5/saat (8 hasta) ve AHI \geq 5/saat (33 hasta) şeklinde iki gruba ayrılarak izoprostan düzeylerinin

karşılaştırması yapıldı. Ayrıca $AHI < 15$ /saat (hafif şiddette OUA hastaları ve basit horlama hastaları) ve $AHI \geq 15$ /saat (orta ve ağır şiddette OUA hastaları) şeklinde iki grup oluşturularak izoprostan değerleri bu gruplar arasında da karşılaştırıldı. OUA saptanmayan hasta grubunun ($AHI < 5$ /saat) ortalama 8-iso-PGF2a düzeyinin $364.03 (\pm 177.55)$ pg/ml olduğu, OUA saptanan hasta grubunun ($AHI \geq 5$ /saat) ortalama 8-izoprostan (8-iso-PGF2a) düzeyinin ise $336.22 (\pm 156.83)$ pg/ml olduğu görüldü. Düzeylerin apneik olmayan hastalarda genel olarak daha yüksek seyrettiği ancak bu durumun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p= 0.620$, $t= 0.439$).

$AHI < 15$ /saat ve $AHI \geq 15$ /saat düzeyine göre oluşturulan gruplarda $AHI < 15$ /saat olan hastaların ortalama 8-iso-PGF2a düzeyinin $329.69 (\pm 146.99)$ pg/ml olduğu, $AHI \geq 15$ /saat olan hastaların 8-iso-PGF2a düzeyinin ise $353.02 (\pm 172.71)$ pg/ml olduğu belirlendi. Apne-hipopne indeksi yüksek olan grupta 8-iso-PGF2a düzeylerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülse de bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşıldı ($p= 0.494$, $t= -0.465$).

Genel olarak AHI düzeyiyle 8-iso-PGF2a düzeyinin ilişkisi **Şekil 3**'te grafik şeklinde gösterilmiştir:



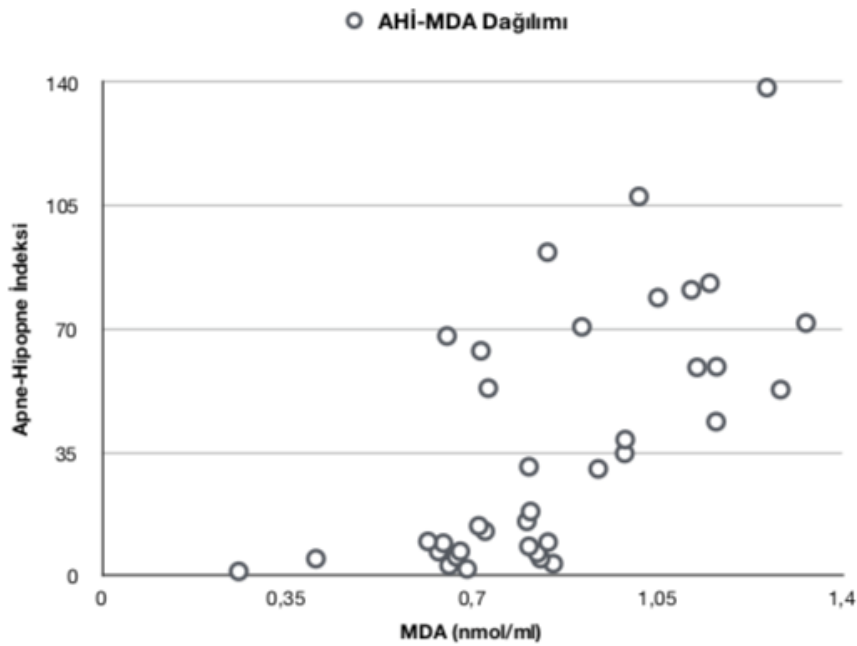
Şekil 3: AHI düzeyiyle 8-iso-PGF2a düzeylerinin genel dağılımı

- **AHİ ve MDA:** Plazma MDA analizi yapılabilen hasta grubunda basit horlama görülen ($AH\dot{I} < 5/\text{saat}$) 6 hastanın ve obstrüktif uyku apnesi saptanan ($AH\dot{I} \geq 5/\text{saat}$) 31 hastanın plazma MDA düzeyleri karşılaştırıldığında basit horlama hastalarının ortalama MDA düzeyinin $0.615 (\pm 0.237)$ nmol/ml olduğu, obstrüktif uyku apnesi saptanan semptomatik hastaların ortalama MDA düzeyinin $0.903 (\pm 0.213)$ nmol/ml olduğu görüldü. OUA saptanan hastalardaki yüksek apne düzeyinin istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görüldü ($p = 0.005$, $t = - 2.972$).

Benzer şekilde $AH\dot{I}:15/\text{saat}$ değeri sınır kabul edildiğinde; basit horlama ve hafif OUA hastalarının bir arada gruplandığı 16 kişilik hasta popülasyonu orta ve ağır OUA hastalarının oluşturduğu 21 kişilik hasta popülasyonunun plazma MDA değerleri karşılaştırıldı. $AH\dot{I} < 15/\text{saat}$ olan grubun ortalama MDA düzeyinin $0.678 (\pm 0.159)$ nmol/ml olduğu, $AH\dot{I} \geq 15/\text{saat}$ olan grubun ortalama MDA düzeyinin ise $0.992 (\pm 0.198)$ nmol/ml olduğu görüldü. Bu iki gruptaki ortalama MDA düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görüldü ($p < 0.001$, $t = - 5.182$).

Ayrıca hastalar, $AH\dot{I}$ 'deki apne ve hipopne oranlarına göre $H\dot{I} > A\dot{I}$ (23 hasta) ve $A\dot{I} > H\dot{I}$ (14 hasta) olarak ayrıldıklarında hipopneleri çoğunlukta olan hasta grubunun ortalama MDA değerinin $0.743 (\pm 0.183)$ nmol/ml olduğu, apneleri çoğunlukta olan hasta grubunun ortalama MDA değerinin ise $1.042 (\pm 0.205)$ nmol/ml olduğu görüldü. Aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görüldü ($p < 0.001$, $t = -4.625$).

Genel olarak $AH\dot{I}$ düzeyiyle MDA düzeylerinin ilişkisi **Şekil 4**'te grafik şeklinde gösterilmiştir:



Şekil 4: AHİ düzeyiyle MDA düzeylerinin genel dağılımı

- **Ortalama Apne Süresi ve 8-iso-PGF2a:** Çalışma grubumuzda ortalama apne süresinin median değeri 15.9 sn olarak bulunmuştur. Bu median değerinin altında ve üstünde kalan hastalar gruplandırılarak 8-iso-PGF2a karşılaştırmaları yapıldığında; apne süresi kısa olan 20 hastanın ortalama 8-iso-PGF2a değeri 328.74 (± 148.00) pg/ml iken ortalama apne süreleri daha uzun olan 21 hastanın ortalama 8-iso-PGF2a seviyesi 353.93 (± 171.55) pg/ml olarak bulunmuştur. Ortalama apne süresinin uzaması ile metabolit düzeylerinin artma trendinde olduğu, yine de bu durumun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlenmiştir ($p = 0.496$, $t = -0.502$).

- **Ortalama Apne Süresi ve MDA:** Ortalama apne süresinin median değerine göre Hastalar iki gruba ayrıldığında 15.9 saniyeden kısa ortalama apne süresine sahip 16 kişilik grubun ortalama plazma MDA düzeyinin 0.698 (± 0.178) nmol/ml olduğu, ortalama apne süresinin 15.9 saniyeden uzun olduğu 21 kişilik grupta ise ortalama MDA düzeyinin 0.976 (± 0.210) nmol/ml olduğu görülmüştür. Sonuç olarak daha uzun ortalama apne süresine sahip hasta popülasyonunda plazma MDA düzeyleri ile ölçülen oksidatif stresin daha yüksek olduğu ve bu durumun istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görülmüştür ($p < 0.001$, $t = -4,257$).

- **Satürasyonun %90'ın Altına Düşmesi ve 8-iso-PGF2a:** Hastaların %90 oksijen satürasyonunun altında zaman geçirmiş olmalarının da hipoksi nedeniyle oksidatif stresi artırması beklenerek SaO₂ 'nin % 90'ın altına düştüğü ve düşmediği hastalar iki farklı grupta toplandı. Sırasıyla ilk grupta 27, ikinci grupta 14 hasta olduğu görüldü. Hipoksik grupta ortalama 8-iso-PGF2a düzeyi 334.89 (±169.73) pg/ml bulunurken oksijen satürasyonunun % 90'ın üzerinde seyrettiği grupta ortalama 8-iso-PGF2a düzeyinin 354.66 (±141.44) pg/ml olduğu bulundu. Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p= 0.354 , t= -0.373).
- **Satürasyonun %90'ın Altına Düşmesi ve MDA:** Hastalarda ayrıca satürasyon düzeylerinin %90'ın altına düşüp düşmediğine bakıldığında, hastaların sırayla 26 ve 11 kişiden oluşan iki farklı grup oluşturduğu görüldü. MDA düzeyleri; O₂ satürasyonunun eşik değerinin altına düştüğü hasta grubunda 0.944 (±0.207) nmol/ml, eşik değerinin altına düşmediği hasta grubunda ise 0.647 (±0.177) nmol/ml olarak saptandı. Grup ortalamaları arasındaki bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü (p < 0.001, t= 4.158).
- **ODİ ve 8-iso-PGF2a:** ODİ düzeyinin desatürasyon olaylarını doğrudan yansıttığı göz önüne alınarak, hastalar ortanca ODİ düzeyi olan 9.1/saat değerine göre iki gruba ayrılmıştır. ODİ düzeyi düşük olan grubun idrarındaki ortalama 8-iso-PGF2a konsantrasyonu 344.46 (±140.19) pg/ml, ODİ düzeyi yüksek olan grubun ortalama idrar 8-iso-PGF2a konsantrasyonu 338.96 (±178.74) pg/ml olarak bulunmuştur. Bu durumun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (p= 0.254, t= 0.109).
- **ODİ ve MDA:** Hastalar median ODİ değeri olan 9.1/saat referans alınarak iki gruba ayrıldığında; eşik değerinin altındaki 16 kişilik hasta grubunun ortalama MDA konsantrasyonunun 0.683 (±0.162) nmol/ml olduğu, eşik değerinin üstündeki 21 kişilik hasta grubunun ortalama MDA konsantrasyonunun ise 0.988 (±0.203) nmol/ml olduğu ve ortalamalar arasındaki bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü (p < 0.001, t= -4.936).

