

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA  
FARKLI ŞİDDETLERDE UYGULANAN EKSPİRATUAR KAS  
KUVVET EĞİTİMİNİN SİSTEMİK İNFLAMASYON VE  
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Uzm. Fzt. Nurel ERTÜRK**

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2023**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA  
FARKLI ŞİDDETLERDE UYGULANAN EKSPİRATUAR KAS  
KUVVET EĞİTİMİNİN SİSTEMİK İNFLAMASYON VE  
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Uzm. Fzt. Nurel ERTÜRK**

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ**

**ANKARA**

**2023**

## ONAY SAYFASI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA FARKLI  
ŞİDDETLERDE UYGULANAN EKSPİRATUAR KAS KUVVET EĞİTİMİNİN  
SİSTEMİK İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ

Uzm. Fzt. Nurel ERTÜRK

Danışman: Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ

Bu tez çalışması 13/06/2023 tarihinde jürimiz tarafından “Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

<b>Jüri Başkanı:</b>	<i>Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE</i> (Hacettepe Üniversitesi)	(imza)
<b>Üye:</b>	<i>Prof. Dr. Melda SAĞLAM</i> (Hacettepe Üniversitesi)	(imza)
<b>Üye:</b>	<i>Prof. Dr. Naciye VARDAR YAĞLI</i> (Hacettepe Üniversitesi)	(imza)
<b>Üye:</b>	<i>Prof. Dr. Hülya ARIKAN</i> (Atılım Üniversitesi)	(imza)
<b>Üye:</b>	<i>Doç. Dr. Betül TAŞPINAR</i> (İzmir Demokrasi Üniversitesi)	(imza)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

21 Haziran 2023

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN*

**Enstitü Müdürü**

*(imza)*

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>

■ Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>

o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

13 /06/2023

(İmza)

Uzm. Fzt. Nurel ERTÜRK

-----  
<sup>1</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, **tez danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine enstitü veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında **tez danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun** önerisi ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

\* **Tez danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Ebru Çalık KÜTÜKCÜ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

(İmza)

Uzm. Fzt. Nurel ERTÜRK

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca bütün sevgi, bilgi ve tecrübesini bana aktaran, disiplinli ve etik çalışma anlayışını benimsediğim, ne zaman ihtiyaç duysam bana destek olan, onunla çalışmaktan onur duyduğum, şu anda bulunduğum durum ve bilgi birikimi için kendisine minnettar olduğum, çok sevdiğim değerli ve kıymetli danışman hocam Doç.Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKCÜ'ye

Lisansüstü eğitim sürecimdeki değerli katkıları için çok kıymetli hocalarım Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE, Prof .Dr. Melda SAĞLAM ve Prof. Dr. Naciye VARDAR YAĞLI'ya,

Tez süresince değerli katkıları için Doç. Dr. Betül TAŞPINAR'a,

Bu çalışmanın yapılabilmesi için tüm olanakları sunan Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi idari birimine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan ve inanan Dr. Adem ÇELİK'e, Dr. Sevim KAHRAMAN YAMAN'a ve Dr. Hüseyin YAMAN'a,

Uyku testi analizlerini yapan ve bu süreçte desteklerini esirgemeyen bütün uyku laboratuvarı, göğüs hastalıkları servisindeki çalışma arkadaşlarıma,

İstatistik analiz aşamasında değerli bilgilerini bizimle paylaşan Ferhat ÜNAL'a,

Eğitim hayatımın her aşamasında beni cesaretlendiren, beni bugünlere büyük emeklerle getiren canım aileme,

Doktora eğitimim boyunca karşılaştığım her zorlukta ve mutlulukta benim yanımda olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, anlayışlı eşim Murat ERTÜRK'e ve büyük bir sabırla derslerimin bitmesini bekleyen canım çocuklarım Neva ERTÜRK ve Barış ERTÜRK'e çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**Ertürk N. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Farklı Şiddetlerde Uygulanan Ekspiratuar Kas Kuvvet Eğitiminin Sistemik İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2023.**