Tablo 2: Çeşitli PSG parametrelerine göre idrar 8-iso-PGF2a konsantrasyonlarının karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	ALT GRUPLAR	Sayı (N)	Ortalama ± SD	p değeri (%95 CI için)
OUA Varlığı	Yok (AHI < 5)	8	364.03 ± 177.55	0.620
	Var (AHI ≥ 5)	33	336.22 ± 156.83	
AHI Seviyesi	AHI < 15	20	329.69 ± 146.99	0.494
	AHI ≥ 15	21	353.02 ± 172.71	
Ortalama Apne Süresi (OAS) (Median:15.9 sn)	OAS < 15.9 sn	20	328.74 ± 148.00	0.496
	OAS ≥ 15.9 sn	21	353.93 ± 171.55	
SaO ₂ < %90 Gözlenmesi	Var	27	334.89 ± 169.73	0.354
	Yok	14	354.66 ± 141.44	
ODİ (Median:9.1/saat)	ODİ < 9.1	20	344.46 ± 140.19	0.254
	ODİ ≥ 9.1	21	338.96 ± 178.74	

Tablo 3: Çeşitli PSG parametrelerine göre plazma MDA konsantrasyonlarının karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	ALT GRUPLAR	Sayı (N)	Ortalama ± SD	p değeri (%95 CI için)
OUA Varlığı	Yok (AHI < 5)	6	0.615 ± 0.237	0.005
	Var (AHI ≥ 5)	31	0.903 ± 0.213	
AHI Seviyesi	AHI < 15	16	0.678 ± 0.159	< 0.001
	AHI ≥ 15	21	0.992 ± 0.198	
Ortalama Apne Süresi (OAS) (Median:15.9 sn)	OAS < 15.9 sn	16	0.698 ± 0.178	< 0.001
	OAS ≥ 15.9 sn	21	0.976 ± 0.210	
SaO ₂ < %90 Gözlenmesi	Var	26	0.944 ± 0.207	< 0.001
	Yok	11	0.647 ± 0.177	
ODİ (Median:9.1/saat)	ODİ < 9.1	16	0.683 ± 0.162	< 0.001
	ODİ ≥ 9.1	21	0.988 ± 0.203	

5.3. Polisomnografik Parametrelerin ve Metabolit Düzeylerinin Korelasyon Analizi

PSG parametreleri ve 8-iso-PGF2a düzeyleri arasında Pearson korelasyon analizi uygulanmış olup analiz sonuçları **Tablo 4**'te sunulmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde:

- **AHI:** Ortalama apne süresi ($r= 0.616$), maksimum apne süresi ($r= 0.708$), oksijen satürasyonunun % 90'ın altında seyrettiği süre ($r= 0.635$) ve ODİ değeriyle ($r= 0.963$) pozitif korelasyon gösterdiği; ortalama O₂ satürasyonu ($r= -0.683$) ve minimum O₂ satürasyonu ($r= -0.792$) negatif korelasyon gösterdiği ve bu bulguların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. 8-iso-PGF2a değeriyle pozitif yönelimde olup ($r= 0.017$) bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir.
- **Ortalama Apne Süresi:** 8-iso-PGF2a değeriyle negatif korelasyon eğiliminde olup ($r= -0.164$) bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir.
- **Maksimum Apne Süresi:** 8-iso-PGF2a değeriyle negatif korelasyon eğiliminde olup ($r= -0.193$) bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir.
- **Oksijen satürasyonunun % 90'ın altında seyretmesi:** 8-iso-PGF2a değeriyle negatif korelasyon eğiliminde olup ($r= -0.115$) bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir.
- **Ortalama O₂ Satürasyonu:** 8-iso-PGF2a değeriyle pozitif korelasyon eğiliminde olup ($r= 0.075$) bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir.
- **Minimum O₂ Satürasyonu:** 8-iso-PGF2a değeriyle pozitif korelasyon eğiliminde olup ($r= 0.026$) bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir.
- **ODİ:** 8-iso-PGF2a değeriyle pozitif korelasyon eğiliminde olup ($r= 0.010$) bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

PSG parametreleri ve plazma MDA düzeyleri arasında Pearson korelasyon analizi uygulanmış olup analiz sonuçları **Tablo 5**'te sunulmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde:

- **AHI:** MDA düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermekte olup ($r= 0.662$), bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).
- **Ortalama Apne Süresi:** MDA düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermekte olup ($r= 0.507$), bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p= 0.001$).
- **Maksimum Apne Süresi:** MDA düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermekte olup ($r= 0.524$), bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p= 0.001$).
- **Oksijen satürasyonunun % 90'ın altında seyretmesi:** MDA düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermekte olup ($r= 0.338$), bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p= 0.041$).
- **Ortalama O₂ Satürasyonu:** MDA düzeyleriyle negatif korelasyon göstermekte olup ($r= -0.507$), bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p= 0.001$).
- **ODİ:** MDA düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermekte olup ($r= 0.584$), bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Tablo 5. Polisomnografi parametreleri ve plazma metabolit düzeylerinin korelasyon analizi

		ahi	ortalama apne süresi	maksimum apne süresi	%90 altında geçirilen süre	ortalama o2 satürasyonu	odi	mda
ahi	Pearson Correlation	1	,616**	,708**	,635**	-,683**	,963**	,662**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	41	41	41	41	41	41	37
ortalama apne süresi	Pearson Correlation	,616**	1	,908**	,667**	-,672**	,620**	,507**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,000	,000	,000	,001
	N	41	41	41	41	41	41	37
maksimum apne süresi	Pearson Correlation	,708**	,908**	1	,598**	-,614**	,696**	,524**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000	,000	,001
	N	41	41	41	41	41	41	37
%90 altında geçirilen süre	Pearson Correlation	,635**	,667**	,598**	1	-,852**	,750**	,338**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000		,000	,000	,041
	N	41	41	41	41	41	41	37
ortalama o2 satürasyonu	Pearson Correlation	-,683**	-,672**	-,614**	-,852**	1	-,786**	-,507**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000		,000	,001
	N	41	41	41	41	41	41	37
odi	Pearson Correlation	,963**	,620**	,696**	,750**	-,786**	1	,584**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	41	41	41	41	41	41	37
mda	Pearson Correlation	,662**	,507**	,524**	,338**	-,507**	,584**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,001	,041	,001	,000	
	N	37	37	37	37	37	37	37

6. TARTIŞMA

PSG, halen OUA tanısında ve şiddetini belirlemede altın standart test olma özelliğini sürdürmektedir (93). Ancak gelişmiş ekipman ve personel gerektirmesi, zaman alıcı ve pahalı olması gibi nedenler nedeniyle toplum genelinde çok yaygın olan OUA'lı hastaların tanı ve takip gereksinimi nedeniyle oluşan talebe yeterince cevap verememektedir. Bu nedenle geniş kitlelerde OUA'lı hastaların taranabilmesi için kullanılabilir basit, hızlı ve maliyeti düşük testlerin geliştirilebilmesi için birçok araştırma yapılmıştır.

Taramada ve OUA tanısında kullanılabilen düşünülen Epworth Uykululuk Skalası, Berlin Anketi ve STOP-Bang gibi skala ve anketlerin OUA tanısındaki kullanımının sınırlı olduğu saptanmıştır. Örneğin kimi testlerin spesifitesi daha yüksek iken OUA taramasında sensitiviteyi yetersiz kalmakta, görece yüksek sensitiviteye sahip olan testler ise orta ve yüksek şiddetli apne gruplarını ortaya çıkarabilirken düşük şiddetli apneye sahip hastaları gözden kaçırabilmektedir. Pek çok çalışmayı bir arada değerlendiren büyük metodolojik çalışmalar, inceledikleri çalışmalar arasında metotlar açısından tutarsızlıklar saptamakta, bu durum da testlerin değeri konusunda genelleme yapılabilmesini güçleştirmektedir. Sonuç olarak bu anket ve sorgulama araçları AHİ ve diğer PSG parametreleriyle yüksek oranda korelasyon göstermemekte ve OUA tanısında PSG'nin yerini alma konusunda yetersiz kalmaktadır (3,148,149,150,151,152,153). Benzer şekilde antropometrik ölçümlerin ve üst havayolu muayenesi ve ölçümlerinin AHİ değerleriyle korelasyon gösterdiği; ancak yine de AHİ değerleriyle yeterince örtüşmediği, farklı hasta popülasyonlarına ve ırklara genellenemediği ve OUA hastalarının taramasında kullanılamayacağı görülmektedir (154, 155, 156, 157, 158, 159, 160).

Son yıllarda OUA taramasında hızlı ve ucuz testler olarak yaygın bir şekilde kullanılabilmesi hedeflenerek birçok molekül üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Günümüze kadar düzeyleri AHİ ile korelasyon gösterdiği tespit edilen moleküller arasında interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α), c-reactive protein (CRP), ICAM-1, VCAM-1, L-selektin, çeşitli lökotrienler ve başka pek çok molekül bulunmuştur (161). Ohga ve ark. kan ICAM-1 ve L-selektinin uyku öncesi ve uyku sonrası düzeylerinin OUA'lı hastalarda sağlıklı hastalara göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlar, bu durumun hipoksiye bağlı inflamasyonun göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (162).

Yokoe ve ark. OUA'lı hastalarda serum CRP, IL-6 düzeylerinin ve monositlerde spontan IL-6 üretiminin OUA'sı bulunmayan obez kontrol hastalarından daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca OUA grubundaki hastalara 1 ay boyunca nazal CPAP tedavisi verilmiş ve tedavi sonrası bu parametreler bazal düzeylerine göre anlamlı ölçüde azalmıştır (163). Benzer bir çalışmada Çiftçi ve ark. OUA tanısı konmuş ve OUA'sı olmayan iki ayrı gruptan oluşan obez hastalarda yaptıkları çalışmada; OUA olmayan hasta grubunda serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin AHİ ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile korelasyon göstermediğini, ancak OUA tanılı hastalarda bu moleküllerin düzeylerinin AHİ ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bu hasta grubunda da molekül düzeylerinin VKİ ile ilişkisi saptanmamıştır. Sonuç olarak OUA'da VKİ'den bağımsız olarak inflamasyon belirteçlerinin arttığını saptamışlardır (79). Minoguchi ve arkadaşları, 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 (164). OUA düzeyiyle inflamasyon belirteçlerinin ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada Kuşçu ve arkadaşları, hastalarda AHİ ile ölçülen apne şiddetinin artışıyla plazma IL-6 düzeylerinin artış gösterdiğini, antiinflamatuvar etki yapan IL-10 düzeylerinin ise düşüş gösterdiğini saptamışlardır (165).

Yine de bu testlerin yaygınlaşması için literatürde yeterli veri birikmediği görülmektedir. Sistematik çalışmalarda tek molekülün tanıda yeterli olmayacağı, yalnızca birden fazla molekül grubunun eşzamanlı kullanıldığı testlerin prediktif ve tanısal değerlerinin yeterli düzeyde olup taramada kullanılma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmaktadır (166). Bu nedenle incelenen moleküller belirteçler pratikte kendilerine yer bulamamıştır.

OUA'nın patofizyolojisi özellikle 2000'li yıllardan sonra daha net anlaşılmaya başlanmış ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur (61,65,70). OUA'nın kardiyovasküler morbidite ve mortalite oluşturmasında başlıca suçlanan mekanizma intermittan hipoksidir ve buna bağlı

olarak artan oksidatif streştir (5,128,142,167,168,169,170). OUA'da çeşitli vücut dokularında intermittan hipoksi ve oksidatif stres düzeyinin ölçülmesinde pek çok molekül araştırılmıştır. Bunlar arasında tiyobarbitürik asit-ilişkili maddeler (TBARS), ileri glikasyon ürünleri, ileri glikasyon son ürünlerinin çözünebilir reseptörleri (sRAGE), 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), reaktif oksijen metabolitleri (ROM), malondialdehit (MDA), o,o'-ditirozin, homosistein, glutatyon gibi moleküller yer almaktadır (137,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180).

Lima ve ark. obez hastaları OUA tanısı olmayanlar, orta veya şiddetli OUA saptanıp CPAP tedavisi almayanlar ve orta veya şiddetli OUA saptanıp CPAP tedavisi alanlar olarak 3 gruba ayırmışlardır. OUA'ya sahip obez hasta grubunda diğer hastalara göre süperoksit üretiminin arttığını ve artan süperoksit seviyesinin CPAP tedavisiyle düştüğünü göstermişlerdir (181). Jurado-Gamez ve ark. OUA'lı hastalarda bağımsız başka parametrelerin yanında, oksidatif stres belirteçleri olan 8-OHdG ve MDA seviyelerinin sağlıklı hastalara göre artış gösterdiğini ve CPAP tedavisinden sonra oksidatif stresin iyiye gittiğini saptamışlardır (182). Alonso-Fernandez ve ark. sağlıklı ve OUA'lı hastalardan oluşan prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör bir cross-over çalışmasında OUA'lı hastaların sağlıklı hastalara göre daha yüksek 8-izoprostan ve daha düşük total nitrat ve nitrit düzeylerine sahip oldukları, CPAP tedavisinden sonra bu düzeylerin normalize hale geldiğini göstermişlerdir (183).

OUA ile oksidatif stresin anlamlı korelasyon göstermediğini saptayan çalışmalar da mevcuttur. Ntalapascha ve ark. 18 ağır OUA hastası ve 13 kontrol hastasını içeren çalışmalarında plazma protein karbonilleri, eritrosit katalaz aktivitesi, 8-izoprostan, süperoksit dismutaz, TBARS ve total antioksidan kapasitesi düzeylerinde sağlıklı bireyler ve OUA hastaları arasında anlamlı farklılıklar olmadığını ve bu düzeylerin AHİ, uyanma (arousal) ve desatürasyon indeksiyle korelasyon göstermediğini bulmuşlardır (184).

6.1. 8-iso-PGF2a ve OUA Parametreleriyle İlişkisi:

Vücutta hipoksi atakları sırasında artan oksidatif stres durumunda salındığı tespit edilen 8-izoprostanın (8-iso-PGF2a) aynı zamanda koroner arter hastalığında, sigara içenlerde, hipertansiyonda, KOAH hastalarında, Parkinson hastalığında,

kemoterapide, diyabette ve astımda da artış gösterdiği tespit edilmiştir (130,131,132, 133,134,185). OUA'da bu molekülün düzeyini araştıran ilk çalışmalardan olan Carpagnano ve ark.larının 2003 yılındaki çalışmasında 18 OUA hastasıyla yaş ve ağırlık yönünden denk 12 sağlıklı bireyin sabah saatlerinde dışarı verilen yoğunlaşmış nefes havasında (nefes kondensatı) ve kanlarında enzim immünoassay (EIA) yöntemiyle 8-iso-PGF2a konsantrasyonları ölçülmüştür. Bu değerlerin sırayla nefes havası kondensatı ve plazma için; OUA hastalarında (9.5 ± 1.9 pg/ml ve 9.7 ± 1.5 pg/ml) sağlıklı bireylere göre (6.7 ± 0.2 pg/ml ve 7.1 ± 0.3 pg/ml) anlamlı olarak artış gösterdiği bulunmuştur ($p < 0.0001$). Ayrıca CPAP tedavisi sonrası nefes kondensatlarındaki düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düştüğünü de saptamışlardır (186). Başka bir çalışmada Minoguchi ve ark. 40 obez OUA hastasını ve 18 obez ve 12 normal ağırlıkta OUA'sı olmayan bireyi karşılaştırmışlar ve sabah saatlerinde kan yüksek sensitiveli CRP (hsCRP) ve idrar 8-iso-PGF2a ölçümlerini karşılaştırmışlardır. Orta ve ağır şiddette OUA hastalarındaki hsCRP ve 8-iso-PGF2a konsantrasyonlarının sağlıklı bireylerdeki veya hafif OUA'ya sahip hastalardaki konsantrasyonlara göre anlamlı ölçüde yükseldiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca idrarda ölçülen gecelik 8-iso-PGF2a atılımının OUA hastalarında AHİ, uykuda hipoksi süresi, VKİ ve hsCRP düzeyleriyle istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde korelasyon gösterdiğini ve CPAP tedavisiyle kan hsCRP ve idrar-iso-PGF2a konsantrasyonlarının azaldığını bulmuşlardır (187).

Biltagi ve ark.larının adenoid hipertrofi 40 adet pediatrik OUA hastasının ve 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunun nefes kondensatlarında sırayla 8-iso-PGF2a ve IL-6 düzeylerini ve kardiyak fonksiyonları karşılaştırdıkları çalışmalarında, klinik OUA skorunun 40'tan yüksek olduğu gruptaki konsantrasyonların (58.595 ± 2.86 pg/ml ve 38 ± 1.77 pg/ml) kontrol grubundaki konsantrasyonlardan (34.9 ± 1.5 pg/ml ve 7.02 ± 0.3 pg/ml) yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.0001$). Konsantrasyonlar ve klinik skorla kardiyak diyastolik disfonksiyonunun derecesi arasında da pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p < 0.0001$) (188).

Del Ben ve arkadaşları; horlaması ve muhtemel OUA'sı olan 138 hastanın bazal portabl PSG ölçümlerini, idrar 8-iso-PGF2a, serum nitrit/nitrat seviyelerini

(NOx), serum çözünebilir NOX2-derive peptit seviyelerini ve akış-kaynaklı brakiyal arter dilatasyonunu (FMD) ölçmüşler ve ağır OUA tespit edilen 10 hastanın 6 ay nCPAP tedavisi sonrasında yeniden ölçümlerini yapmışlardır. Ağır OUA'lı hastaların yüksek idrar 8-iso-PGF2a ($p < 0.001$), yüksek serum NOX2 ve düşük serum NOx seviyeleri olduğunu göstermişlerdir. FMD ve OUA şiddeti arasında negatif korelasyon gözlenmiş, AHİ düzeyleri santral obezite endeksleri ve idrar 8-iso-PGF2a düzeyleriyle anlamlı ölçüde korele bulunmuştur ($r = 0.298$, $p < 0.001$). Sadece metabolik sendromun ($t = -4.63$, $p < 0.001$) ve idrar 8-iso-PGF2a düzeyinin ($t = -2.02$, $p < 0.05$) FMD'nin bağımsız prediktörleri olduğu görülmüştür. Ayrıca 6 ay nCPAP tedavisi sonrası idrar 8-iso-PGF2a ($p < 0.01$) ve serum NOX2'de ($p < 0.005$) anlamlı düşüş gözlenmiştir (189).

Pia Villa ve ark. uykuda solunum bozukluğu olan 65 çocuk hastada idrar 8-iso-PGF2a ölçümlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında bu ölçümlerin uyku video kaydının klinik skoruyla ($r = 0.38$, $p = 0.002$) ve AHİ ile ($r = 0.24$, $p = 0.05$) pozitif korelasyon; yaşla ($r = -0.36$, $p = 0.003$) ve vücut yüzey alanıyla ($r = -0.38$, $p = 0.002$) negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. AHİ ≥ 5 olan çocuklarda AHİ < 5 olan çocuklara göre 8-iso-PGF2a düzeyinin anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu görülmüştür ($p < 0.01$) (190).

Alonso-Fernandez ve ark. benzer şekilde OUA'lı hastalarda plazma 8-iso-PGF2a düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve CPAP tedavisiyle azalma gösterdiğini saptamışlardır (183).

OUA'da 8-izoprostanın yükseldiğini gösteren bu çalışmaların yanısıra aksi yönünde bulgular elde eden çalışmalar da mevcuttur. Svatikova ve ark. ek hastalığı olmayan 41 erkek orta şiddette OUA hastasını 35 sağlıklı kontrol hastasıyla karşılaştırmış; uyku öncesi ve uyku sonrası plazma 8-iso-PGF2a düzeylerinin sağlıklı kişilerle OUA hastaları arasında farklılık göstermediğini, OUA hastalarında CPAP tedavisinin 8-iso-PGF2a düzeyinde değişikliğe neden olmadığını saptamışlardır (191).

Montgomery-Downs ve ark. 47 pediyatrik hastada PSG çalışması sonrası sabah idrarlarında 8-iso-PGF2a düzeylerine bakmışlardır. Bireylerin %15'inde hafif,

%9’unda orta, %6’sında ağır OUA saptanmış; 8-iso-PGF2a düzeylerinin hiçbir polisomnografik ölçümle korelasyon göstermediği görülmüştür (192).

Ntalapascha ve ark. da 18 ağır OUA hastası ve 13 kontrolden oluşan çalışmalarında 8-iso-PGF2a düzeylerinde OUA hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterememişlerdir ($p > 0.05$). AHİ, arousal ve desatürasyon indeksiyle seviyeler arasında ilişki bulunmamıştır (184).

Yukarıdaki sayılan çalışmalar ve elde edilen veriler ışığında çalışmamızda bu molekülün AHİ ile korelasyonunu ve OUA hastalığındaki seviyelerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda hastalar basit horlama hastaları ($AHİ < 5/\text{saat}$) ve OUA hastaları ($AHİ \geq 5/\text{saat}$) şeklinde iki gruba ayrıldığında ortalama 8-iso-PGF2a değerlerinin sırayla 364.03 ± 177.55 pg/ml ve 336.22 ± 156.83 pg/ml olduğu ve bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p= 0.620$). Ayrıca $AHİ = 15/\text{saat}$ seviyesi baz alınarak hastalar gruplandırıldığında 8-iso-PGF2a seviyesinin $AHİ \geq 15/\text{saat}$ olan grupta daha yüksek olduğu (353.02 ± 172.71 pg/ml vs. 329.69 ± 146.99 pg/ml) tespit edilmiş ancak istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p= 0.494$). Median ortalama apne süresi olan 15.9 sn’nin altında ve üstünde seyreden grupta (328.74 ± 148.00 pg/ml vs. 353.93 ± 171.55 pg/ml, $p= 0.496$), median ODİ olan 9.1/saat’in altında ve üstünde değerlere sahip hasta grubunda (344.46 ± 140.19 pg/ml vs. 338.96 ± 178.74 pg/ml, $p= 0.254$) da anlamlı farklılık bulunmamıştır. Korelasyon analizinde maksimum apne süresi ($r= -0.193$, $p= 0.226$), SaO_2 ’nin % 90’ın altında geçirilen süre ($r= -0.115$, $p= 0.475$), ortalama SaO_2 ($r= 0.075$, $p= 0.642$), minimum SaO_2 ($r= 0.026$, $p= 0.871$) ve ODİ ($r= 0.010$, $p= 0.948$) ile 8-iso-PGF2a düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tüm bu bulgular göz önüne alındığında AHİ:15 düzeyinin üzerindeki hastalardaki 8-iso-PGF2a’nın daha yüksek eğiliminde olup hipotezi desteklediği ancak sonuç olarak bu testin OUA varlığını tespit etmek için uygun bir test olmadığı düşünülmüştür.

Bu durumun olası nedenleri düşünüldüğünde OUA’daki hipoksinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik hipoksi yaratan durumlardan farklı olarak intermittan şekilde ve sadece uyku sırasında meydana gelmesi, ancak gün içerisindeki uyanıklık saatlerinde hipoksi gözlenmemesi nedeniyle hipoksi ataklarının izoprostan düzeylerini yeterince yükseltmemeye yetmemesi, oluşturulan

gruplar arasında 8-iso-PGF2a'nın anlamlı farklılık göstermemesine sebep olmuş olabileceği düşünülmüştür. Çünkü 8-iso-PGF2a'nın diurnal varyasyon ya da anlık yükseliş şeklinde salınım göstermediği, vücutta sürekli üretildiği saptanmıştır (193).

Olası başka nedenler arasında gruptaki hasta sayısının az olması ve bu nedenle istatistiksel anlamlılığa ulaşmada yetersiz kalması, gruplarda beslenme alışkanlıkları kontrol edilip sorgulanmadığından antioksidan özelliklere sahip besinleri tüketme gibi faktörler de etkili olmuş olabilir.

6.2. MDA ve OUA Parametreleriyle İlişkisi:

Çalışma grubumuzu oluşturan basit horlama ve OUA hastalarında oksidatif stres ölçümü için kullandığımız diğer molekül olan malondialdehit (MDA) de uzun oksidatif stres nedeniyle miktarı artan lipid peroksidasyon ürünlerindedir. MDA ölçümünde kullanılmak üzere çeşitli ticari araştırma kitleri ve deneysel araştırma metotları halihazırda geliştirilmiş olmakla birlikte, literatürde bu konuda yayınlanan çalışmalara bakıldığında ön plana çıkan iki metot göze çarpmaktadır: TBARS ölçümü ve HPLC. TBARS (“thiobarbituric acid reacting substances”), tiyobarbitürik asitle reaksiyona girerek varlığı saptanabilen MDA başta olmak üzere çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerinin ölçülmesine dayanmakta; HPLC ise lipid kromatografi tekniğini kullanarak MDA düzeylerinin daha spesifik olarak saptanmasına olanak sağlamaktadır. Dolayısıyla TBARS ölçümüne dayalı çalışmalarda rapor edilen MDA düzeylerinin daha spesifik testlerde rapor edilen sonuçlara göre daha yüksek bulunduğu görülmektedir. Bu nedenle farklı çalışmalar arasındaki sonuçları karşılaştırırken bu faktörün göz önünde bulundurulması önem taşımaktadır. Çalışmamızda MDA ölçümünü spesifik olarak yapabilmek için ticari kit halinde kullanıma sunulmuş olan lipid peroksidaz analiziyle ölçümden faydalanılmıştır.