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda gece boyu tekrarlanan hipoksi ve reoksijenasyon döngüleri oksidatif stresin ve sistemik inflamasyonun artmasına neden olmaktadır. Literatürde orta şiddetli OUAS hastalarında ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin (EKKE) oksidatif stres ve sistemik inflamasyona etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma; orta şiddetli OUAS'lı erkek hastalarda yüksek ve düşük şiddetli EKKE'nin hastalık şiddeti, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres, uyku evreleri, hastalıkla ilişkili semptomlar, solunum kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, gündüz uykululuk hali, uyku kalitesi ve yorgunluk şiddeti üzerindeki etkilerini incelemek ve grupların etkisini karşılaştırmak amacı ile çift kör, prospektif randomize kontrollü olarak planlandı. Çalışmaya toplam 31 orta OUAS tanısı alan erkek hasta dahil edildi. Hastalar yüksek şiddetli eğitim (n=16) ve düşük şiddetli eğitim (n=15) grubu olmak üzere randomize olarak iki gruba ayrıldı. Yüksek şiddetli eğitim grubuna maksimum ekspiratuar basıncın (MEP) % 60'ında, düşük şiddetli eğitim grubuna MEP'in % 30'unda, 12 hafta boyunca 7 gün/hafta, günde bir defa 25 soluk, 5 soluk/set toplam 5 set şeklinde EKKE tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve sonrası hastalık şiddeti (apne/hipopne indeksi-AHI), polisomnografi ile solunumsal uyku olayları ve uyku evreleri, serum kan örnekleri alınarak sistemik inflamasyon [C-reaktif protein (CRP), Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), Interlökin-6 (IL-6), Interlökin-10 (IL-10)] ve oksidatif stres [Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI)], ağız basınç ölçüm cihazı ile solunum kas kuvveti, 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile fonksiyonel kapasite, Epworth Uykululuk Skalası (EUS) ile gündüz uykululuk hali, Yorgunluk Şiddet Anketi (YŞA) ile yorgunluk şiddeti ve Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ile uyku kalitesi değerlendirildi. Hastalıkla ilişkili semptomlar var/yok şeklinde sorgulandı. Tedavi sonrası inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvveti her iki grupta benzer oranda arttı ( $p>0,05$ ). TOS, OSI, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerindeki azalma her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ). Tedavi sonrası AHI % değişimleri yüksek şiddetli eğitim grubunda % 53,94 iken, düşük şiddetli eğitim grubunda % 27 idi. Yüksek şiddetli eğitim grubunun yüzde AHI değişim değeri düşük şiddetli eğitim grubundan daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Yüksek şiddetli eğitim grubunda AHI, sırtüstü AHI, sırtüstü olmayan AHI, Aİ, Hİ, REMAHI ve NREMAHI, desatüre kalma süresi ve uyku etkinliği düşük şiddetli eğitim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldı ( $p<0,05$ ). Tedavi sonrası 6DYT yürüme mesafesi her iki grupta benzer şekilde arttı ( $p>0,05$ ). Her iki grupta tedavi sonrası, 6DYT sonrası ve toparlanma dispne, genel yorgunluk ve bacak yorgunluğu algısındaki azalma benzerdi ( $p>0,05$ ). Yüksek şiddetli eğitim grubunda hastalıkla ilişkili semptomlardaki azalma oranı, düşük şiddetli eğitim grubuna göre daha fazlaydı ( $p<0,05$ ). Her iki grupta EUS, YŞA, PUKİ subjektif uyku kalitesi ve toplam skorları benzer olarak azaldı ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak; yüksek ve düşük şiddetli EKKE'nin solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite, yorgunluk şiddeti, gündüz uykululuk hali, uyku kalitesi, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkileri benzerdir. Yüksek şiddetli EKKE AHI düzeyi ve hastalıkla ilişkili semptomları azaltmada düşük şiddetli EKKE eğitiminden daha etkilidir. EKKE etkili bir tedavi seçeneğidir ve orta OUAS hastaların pulmoner rehabilitasyon programına eklenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Obstrüktif uyku apne sendromu, solunum kas kuvvet eğitimi, inflamasyon, oksidatif stres.