Malondialdehit ve türevlerinin oksidatif stress belirteci olarak kullanım potansiyellerinin keşfedilmesinin ardından Nielsen ve ark. tarafından yapılan, majör hastalığı olmayan 213 bireyi kapsayan ve referans plazma MDA değerlerinin saptanmasını amaçlayan bir çalışmada; bu düzeylerin yaştan etkilenmediği, ancak erkeklerde kadınlara göre küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca sigara içicilerinde içmeyenlere göre artış gösterdiği ve plazma MDA düzeylerinin günlük sigara dumanı maruziyet düzeyiyle pozitif

korelasyon gösterdiği görülmüştür ($r= 0.162$, $p= 0.03$). Haftalık alkol alım miktarıyla plazma MDA konsantrasyonları arasında da benzer bir korelasyon ilişkisi saptanmıştır (195). HPLC metoduna dayanan bu çalışmada 0.025-0.975'lik kırılma noktaları arasındaki konsantrasyon dağılımının 0.36-1.24 mikromol/L (nanomol/mililitre) arasında olduğu görülmüş; çalışmamızda ölçümü yapılan değerlerin de bu değerlerle yakınlık gösterdiği gözlenerek bu konuda literatürle uyumlu değerler elde ettiğimiz izlenmiştir.

Yaklaşık 2 dekattır OUA hastalarında MDA konsantrasyonlarına bakılarak AHİ başta olmak üzere çeşitli parametrelerle ilişkisi araştırılmakta olup çoğunlukla OUA'nın oksidatif stresi artırdığına yönelik veriler elde edilmektedir. Ancak MDA seviyeleriyle OUA arasında anlamlı ilişki saptayamayan çalışmalar da yer yer dikkat çekmektedir. Barcelo ve ark. 14 ağır OUA hastası erkek ve 13 sağlıklı erkek gönüllüyü içeren çalışmalarında OUA'lı hastalarda plazma TBARS seviyelerinin sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak 1 yıllık CPAP tedavisi sonrası düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyona yatkınlığının azaldığı saptanmasına karşın ortalama TBARS seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (196). Jordan ve ark. OUA hastalarındaki plazma MDA seviyelerinde önemli ölçüde zamana bağımlı varyasyonlar saptamışlar ve MDA seviyelerinin gece boyunca artış göstererek uyanma sonrası 1. saatte en yüksek düzeye eriştiğini göstermişlerdir ($p < 0.0005$). Ayrıca ortalama plazma MDA konsantrasyonlarının, gece O_2 saturasyonunun %85 ($p < 0.0005$) veya % 90'ın ($p < 0.05$) altında seyrettiği sürenin uzunluğuyla korelasyon gösterdiği gösterilmiş ancak AHİ gibi parametrelerle ilişkisi saptanamamıştır (175). Vatansver ve ark. 24 sağlıklı erkek bireyden oluşan kontrol grubuyla 9 hafif, 16 orta ve ağır OUA hastasını kapsayan hasta grubunu karşılaştırmış; ortalama serum MDA düzeylerinin kontrol grubunda 0.92 ± 0.05 nmol/ml, hafif OUA grubunda 1.03 ± 0.09 nmol/ml, orta ve ağır OUA grubunda 1.18 ± 0.07 nmol/ml olduğunu saptamışlardır. Orta ve ağır gruptaki bu artışın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaştığı görülmüştür ($p < 0.05$) (176). CPAP tedavisinin oksidatif stres üzerindeki etkisini ölçen başka bir çalışmada Celec ve ark. tükürük TBARS konsantrasyonlarının istatistiksel anlamlılığa ulaşacak ölçüde düşmediğini ancak plazma TBARS konsantrasyonlarının anlamlı ölçüde

düştüğünü göstermişlerdir (177). Yagihara ve ark. 30 OUA hastası ve 27 sağlıklı bireyi içeren çalışmalarında, obstrüktif apne sendromu bulunan hastalarda sağlıklı bireylere göre artmış katalaz enzim aktivitesi (antioksidan) saptamışlar ve OUA'lı hastalardaki ortalama bazal MDA düzeylerinin (2.7 nmol.MDA/ml) CPAP tedavisi sonrası düşüş gösterdiğini (1.3 nmol.MDA/ml) saptamışlardır ($p < 0.01$) (197). Benzer şekilde başka gruplar da TBARS düzeyleriyle ölçülen oksidatif stresin OUA hastalarında sağlıklı bireylere göre artış gösterdiğini, yüksek AHİ düzeyine sahip hastalardaki artmış düzeylerin CPAP tedavisiyle anlamlı ölçüde azalma gösterdiğini saptamışlardır (198, 199, 200, 201).

CPAP tedavisinin dışındaki diğer tedavi modaliteleriyle de OUA'lı hastalardaki oksidatif stresin azalma gösterdiğini saptayan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; Itzhaki ve ark. 1 yıllık oral aparey tedavisi sonrasında plazma TBARS seviyelerinde, AHİ'deki düşmeyle anlamlı bir korelasyon göstermese de, istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğunu (18.8 ± 6.2 nmol.MDA/ml vs. 15.5 ± 3.2 nmol.MDA/ml, $p < 0.05$) göstermişlerdir (202). Bakan ve ark. tarafından 29 erkek ve 20 kadın OUAS hastasındaki ortalama serum MDA değerlerinin (12.05 ± 2.85 nmol/ml) UPPP sonrasında düştüğünü (4.94 ± 1.96 nmol/ml) göstermişlerdir ($p < 0.01$) (203). Vuralkan ve ark. uvulopalatal flep uyguladıkları 25 hastanın ortalama serum MDA konsantrasyonlarının postoperatif 6.ayda preoperatif döneme göre anlamlı ölçüde azaldığını ($p < 0.05$) göstermişler, ancak postoperatif ODİ ve MDA değerlerinin arasında anlamlı bir korelasyon görememişlerdir (204). Dal-Fabbro ve ekibinin 29 orta-ağır OUA hastasını içeren çalışmalarında hastalar mandibuler ilerletme apareyi, CPAP ve placebo oral aparey alacak şekilde gruplara ayrılmışlar; bazal ve müdahale sonrası 1.ay PSG'lerinin yanısıra, aralarında MDA'yı da içeren çeşitli oksidatif stres parametrelerini karşılaştırmışlardır. Aktif tedavi içeren oral aparey ve CPAP tedavisinde, CPAP'ta daha belirgin olmak üzere Epworth Uykululuk Skalası ve AHİ gibi indekslerde iyileşme gözlenmiş, ancak lipid peroksidasyon düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanamamıştır (205).

Oksidatif stres ayrıca uykuda solunum problemi olan çocuklarda da araştırılmıştır. Cho ve ark., tonsil ve adenoid hipertrofisinin görüldüğü uykuda solunum problemi olan 22 çocukta ve sağlıklı 20 çocuktan oluşan kontrol grubunda

idrar 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, F²-izoprostan ve MDA seviyelerini HPLC ile karşılaştırmışlardır. Bazal ve adenotonsillektomi sonrası 3. haftada metabolit düzeyleri ölçülmüştür. Hasta grubundaki preoperatif 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğunu (p= 0.015) ve operasyon sonrası kontrol grubundaki düzeylerle benzer seviyelere düştüğünü (p= 0.167), F²-izoprostan düzeylerinin hasta ve kontrol grubundaki bireylerle anlamlı farklılık göstermemesine rağmen postoperatif dönemde bazal seviyeye göre düşüş gösterdiğini saptanmışlardır (p= 0.002). Buna karşın idrar MDA düzeyleri kontrol grubunda (2.66 ± 1.07 mikromolar/g kreatinin), preoperatif hasta grubunda (2.27 ± 1.07 mikromolar/g kreatinin) ve postoperatif hasta grubunda (2.03 ± 0.68 mikromolar/gram kreatinin) anlamlı farklılık göstermemiştir (206).

Görüldüğü üzere, literatürde 8-izoprostana benzer şekilde MDA düzeylerinin OUA parametreleriyle korelasyonu ve tedavi öncesi/sonrası dönemdeki düzey farklılıkları yönünden çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ayrıca bu düzeylerin PSG parametrelerinden çoğunlukla AHİ ve ODİ üzerinden karşılaştırılmasının yapılmış olduğu; oksidatif stres düzeyini etkileyebilecek ortalama ve maksimum apne süresi gibi parametrelere bakılmadığı görülmektedir. Ayrıca AHİ'nin hesaplanmasında tanım gereği yalnızca apne sayısı rol oynamamakta, yanısıra hipopne sayılarının da hesaba katıldığı bilinmekte olduğundan; benzer AHİ düzeylerine, ancak farklı apne/hipopne oranlarına sahip hastalarda oksidatif stres düzeyinin ayrı bir şekilde incelenmemiş olduğu görülmektedir. Bu durum, kimi çalışmalardaki hasta popülasyonlarında apne ve hipopne sayılarının homojen dağılım göstermemiş olmasına bağlı olarak oksidatif stres ve AHİ ya da ODİ gibi değerlerin anlamlı korelasyon göstermemesine sebebiyet vermiş olabilir. MDA'nın OUA taraması için değerli ve pratik bir test adayı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, plazma MDA konsantrasyonlarının diğer belli başlı PSG parametreleriyle daha detaylı analitik karşılaştırılmasının yapılmasının daha uygun olacağı düşünüldü ve çalışmamızda bu parametrelerin analizine de yer verildi.

Çalışmamızda hastalar, öncelikle AHİ'ye göre 5/saat değeri eşik değer kabul edilerek hastalar iki gruba ayrılmıştır. Klinik muayenede PSG istenme sebepleri arasında horlama, gün içinde uykululuk ve yorgunluk hali gibi kriterler mevcut

olduğundan eşik değerin altındaki hastaları basit horlama hastaları, eşik değerin üzerindeki hastaları ise OUAS hastaları meydana getirmiştir. AHİ değeri 5'in altında olan hastaların ortalama plazma MDA düzeyi 0.615 ± 0.237 nmol/ml iken, AHİ değeri 5 ve üzerinde olan hastalardaki ortalama plazma MDA düzeyinin 0.903 ± 0.213 nmol/ml olarak bulunması ($p= 0.005$), obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastalarda basit horlama hastalarına göre artmış olan oksidatif stres düzeylerini göstermektedir. Bu veri ışığında plazma MDA düzeyleri temel alınarak yapılacak toplum taramasının kliniğe gün içerisinde uyku ve yorgunluk şikayetleri, horlama gibi şikayetlerle başvuru yapan hastalarda OUA ön tanısını destekleyecek veya dışlayacak şekilde hastaların gruplara ayrılmasında fayda sağlayabileceği ve böylece uyku apnesi varlığı açısından yüksek şüphe uyandıran hastaların PSG'ye yönlendirilmesini, basit horlama hastalarından gereksiz yere PSG istenmesinden kaçınılmasını sağlayabileceği için sağlık hizmetlerinin gereksiz israfını önleyebileceği düşünülmektedir.

Plazma MDA düzeyleri; çalışmada elde ettiğimiz verilere göre basit horlama ve hafif OUAS hastalarının, orta ve ağır OUAS hastalarından ayırt edilmesinde pratik bir test yöntemi olma potansiyeline sahiptir. AHİ değeri 15'in altında saptanan hasta grubunda ortalama plazma MDA konsantrasyonu 0.678 ± 0.159 nmol/ml olarak bulunmuş iken, AHİ değeri 15 ve üstü olarak tanımlanan orta ve ağır OUAS grubunda ortalama plazma MDA konsantrasyonu 0.992 ± 0.198 nmol/ml olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). MDA düzeylerinin AHİ ile anlamlı korelasyon göstermesinin ($r = 0.662$) bir başka olumlu sonucu da bu testlerin CPAP, cerrahi ya da oral aparey gibi tedavilerin uygulanmasının sonrasında fayda sağlayabilecek objektif bir başarı kriteri olarak kullanılabilmesini göstermesidir. Bilindiği üzere AHİ'nin tedavi sonrası %50 azalma göstermesi ya da 20'nin altına düşmesi çalışmalarda sıklıkla kullanılan yaygın birer başarı kriteridir. Ancak, örneğin; 60 veya üzerinde AHİ değerine sahip bir hastada bu iki kritere göre başarı elde edilmiş olsa da rezidü apnenin şiddeti halen ağır OUA sınıfında yer almakta olacaktır. Ayrıca tedavi sonrası ağır OUA sınıfında olan hastaların klinik kontrollerde Epworth, Berlin, STOP-Bang anketlerine göre dramatik iyileşmeler gösterebildiği ve günlük hayat fonksiyonlarında ve sağlıklı olma hislerinde belirgin iyileşme gözlemlendiği anekdotal olarak pekçok klinisyenin dikkatini çekebilmektedir. Bu nedenle AHİ gibi

kriterlerin yanısıra, hastalığın patofizyolojik mekanizmalarında yer alan oksidatif stresin objektif bir şekilde ölçülmesi, verilen tedavinin hastaya ne denli fayda sağladığının ortaya konmasında yardımcı olacaktır. Bu açıdan plazma MDA değerlerinin ölçümü, çalışmamıza göre gelecek vaat etmektedir.

Ayrıca daha önce belirtildiği gibi, apne ağırlıklı bir hasta ile hipopne ağırlıklı bir OUA hastasında AHİ düzeyleri yakın olabilmekle birlikte bu iki hastanın hastalık şiddetlerinin benzer olmayacağı düşünülebilir. Bu hipotezin doğrulanması amacıyla hastaları $A\dot{I} > H\dot{I}$ ve $H\dot{I} < A\dot{I}$ şeklinde iki farklı gruba ayırarak apne ağırlıklı ve hipopne ağırlıklı hastalar arasında plazma MDA değeri ile ölçülen oksidatif stres düzeyi açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Hipopne ağırlıklı hasta grubunda ortalama plazma MDA düzeyi 0.743 ± 0.183 nmol/ml iken, apne ağırlıklı hasta grubunda ortalama plazma MDA düzeyi 1.042 ± 0.205 nmol/ml olarak ölçülmüştür ($p < 0.001$). Bu veriye dayanarak, OUA hastalarının tek başına AHİ düzeyine göre değerlendirilmesinin hastalığın şiddetini yansıtmada yetersiz kalabileceği izlenimi edinilmiştir.

Ortalama apne süresi ya da satürasyonun %90'ın altında geçirildiği sürenin de hastanın maruz kalacağı rölatif hipoksi üzerinde etkili olacağı, sonuç olarak oksidatif stresi artıracığı düşünüldüğünden; bu parametrelerin plazma MDA düzeyleriyle ilişkisine bakılmasına ihtiyaç duyuldu. Çalışma grubunu oluşturan hastalardaki ortalama apne süresinin median değerinin 15.9 sn olduğu görüldü. Bu değer eşik değer olarak kabul edildiğinde; bu değer altındaki hastaların ortalama plazma MDA düzeylerinin 0.698 ± 0.178 nmol/ml olduğu, 15.9 sn ve üzeri ortalama apne süresine sahip hastaların ortalama plazma MDA değerinin 0.976 ± 0.210 nmol/ml olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Sonuç olarak ortalama apne süresi uzadıkça hipoksi de uzamakta ve oksidatif stres düzeyi artış göstermektedir. Hastaların uyku süresince O_2 satürasyon değerlerinin %90'ın altına düşmesi de ayrı bir PSG parametresi olarak ele alınmış ve plazma MDA düzeyleriyle ilişkisine bakılmıştır. Satürasyonlarının %90'ın altına düştüğü gözlenen hastalarda ortalama plazma MDA düzeyi 0.944 ± 0.207 nmol/ml olarak saptanmışken, %90'ın altına düşmeyen hastalarda ortalama plazma MDA düzeyi 0.647 ± 0.177 nmol/ml olarak saptanmıştır.

Literatürde ODİ ve lipid peroksidasyonu ilişkisinin nadiren analiz edildiği göze çarpmakta olup çalışma grubumuzda bu ilişkinin de araştırılması amaçlanmıştır. Median ODİ değeri 9.1/saat olarak bulunmuş olup eşik değer olarak kabul edildiğinde, bu değer altında kalan hastalarda ortalama MDA düzeyi 0.683 ± 0.162 nmol/ml olarak tespit edilmiştir. ODİ değeri 9.1 ve üzerinde bulunan hastalarda ise ortalama plazma MDA düzeyi 0.988 ± 0.203 nmol/ml olarak saptanmıştır. Bu sonuç, AHİ ile benzer şekilde plazma MDA düzeylerinin bu parametreyle anlamlı bir korelasyon gösterdiğini vurgulamaktadır ($r= 0.584$, $p < 0.001$).

Sonuç olarak, çalışmamıza göre; idrarda bakılan 8-izoprostanın aksine, plazma MDA düzeylerinin PSG parametreleriyle anlamlı bir korelasyon gösterdiği ve OUAS'de oksidatif stresin taranmasında ve ortaya konmasında pratik kullanım potansiyelinin olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir. Çalışmanın olası zayıflığı olarak öne sürülebilecek bir sav, izoprostan değerlerinin ölçümünde pg/ml biriminin kullanılması ve idrar kreatinin seviyesine göre düzeltme yapılmamasıdır. Ancak literatüre bakıldığında; yeni tanımlanmış bir molekül olmasının da etkisiyle idrar 8-iso-PGF2a düzeyleri rapor edilirken pg/ml, nanogram/nanomol kreatinin, nanogram/miligram kreatinin gibi çok çeşitli ölçüler kullanıldığı görülmüştür. Ayrıca gerek hastalarımızda böbrek fonksiyon bozukluğu ve başka metabolik hastalıkların mevcut olmaması, gerekse dilüe ve derişik idrar değerleri dışlanarak standart aralıklardaki örneklerin çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle örneklerin arasındaki uyumluluğun yeterli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca 8-iso-PGF2a ile yapılan bazı farmakokinetik çalışmalarında idrardaki 8-iso-PGF2a konsantrasyonunun idrar kreatinin konsantrasyonundan bağımsız olduğu (194) ve idrar kreatinin seviyesine göre düzeltme yapmanın bazı hasta gruplarında cinsiyet ve kas miktarına ve böbrek fonksiyon testlerine bağlı olarak daha yüksek ya da daha düşük sonuçlar verebileceği bildirilmektedir (134). Farklı demografik gruplar için bir referans konsantrasyon değeri henüz bulunmamaktadır. Sonuç olarak OUA'da 8-iso-PGF2a düzeyinin tanısal olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirleyebilmek için daha geniş hasta gruplarından meydana gelen daha geniş çalışmalarla standartların belirlenmesi gerekmektedir.

Elde ettiğimiz bu bulgularla literatüre katkı sağlamayı ve AHİ, ortalama ve maksimum O₂ satürasyonu, ortalama ve maksimum apne süresi, %90 SaO₂ altında geçirilen uyku süresi ve ODİ gibi PSG parametreleriyle 8-iso-PGF_{2a} düzeyinin korelasyon göstermediğini bildirmeyi amaçladık. Buna karşın plazma MDA düzeyleri; basit horlama hastalarından OUAS hastalarının ayrımında, basit horlama ve hafif OUAS hastalarından orta ve ağır OUAS hastalarının ayrımında, apne ağırlıklı hastalardan hipopne ağırlıklı hastaların ayrımında ve ortalama apne süresi, ODİ gibi diğer PSG parametreleriyle saptanabilecek hafif şiddetteki OUA hastalarının daha şiddetli OUA hastalarından ayrımında kendine yer edinebilecek, görece düşük maliyetli, hızlı ve pratik bir test yöntemidir. MDA düzeylerinin ölçülmesine yönelik piyasaya sürülen yeni ve daha pratik, düşük maliyetli ticari kitlerin yaygınlaşmasıyla MDA düzeylerinin ölçümünün daha da yaygınlaşıp rutin kullanıma girebileceği, çalışma bulgularımızla desteklenmekte ve öngörülmektedir.

7.SONUÇ

İdrar 8-iso-PGF2a konsantrasyonu, çalışmamız doğrultusunda AHİ başta olmak üzere PSG parametreleriyle ilişkili bulunmamıştır ve OUA'lı hastaların ayırt edilmesinde ve tanısında yeterli değildir. Buna karşın plazma MDA düzeyleri; horlama, kronik yorgunluk, gün içinde uykululuk hali gibi semptomları sergileyen hastalarda OUA'nın taramasında pratik, hızlı ve düşük maliyetli bir test metodu olarak kullanım potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Senaratna, C., Perret, J., Lodge, C., Lowe, A., Campbell, B., Matheson, M., Hamilton, G. and Dharmage, S. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34, pp.70-81
2. Bresnitz, E., Goldberg, R. and Kosinski, R. (1994). Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Epidemiologic Reviews*, 16(2), pp.210-227.
3. Ramachandran, S. and Josephs, L. (2009). A Meta-analysis of Clinical Screening Tests for Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*, 110(4), pp.928-939.
4. Flemons, W., Littner, M., Rowley, J., Gay, P., Anderson, W., Hudgel, D., McEvoy, R. and Loubé, D. (2003). Home Diagnosis of Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature. *Chest*, 124(4), pp.1543-1579.
5. Lavie, L. (2009). Oxidative Stress—A Unifying Paradigm in Obstructive Sleep Apnea and Comorbidities. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 51(4), pp.303-312.
6. Kushida, C., Littner, M., Morgenthaler, T., Alessi, C., Bailey, D., Coleman, J., Friedman, L., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Kramer, M., Lee-Chiong, T., Loubé, D., Owens, J., Pancer, J. and Wise, M. (2005). Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep*, 28(4), pp.499-523.
7. Sateia, M. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, 146(5), pp.1387-1394.
8. Franklin, KA., Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.*, 2015 7 (8), pp.1311-1322
9. AlGhanim, N., Comondore, V., Fleetham, J., Marra, C. and Ayas, N. (2007). The Economic Impact of Obstructive Sleep Apnea. *Lung*, 186(1), pp.7-12.
10. Fogel, R. (2004). Sleep {middle dot} 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59(2), pp.159-163.
11. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The sleep heart health study. *Arch Intern Med* 2002 (162): 893-900.
12. Peppard, P. (2000). Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA*, 284(23), p.3015.

13. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis—Correction. (2005). *JAMA*, 293(14), p.1728.
14. Young, T. (2004). Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA*, 291(16), p.2013.
15. Lee, W., Nagubadi, S., Kryger, M. and Mokhlesi, B. (2008). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2(3), pp.349-364.
16. Launois, S., Pépin, J. and Lévy, P. (2007). Sleep apnea in the elderly: A specific entity?. *Sleep Medicine Reviews*, 11(2), pp.87-97.
17. Van Cauter, E. (2000). Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM Sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men. *JAMA*, 284(7), p.861.
18. Hudgel, D., Devadatta, P. and Hamilton, H. (1993). Pattern of breathing and upper airway mechanics during wakefulness and sleep in healthy elderly humans. *Journal of Applied Physiology*, 74(5), pp.2198-2204
19. Eikermann, M., Jordan, A., Chamberlin, N., Gautam, S., Wellman, A., Lo, Y., White, D. and Malhotra, A. (2007). The Influence of Aging on Pharyngeal Collapsibility During Sleep. *Chest*, 131(6), pp.1702-1709.
20. BIXLER, E., VGONTZAS, A., TEN HAVE, T., TYSON, K. and KALES, A. (1998). Effects of Age on Sleep Apnea in Men. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(1), pp.144-148.
21. Young, T., Finn, L., Austin, D. and Peterson, A. (2003). Menopausal Status and Sleep-disordered Breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(9), pp.1181-1185.
22. Kapur, V., Strohl, K., Redline, S., Iber, C., O'Connor, G. and Nieto, J. (2002). Underdiagnosis of Sleep Apnea Syndrome in U.S. Communities. *Sleep And Breathing*, 06(2), pp.049-054.
23. Quintana-Gallego, E., Carmona-Bernal, C., Capote, F., Sánchez-Armengol, Á., Botebol-Benhamou, G., Polo-Padillo, J. and Castillo-Gómez, J. (2004). Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respiratory Medicine*, 98(10), pp.984-989.
24. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between Men and Women in the Clinical Presentation of Patients Diagnosed with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. (2005). *Sleep*. 28 (3), pp.309-314.

25. Young, T. (1996). The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms?. *Archives of Internal Medicine*, 156(21), pp.2445-2451
26. Ip, M., Lam, B., Tang, L., Lauder, I., Ip, T. and Lam, W. (2004). A Community Study of Sleep-Disordered Breathing in Middle-Aged Chinese Women in Hong Kong. *Chest*, 125(1), pp.127-134.
27. Redline, S., Tishler, P., Hans, M., Tosteson, T., Strohl, K. and Spry, K. (1997). Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(1), pp.186-192.
28. Ancoli-Israel, S., Klauber, M., Stepnowsky, C., Estline, E., Chinn, A. and Fell, R. (1995). Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(6), pp.1946-1949.
29. Li, K., Powell, N., Kushida, C., Riley, R., Adornato, B. and Guilleminault, C. (1999). A Comparison of Asian and White Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *The Laryngoscope*, 109(12), pp.1937-1940.
30. Lam, B. (2005). Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 60(6), pp.504-510.
31. O'Connor GT. Variation in Symptoms of Sleep-Disordered Breathing with Race and Ethnicity: The Sleep Heart Health Study. (2003). *Sleep*. 26(1), pp.74-79.
32. Redline, S., Tishler, P., Tosteson, T., Williamson, J., Kump, K., Browner, I., Ferrette, V. and Krejci, P. (1995). The Familial Aggregation of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151(3_pt_1), pp.682-687.
33. Redline, S. and Tishler, P. (2000). The genetics of sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews*, 4(6), pp.583-602.
34. Patel, S. (2005). Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. *Journal of Applied Physiology*, 99(4), pp.1600-1606.
35. Schwab, R. (2005). Genetic determinants of upper airway structures that predispose to obstructive sleep apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 147(2-3), pp.289-298.

36. REDLINE, S., LEITNER, J., ARNOLD, J., TISHLER, P. and ALTOSE, M. (1997). Ventilatory-control Abnormalities in Familial Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(1), pp.155-160.
37. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:247-50.
38. Mitler, M., Dawson, A., Henriksen, S., Sobers, M. and Bloom, F. (1988). Bedtime Ethanol Increases Resistance of Upper Airways and Produces Sleep Apneas in Asymptomatic Snorers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12(6), pp.801-805.
39. Issa, F. and Sullivan, C. (1982). Alcohol, snoring and sleep apnea. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 45(4), pp.353-359.
40. Wetter, D. (1994). Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of Internal Medicine*, 154(19), pp.2219-2224.
41. Kashyap, R., Hock, L. and Bowman, T. (2001). Higher Prevalence of Smoking in Patients Diagnosed as Having Obstructive Sleep Apnea. *Sleep And Breathing*, 05(04), pp.167-172.
42. Lin, C., Tsan, K. and Chen, P. (1992). The Relationship between Sleep Apnea Syndrome and Hypothyroidism. *Chest*, 102(6), pp.1663-1667.
43. Grunstein, R. (1991). Sleep Apnea in Acromegaly. *Annals of Internal Medicine*, 115(7), p.527.
44. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, et al: Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary* 4:259-262, 2001
45. Fogel, R. (2001). Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), pp.1175-1180.
46. Eckert, D. and Malhotra, A. (2008). Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), pp.144-153.
47. Schwab, R., Gupta, K., Gefter, W., Metzger, L., Hoffman, E. and Pack, A. (1995). Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(5), pp.1673-1689.

48. Gleadhill, I., Schwartz, A., Schubert, N., Wise, R., Permutt, S. and Smith, P. (1991). Upper Airway Collapsibility in Snorers and in Patients with Obstructive Hypopnea and Apnea. *American Review of Respiratory Disease*, 143(6), pp.1300-1303.
49. Patil, S., Schneider, H., Schwartz, A. and Smith, P. (2007). Adult Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 132(1), pp.325-337.
50. Sauerland, E. and Harper, R. (1976). The human tongue during sleep: Electromyographic activity of the genioglossus muscle. *Experimental Neurology*, 51(1), pp.160-170.
51. Mezzanotte, W., Tangel, D. and White, D. (1992). Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *Journal of Clinical Investigation*, 89(5), pp.1571-1579.
52. Mezzanotte, W., Tangel, D. and White, D. (1996). Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153(6), pp.1880-1887.
53. Randerath, W., Galetke, W., Domanski, U., Weitkunat, R. and Ruhle, K. (2004). Tongue-muscle Training by Intraoral Electrical Neurostimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 27(2), pp.254-259.
54. Berry, R., Kouchi, K., Der, D., Dickel, M. and Light, R. (1996). Sleep Apnea Impairs the Arousal Response to Airway Occlusion. *Chest*, 109(6), pp.1490-1496.
55. Younes, M. (2004). Role of Arousals in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(5), pp.623-633.
56. HUDGEL, D., GORDON, E., THANAKITCHARU, S. and BRUCE, E. (1998). Instability of Ventilatory Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158(4), pp.1142-1149.
57. YOUNES, M., OSTROWSKI, M., THOMPSON, W., LESLIE, C. and SHEWCHUK, W. (2001). Chemical Control Stability in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(5), pp.1181-1190.
58. Wellman, A., Malhotra, A., Jordan, A., Stevenson, K., Gautam, S. and White, D. (2008). Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: Role of loop gain. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 162(2), pp.144-151.
59. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA (1984). Lung Volume Dependence of Pharyngeal Cross-Sectional Area in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am Rev Resp Dis* 130(2).

60. Kairaitis, K., Byth, K., Parikh, R., Stavrinou, R., Wheatley, J. and Amis, T. (2007). Tracheal Traction Effects on Upper Airway Patency in Rabbits: The Role of Tissue Pressure. *Sleep*, 30(2), pp.179-186.
61. Bradley, T. and Floras, J. (2009). Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet*, 373(9657), pp.82-93.
62. Gottlieb, D., Yenokyan, G., Newman, A., O'Connor, G., Punjabi, N., Quan, S., Redline, S., Resnick, H., Tong, E., Diener-West, M. and Shahar, E. (2010). Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure: The Sleep Heart Health Study. *Circulation*, 122(4), pp.352-360.
63. Shamsuzzaman, A., Gersh, B. and Somers, V. (2003). Obstructive Sleep Apnea. *JAMA*, 290(14), p.1906.
64. Peker, Y., Hedner, J., Norum, J., Kraiczi, H. and Carlson, J. (2002). Increased Incidence of Cardiovascular Disease in Middle-aged Men with Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(2), pp.159-165.
65. Wang, X., Ouyang, Y., Wang, Z., Zhao, G., Liu, L. and Bi, Y. (2013). Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Cardiology*, 169(3), pp.207-214.
66. Gami, A., Howard, D., Olson, E. and Somers, V. (2005). Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*, 352(12), pp.1206-1214.
67. Marin, J., Carrizo, S., Vicente, E. and Agusti, A. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*, 365(9464), pp.1046-1053.
68. Somers, V., Dyken, M., Clary, M. and Abboud, F. (1995). Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation*, 96(4), pp.1897-1904.
69. Arabi, Y., Morgan, B., Goodman, B., Puleo, D., Xie, A. and Skatrud, J. (1999). Daytime blood pressure elevation after nocturnal hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 87(2), pp.689-698.
70. Somers, V., White, D., Amin, R., Abraham, W., Costa, F., Culebras, A., Daniels, S., Floras, J., Hunt, C., Olson, L., Pickering, T., Russell, R., Woo, M. and Young, T. (2008). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung,

- and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*, 118(10), pp.1080-1111.
71. Gozal, D. and Kheirandish-Gozal, L. (2008). Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(4), pp.369-375.
 72. Yaggi, H., Concato, J., Kernan, W., Lichtman, J., Brass, L. and Mohsenin, V. (2005). Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *New England Journal of Medicine*, 353(19), pp.2034-2041.
 73. Minoguchi, K., Yokoe, T., Tazaki, T., Minoguchi, H., Tanaka, A., Oda, N., Okada, S., Ohta, S., Naito, H. and Adachi, M. (2005). Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(5), pp.625-630.
 74. Johnson KG, Johnson DC. (2010). Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*, 6(2), pp.131-137.
 75. Beebe, D., Groesz, L., Wells, C., Nichols, A. and McGee, K. (2003). The Neuropsychological Effects of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Norm-Referenced and Case-Controlled Data. *Sleep*, 26(3), pp.298-307.
 76. ALOIA, M., ARNETT, J., DAVIS, J., RIGGS, R. and BYRD, D. (2004). Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A critical review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(05).
 77. Lal, C., Strange, C. and Bachman, D. (2012). Neurocognitive Impairment in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 141(6), pp.1601-1610.
 78. Gupta, M. and Simpson, F. (2015). Obstructive Sleep Apnea and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
 79. Ciftci, T., Kokturk, O., Bukan, N. and Bilgihan, A. (2004). The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*, 28(2), pp.87-91.
 80. Htoo, A., Greenberg, H., Tongia, S., Chen, G., Henderson, T., Wilson, D. and Liu, S. (2006). Activation of nuclear factor κ B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep and Breathing*, 10(1), pp.43-50.
 81. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. (2013). Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Col Card*, 62(7), 569-576.

82. Musso, G., Cassader, M., Olivetti, C., Rosina, F., Carbone, G. and Gambino, R. (2013). Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 14(5), pp.417-431.
83. Botros, N., Concato, J., Mohsenin, V., Selim, B., Doctor, K. and Yaggi, H. (2009). Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine*, 122(12), pp.1122-1127.
84. WANG, X., BI, Y., ZHANG, Q. and PAN, F. (2012). Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology*, 18(1), pp.140-146.
85. Nieminen, P., Lopponen, T., Tolonen, U., Lanning, P., Knip, M. and Lopponen, H. (2002). Growth and Biochemical Markers of Growth in Children With Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *PEDIATRICS*, 109(4), pp.e55-e55.
86. Young, T., Evans, L., Finn, L. and Palta, M. (1997). Estimation of the Clinically Diagnosed Proportion of Sleep Apnea Syndrome in Middle-aged Men and Women. *Sleep*, 20(9), pp.705-706.
87. Kaw, R., Chung, F., Pasupuleti, V., Mehta, J., Gay, P. and Hernandez, A. (2012). Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia*, 109(6), pp.897-906.
88. Chung, S., Yuan, H. and Chung, F. (2008). A Systemic Review of Obstructive Sleep Apnea and Its Implications for Anesthesiologists. *Anesthesia & Analgesia*, 107(5), pp.1543-1563.
89. Vasu, T., Grewal, R. and Doghramji, K. (2012). Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Perioperative Complications: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
90. Tregear, S., Reston, J., Schoelles, K. and Phillips, B. (2010). Continuous Positive Airway Pressure Reduces Risk of Motor Vehicle Crash among Drivers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep*, 33(10), pp.1373-1380.
91. Sassani, A., Findley, L., Kryger, M., Goldlust, E., George, C. and Davidson, T. (2004). Reducing Motor-Vehicle Collisions, Costs, and Fatalities by Treating Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, 27(3), pp.453-458.
92. Moyer, C., Sonnad, S., Garetz, S., Helman, J. and Chervin, R. (2001). Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep Medicine*, 2(6), pp.477-491.

93. Kapur, V., Auckley, D., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D., Mehra, R., Ramar, K. and Harrod, C. (2017). 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*, 13(03), pp.479-504.
94. Balachandran, J. and Patel, S. (2014). Obstructive Sleep Apnea. *Annals of Internal Medicine*, 161(9), p.ITC1.
95. Strohl, K., Brown, D., Collop, N., George, C., Grunstein, R., Han, F., Kline, L., Malhotra, A., Pack, A., Phillips, B., Rodenstein, D., Schwab, R., Weaver, T. and Wilson, K. (2013). An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Sleep Apnea, Sleepiness, and Driving Risk in Noncommercial Drivers. An Update of a 1994 Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(11), pp.1259-1266.
96. Netzer, N., Stoohs, R., Netzer, C., Clark, K. and Strohl, K. (1999). Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 131(7), p.485.
97. Chung, F., Subramanyam, R., Liao, P., Sasaki, E., Shapiro, C. and Sun, Y. (2012). High STOP-Bang Score Indicates a High Probability of Obstructive Sleep Apnoea. *Survey of Anesthesiology*, 56(6), p.312.
98. CROFT, C. and PRINGLE, M. (1991). Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clinical Otolaryngology*, 16(5), pp.504-509.
99. Partinen, M., Guilleminault, C., Quera-Salva, M. and Jamieson, A. (1988). Obstructive Sleep Apnea and Cephalometric Roentgenograms. *Chest*, 93(6), pp.1199-1205.
100. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.4. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2017.
101. Kushida, C., Littner, M., Morgenthaler, T., Alessi, C., Bailey, D., Coleman, J., Friedman, L., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Kramer, M., Lee-Chiong, T., Loubé, D., Owens, J., Pancer, J. and Wise, M. (2005). Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep*, 28(4), pp.499-523.
102. AOSA Task Force for the AASM. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults (2009). *J Clin Sleep Med*, 5(3), pp.263-276.

103. Weaver, T. and Grunstein, R. (2008). Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy: The Challenge to Effective Treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), pp.173-178.
104. Engleman, H., Martin, S., Deary, I. and Douglas, N. (1997). Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 52(2), pp.114-119.
105. Egea, C., Aizpuru, F., Pinto, J., Ayuela, J., Ballester, E., Zamarrón, C., Sojo, A., Montserrat, J., Barbe, F. and Cortés, J. (2008). Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: A multicenter study. *Sleep Medicine*, 9(6), pp.660-666.
106. Avlonitou, E., Kapsimalis, F., Varouchakis, G., Vardavas, C. and Behrakis, P. (2011). Adherence to CPAP therapy improves quality of life and reduces symptoms among obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep and Breathing*, 16(2), pp.563-569.
107. McNicholas, W. (2007). Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 293(4), pp.R1666-R1670.
108. George, C. (2001). Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*, 56(7), pp.508-512.
109. Montesi, S., Edwards, B., Malhotra, A. and Bakker, J. (2012). The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
110. Elshaug, A., Moss, J., Southcott, A. and Hiller, J. (2007). Redefining Success in Airway Surgery for Obstructive Sleep Apnea: A Meta Analysis and Synthesis of the Evidence. *Sleep*, 30(4), pp.461-467.
111. Phillips B. (2005). Upper Airway Surgery Does Not Have a Major Role in the Treatment of Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*, 1(3). pp.241-245.
112. Sériès, F., Pierre, S. and Carrier, G. (1992). Effects of Surgical Correction of Nasal Obstruction in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Disease*, 146(5_pt_1), pp.1261-1265.
113. Friedman, M., Tanyeri, H., Lim, J., Landsberg, R., Vaidyanathan, K. and Caldarelli, D. (2000). Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 122(1), pp.71-74.

114. Verse, T., Maurer, J. and Pirsig, W. (2002). Effect of Nasal Surgery on Sleep-Related Breathing Disorders. *The Laryngoscope*, 112(1), pp.64-68.
115. Kim, S., Choi, J., Jeon, H., Cha, H., Kim, D. and Chung, Y. (2004). Polysomnographic effects of nasal surgery for snoring and obstructive sleep apnea. *Acta Oto-Laryngologica*, 124(3), pp.297-300.
116. Li, H., Lin, Y., Chen, N., Lee, L., Fang, T. and Wang, P. (2008). Improvement in Quality of Life After Nasal Surgery Alone for Patients With Obstructive Sleep Apnea and Nasal Obstruction. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 134(4), p.429.
117. Li, H., Wang, P., Chen, Y., Lee, L., Fang, T. and Lin, H. (2011). Critical appraisal and meta-analysis of nasal surgery for obstructive sleep apnea. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 25(1), pp.45-49.
118. Fujita, S., Conway, W., Zorick, F. and Roth, T. (1981). Surgical Correction of Anatomic Abnormalities in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 89(6), pp.923-934.
119. Salamanca F, Costantini F, Mantovani M, Bianchi A, Amaina T, Colombo E, Zibordi F. (2014). Barbed anterior pharyngoplasty: an evolution of anterior palatoplasty. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 34(6), 434-438.
120. Pang, K. and Woodson, B. (2007). Expansion Sphincter Pharyngoplasty: A New Technique for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 137(1), pp.110-114.
121. Friedman, M., Soans, R., Gurpinar, B., Lin, H. and Joseph, N. (2008). Evaluation of submucosal minimally invasive lingual excision technique for treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 139(3), pp.378-384.
122. Aurora, R., Casey, K., Kristo, D., Auerbach, S., Bista, S., Chowdhuri, S., Karippot, A., Lamm, C., Ramar, K., Zak, R. and Morgenthaler, T. (2010). Practice Parameters for the Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Sleep*, 33(10), pp.1408-1413.
123. Kao, Y. (2003). The efficacy of anatomically based multilevel surgery for obstructive sleep apnea. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 129(4), pp.327-335.
124. Lin, H., Friedman, M., Chang, H. and Gurpinar, B. (2008). The Efficacy of Multilevel Surgery of the Upper Airway in Adults With Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *The Laryngoscope*, 118(5), pp.902-908.

125. Caples, S., Rowley, J., Prinsell, J., Pallanch, J., Elamin, M., Katz, S. and Harwick, J. (2010). Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 33(10), pp.1396-1407.
126. Holty, J. and Guilleminault, C. (2010). Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 14(5), pp.287-297.
127. Lavie, L. (2003). Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 7(1), pp.35-51.
128. Lavie, L. (2015). Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – Revisited – The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Medicine Reviews*, 20, pp.27-45.
129. Barden, A., Beilin, L., Ritchie, J., Croft, K., Walters, B. and Michael, C. (1996). Plasma and Urinary 8-iso-Prostane as An Indicator of Lipid Peroxidation in Pre-Eclampsia and Normal Pregnancy. *Clinical Science*, 91(6), pp.711-718.
130. Kinnula, V., Ilumets, H., Myllarniemi, M., Sovijarvi, A. and Ryttilä, P. (2006). 8-Isoprostane as a marker of oxidative stress in nonsymptomatic cigarette smokers and COPD. *European Respiratory Journal*, 29(1), pp.51-55.
131. Seet, R., Lee, C., Lim, E., Tan, J., Quek, A., Chong, W., Looi, W., Huang, S., Wang, H. and Chan, Y. (2010). Oxidative damage in Parkinson disease: Measurement using accurate biomarkers. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(4), pp.560-566.
132. HOZAWA, A., EBHARA, S., OHMORI, K., KURIYAMA, S., UGAJIN, T., KOIZUMI, Y., SUZUKI, Y., MATSUI, T., ARAI, H., TSUBONO, Y., SASAKI, H. and TSUJI, I. (2004). Increased Plasma 8-Isoprostane Levels in Hypertensive Subjects: the Tsurugaya Project. *Hypertension Research*, 27(8), pp.557-561.
133. Schwedhelm, E. (2004). Urinary 8-iso-Prostaglandin F₂ as a Risk Marker in Patients With Coronary Heart Disease: A Matched Case-Control Study. *Circulation*, 109(7), pp.843-848.
134. Johns, N. and Johns, J. (2012). Assessment of 8-isoprostane (8-isoPGF₂ α) in Urine of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Undergoing Chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(3), pp.775-780.
135. Öner-İyidoğan, Y., Koçak, H., Gürdöl, F., Koçak, T. and Erol, B. (2004). Urine 8-isoprostane F₂ α concentrations in patients with neurogenic bladder due to spinal cord injury. *Clinica Chimica Acta*, 339(1-2), pp.43-47.

136. Eltzschig, H. and Eckle, T. (2011). Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nature Medicine*, 17(11), pp.1391-1401.
137. Mancuso, M., Bonanni, E., LoGerfo, A., Orsucci, D., Maestri, M., Chico, L., DiCoscio, E., Fabbrini, M., Siciliano, G. and Murri, L. (2012). Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*, 13(6), pp.632-636.
138. Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), pp.868-874.
139. Semenza, G. and Prabhakar, N. (2007). HIF-1–Dependent Respiratory, Cardiovascular, and Redox Responses to Chronic Intermittent Hypoxia. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9(9), pp.1391-1396.
140. Yuan, G., Nanduri, J., Bhasker, C., Semenza, G. and Prabhakar, N. (2004). Ca²⁺/Calmodulin Kinase-dependent Activation of Hypoxia Inducible Factor 1 Transcriptional Activity in Cells Subjected to Intermittent Hypoxia. *Journal of Biological Chemistry*, 280(6), pp.4321-4328.
141. Jurado-Gamez, B., Cabrera, C., Ballesteros, L., Hinojosa, C., Cabrera, L., Perez-Jimenez, F. and Lopez-Miranda, J. (2012). Association of Cellular Adhesion Molecules and Oxidative Stress with Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea. *Internal Medicine*, 51(4), pp.363-368.
142. Lavie, L. (2008). Intermittent hypoxia: the culprit of oxidative stress, vascular inflammation and dyslipidemia in obstructive sleep apnea. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2(1), pp.75-84.
143. Rudich, A., Tirosh, A., Potashnik, R., Hemi, R., Kanety, H. and Bashan, N. (1998). Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 47(10), pp.1562-1569.
144. Matsuoka, T., Kajimoto, Y., Watada, H., Kaneto, H., Kishimoto, M., Umayahara, Y., Fujitani, Y., Kamada, T., Kawamori, R. and Yamasaki, Y. (1997). Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *Journal of Clinical Investigation*, 99(1), pp.144-150.
145. LASSEGUE, B. (2004). Reactive oxygen species in hypertension*1An update. *American Journal of Hypertension*, 17(9), pp.852-860.
146. Stokes, K. and Granger, D. (2005). Hypercholesterolemia: its impact on ischemia-reperfusion injury. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 3(6), pp.1061-1070.
147. Meigs, J., Larson, M., Fox, C., Keaney, J., Vasan, R. and Benjamin, E. (2007). Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes: The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, 30(10), pp.2529-2535.

148. Vana, K., Silva, G. and Goldberg, R. (2012). Predictive abilities of the STOP-Bang and Epworth Sleepiness Scale in identifying sleep clinic patients at high risk for obstructive sleep apnea. *Research in Nursing & Health*, 36(1), pp.84-94.
149. Rosenthal, L. and Dolan, D. (2008). The Epworth Sleepiness Scale in the Identification of Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(5), pp.429-431.
150. Nagappa, M., Liao, P., Wong, J., Auckley, D., Ramachandran, S., Memtsoudis, S., Mokhlesi, B. and Chung, F. (2015). Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(12), p.e0143697.
151. Chung, F. and Liao, P. (2009). Concerns about the Validation of the Berlin Questionnaire and American Society of Anesthesiologist Checklist as Screening Tools for Obstructive Sleep Apnea in Surgical Patients. *Anesthesiology*, 110(1), p.195.
152. Silva, G., Vana, K., Goodwin, J., Sherrill, D. and Quan, S. (2011). Identification of Patients with Sleep Disordered Breathing: Comparing the Four-Variable Screening Tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
153. Abrishami, A., Khajehdehi, A. and Chung, F. (2010). A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 57(5), pp.423-438.
154. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive Value of Clinical Features in Diagnosing Obstructive Sleep Apnea. (1993). *Sleep.*, 16(2), PP.118-122.
155. Viner, S. (1991). Are History and Physical Examination a Good Screening Test for Sleep Apnea?. *Annals of Internal Medicine*, 115(5), p.356.
156. Mayer, P., Pépin, J., Bettega, G., Veale, D., Ferretti, G., Deschaux, C. and Lévy, P. (1996). Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*, 9(9), pp.1801-1809.
157. CAKIRER, B., HANS, M., GRAHAM, G., AYLOR, J., TISHLER, P. and REDLINE, S. (2001). The Relationship Between Craniofacial Morphology and Obstructive Sleep Apnea in Whites and in African-Americans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(4), pp.947-950.
158. Zonato, A., Bittencourt, L., Martinho, F., Junior, J., Gregorio, L. and Tufik, S. (2003). Association of Systematic Head and Neck Physical Examination With Severity of Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *The Laryngoscope*, 113(6), pp.973-980.

159. Subramanian, S., Jayaraman, G., Majid, H., Aguilar, R. and Surani, S. (2011). Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 16(4), pp.1091-1095.
160. Pinto, J., Godoy, L., Marquis, V., Sonogo, T., Leal, C. and Ártico, M. (2011). Anthropometric data as predictors of obstructive sleep apnea severity. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 77(4), pp.516-521.
161. Nadeem, R., Molnar, J., Madbouly, E., Nida, M., Aggarwal, S., Sajid, H., Naseem, J. and Loomba, R. (2013). Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
162. Ohga, E., Nagase, T., Tomita, T., Teramoto, S., Matsuse, T., Katayama, H. and Ouchi, Y. (1999). Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Applied Physiology*, 87(1), pp.10-14.
163. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation*, 107(8), pp.1129-1134.
164. Minoguchi, K., Tazaki, T., Yokoe, T., Minoguchi, H., Watanabe, Y., Yamamoto, M. and Adachi, M. (2004). Elevated Production of Tumor Necrosis Factor- α by Monocytes in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*, 126(5), pp.1473-1479.
165. Kuscü O, Yılmaz T, Sozen T, Ogretmenoglu O. (2015). Interleukin-6, Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- α Plasma Levels in Obstructive Sleep Apnea. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*.
166. De Luca Canto, G., Pachêco-Pereira, C., Aydinöz, S., Major, P., Flores-Mir, C. and Gozal, D. (2015). Diagnostic Capability of Biological Markers in Assessment of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
167. Suzuki, Y., Jain, V., Park, A. and Day, R. (2006). Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(10), pp.1683-1692.
168. Eisele, H., Markart, P. and Schulz, R. (2015). Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, pp.1-9.
169. Eisele, H., Markart, P. and Schulz, R. (2015). Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, pp.1-9.

170. Yamauchi, M. and Kimura, H. (2008). Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea: Putative Pathways to the Cardiovascular Complications. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(4), pp.755-768.
171. Barceló, A., Miralles, C., Barbé, F., Vila, M., Pons, S. and Agustí, A. (2000). Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 16(4), p.644.
172. Volna, J., Kemlink, D., Kalousova, M., Vavrova, J., Majerova, V., Mestek, O., Svarcova, J., Sonka, K. and Zima, T. (2011). Biochemical oxidative stress-related markers in patients with obstructive sleep apnea. *Medical Science Monitor*, 17(9), pp.CR491-CR497.
173. Yamauchi, M., Nakano, H., Maekawa, J., Okamoto, Y., Ohnishi, Y., Suzuki, T. and Kimura, H. (2005). Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 127(5), pp.1674-1679.
174. Christou, K., Markoulis, N., Moulas, A., Pastaka, C. and Gourgoulisanis, K. (2003). Reactive Oxygen Metabolites (ROMs) as an Index of Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Sleep and Breathing*, 7(3), pp.105-109.
175. Jordan, W., Cohrs, S., Degner, D., Meier, A., Rodenbeck, A., Mayer, G., Pilz, J., Rütther, E., Kornhuber, J. and Bleich, S. (2005). Evaluation of oxidative stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *Pharmacopsychiatry*, 38(05).
176. Vatansever, E., Surmen-Gur, E., Ursavas, A. and Karadag, M. (2010). Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep and Breathing*, 15(3), pp.275-282.
177. Celec, P., Hodosy, J., Behuliak, M., Pálffy, R., Gardlík, R., Halčák, L. and Mucska, I. (2011). Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep and Breathing*, 16(2), pp.393-398.
178. Franco, C., Lima, A., Ataíde, L., Lins, O., Castro, C., Bezerra, A., de Oliveira, M. and Oliveira, J. (2012). Obstructive Sleep Apnea Severity Correlates with Cellular and Plasma Oxidative Stress Parameters and Affective Symptoms. *Journal of Molecular Neuroscience*, 47(2), pp.300-310.
179. Jurado-Gamez, B., Cabrera, C., Ballesteros, L., Hinojosa, C., Cabrera, L., Perez-Jimenez, F. and Lopez-Miranda, J. (2012). Association of Cellular Adhesion Molecules and Oxidative Stress with Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea. *Internal Medicine*, 51(4), pp.363-368.
180. Barcelo, A. (2006). Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *European Respiratory Journal*, 27(4), pp.756-760.

181. de Lima, A., Franco, C., de Castro, C., Bezerra, A., Ataíde, Jr., L. and Halpern, A. (2010). Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Oxidative Stress and Adiponectin Levels in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*, 79(5), pp.370-376.
182. Jurado-Gamez, B., Fernandez-Marin, M., Gomez-Chaparro, J., Munoz-Cabrera, L., Lopez-Barea, J., Perez-Jimenez, F. and Lopez-Miranda, J. (2010). Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 37(4), pp.873-879.
183. Alonso-Fernandez, A., Garcia-Rio, F., Arias, M., Hernanz, A., de la Pena, M., Pierola, J., Barcelo, A., Lopez-Collazo, E. and Agusti, A. (2008). Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax*, 64(7), pp.581-586.
184. Ntalapascha, M., Makris, D., Kyparos, A., Tsilioni, I., Kostikas, K., Gourgoulianis, K., Kouretas, D. and Zakyntinos, E. (2012). Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*, 17(2), pp.549-555.
185. Cracowski, J., Durand, T. and Bessard, G. (2002). Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: physiology, pharmacology and clinical implications. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(8), pp.360-366.
186. Carpagnano, G., Kharitonov, S., Resta, O., Foschino-Barbaro, M., Gramiccioni, E. and Barnes, P. (2003). 8-Isoprostane, a Marker of Oxidative Stress, Is Increased in Exhaled Breath Condensate of Patients With Obstructive Sleep Apnea After Night and Is Reduced by Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Chest*, 124(4), pp.1386-1392.
187. Minoguchi, K. (2006). Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 28(2), pp.378-385.
188. Biltagi, M., Maguid, M., Ghafar, M. and Farid, E. (2008). Correlation of 8-isoprostane, interleukin-6 and cardiac functions with clinical score in childhood obstructive sleep apnoea. *Acta Paediatrica*, 97(10), pp.1397-1405.
189. Del Ben, M., Fabiani, M., Loffredo, L., Polimeni, L., Carnevale, R., Baratta, F., Brunori, M., Albanese, F., Augelletti, T., Violi, F. and Angelico, F. (2012). Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulmonary Medicine*, 12(1).
190. Villa, M., Supino, M., Fedeli, S., Rabasco, J., Vitelli, O., Del Pozzo, M., Gentile, G., Lionetto, L., Barreto, M. and Simmaco, M. (2014). Urinary concentration of 8-isoprostane as marker of severity of pediatric OSAS. *Sleep and Breathing*, 18(4), pp.723-729.

191. Svatikova, A., Wolk, R., Lerman, L., Juncos, L., Greene, E., McConnell, J. and Somers, V. (2005). Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *European Heart Journal*, 26(22), pp.2435-2439.
192. Montgomery-Downs, H., Krishna, J., Roberts, L. and Gozal, D. (2006). Urinary F2-isoprostane metabolite levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep and Breathing*, 10(4), pp.211-215.
193. Helmersson, H. and Basu, S. (1999). F2-Isoprostane excretion rate and diurnal variation in human urine. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 61(3), pp.203-205.
194. Liang, Y., Wei, P., Duke, R., Reaven, P., Harman, S., Cutler, R. and Heward, C. (2003). Quantification of 8-iso-prostaglandin-F2 α and 2,3-dinor-8-iso-prostaglandin-F2 α in human urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Free Radical Biology and Medicine*, 34(4), pp.409-418.
195. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. (1997). Plasma malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry*, 43(7), pp.1209-1214.
196. Barceló, A., Miralles, C., Barbé, F., Vila, M., Pons, S. and Agustí, A. (2000). Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 16(4), p.644.
197. Yagihara F, Lucchesi L, Tufik S, Bittencourt L. (2009). Quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Medicine*, 10, pp.S81-S82.
198. Okur H, Pelin Z, Yüksel M, Yosunkaya S. (2012). Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia. *Sleep and Breathing*, 17(1), pp.365-371.
199. Hopps E, Canino B, Calandrino V, Montana M, Lo Presti R, Caimi G. (2014). Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18, pp.3773-3778.
200. Sunnetcioglu A, Alp H, Sertogullarından B, Balaharoglu R, Gunbatar H. (2015). Evaluation of Oxidative Damage and Antioxidant Mechanisms in COPD, Lung Cancer, Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiratory Care*, 61(2), pp.205-211.
201. Tichanon Promsrisuk, Wilaiwan K, Sopida S, Orapin P, Watchara B, Banjamas I. (2016). Effect of continuous positive airway pressure on airway inflammation and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *Canadian Respiratory Journal*, vol.2016, Article ID 3107324, 7 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3107324>.

202. Itzhaki S, Dorchin H, Clark G, Lavie L, Lavie P, Pillar G. (2007). The Effects of 1-Year Treatment With a Herbst Mandibular Advancement Splint on Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Endothelial Function. *Chest*, 131(3), pp.740-749.
203. Bakan E, Fidan V, Alp H, Baygutalp N, Cokluk E. (2015). Effect of Modified Fujita Technique Uvulopalatoplasty on Oxidative DNA Damage Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*, 26(5), pp.e392-e396.
204. Vuralkan E, Mutlu M, Firat I, Akaydin S, Sagit M, Akin I, Miser E, Ardic S. (2013). Changes in serum levels of MDA and MMP-9 after UPF in patients with OSAS. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(5), pp.1329-1334.
205. Dal-Fabbro C, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra F, Tufik S, Bittencourt L. (2014). Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep and Breathing*, 18(4), pp.749-759.
206. Cho J, Suh J, Kim Y, Hong S, Kim I, Kim J. (2015). Reduction in oxidative stress biomarkers after adenotonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79(9), pp.1408-1411.