## ABSTRACT

**Ertürk N. An Investigation of the Effect of Expiratory Muscle Strength Training on Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Cardiopulmonary Rehabilitation Program, Doctorate Thesis, 2023, Ankara.** Repeated nightly cycles of hypoxia and reoxygenation increase oxidative stress and systemic inflammation in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). There is no study in the literature examining the effect of expiratory muscle strength training (EMST) on oxidative stress and systemic inflammation in patients with moderate OSAS. The study was planned as a double-blind, prospective randomized controlled study in order to investigate the effects of high and low intensity EMST on disease severity, systemic inflammation and oxidative stress, sleep stages, disease-related symptoms, respiratory muscle strength, exercise capacity, daytime sleepiness, sleep quality, and fatigue severity and to compare the effects of the low and high-intensity groups in male patients with moderate OSAS. A total of 31 male patients diagnosed with moderate OSAS were included in the study. The patients were randomly divided into two groups as high-intensity training (n=16) and low-intensity training (n=15). EMST treatment was given at 60% of maximum expiratory pressure (MEP) for the high-intensity training group, at 30% of MEP for the low-intensity training group, 25 breaths once a day, 5 breaths/set for a total of 5 sets, 7 days/week for 12 weeks. Disease severity (apnea/hypopnea index-AHI), respiratory sleep events and sleep stages by polysomnography, systemic inflammation [C-reactive protein (CRP), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10)] by taking serum blood samples), oxidative stress [(Total Oxidant Level (TOS), Total Antioxidant Level (TAS), Oxidative Stress Index (OSI)], respiratory muscle strength using a mouth pressure device, functional capacity using the 6-minute walking test (6MWT), daytime sleepiness using the Epworth Sleepiness Scale (ESS), fatigue severity using the Fatigue Severity Scale (FSS), and sleep quality using the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) were evaluated before and after the treatment. Disease-related symptoms were questioned as present/absent. After treatment, increase in inspiratory and expiratory muscle strength, and decrease in TOS, OSI, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were similar in both groups ( $p>0.05$ ). AHI % changes after treatment were 53.94% in the high-intensity training group and 27% in the low-intensity training group. The percent AHI change value of the high-intensity training group was higher than the low-intensity training group ( $p<0.05$ ). In the high-intensity training group, AHI, supine AHI, non-supine AHI, AI, HI, REMAHI and NREMAHI, duration of desaturation and sleep efficiency were statistically significantly decreased compared to the low-intensity training group ( $p<0.05$ ). 6MWT walking distance increased similarly in both groups after treatment ( $p>0.05$ ). The decrease in dyspnea, general fatigue and perception of leg fatigue was similar in both groups after 6MWT after treatment ( $p>0.05$ ). The rate of reduction in disease-related symptoms was higher in the high-intensity training group than in the low-intensity training group ( $p<0.05$ ). ESS, FSS, PSQI subjective sleep quality and total scores decreased similarly in both groups ( $p>0.05$ ). In conclusion, the effects of high and low intensity EMST on respiratory muscle strength, functional capacity, fatigue severity, daytime sleepiness, sleep quality, systemic inflammation and oxidative stress are similar. High-intensity EMST is more effective than low-intensity EMST training for reducing AHI level and disease-related symptoms. EMST is an effective treatment option and can be added to the pulmonary rehabilitation program of patients with moderate OSAS.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea syndrome, respiratory muscle strength training, inflammation, oxidative stress.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	5
2.1. Uyku	5
2.2. Tanımlar	7
2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	7
2.3.1. Epidemiyoloji	10
2.3.2. Patofizyolojisi	10
2.3.3. OUAS Risk Faktörleri	13
2.3.4. Klinik Özellikleri	14
2.3.5. OUAS ve Oksidatif Stres	16
2.3.6. OUAS ve Sistemik İnflamasyon	18
2.3.7. OUAS ve Sistemik Komorbiditeleri	19
2.3.8. Tanı Yöntemleri	21
2.3.9. Tedavi Yöntemleri	23
2.3.10. Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları	26
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	31
3.1. Bireyler	31
3.2. Yöntem	32
3.2.1. Demografik ve Fiziksel Özelliklerin Değerlendirilmesi	33
3.2.2. Semptomların Değerlendirilmesi	33
3.2.3. Solunum Kas Kuvveti Değerlendirmesi	34

3.2.4. Polisomnografi	34
3.2.5. Laboratuvar Değerlendirmeleri	35
3.2.6. Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi	35
3.2.7. Gündüz Uykululuk Halinin Değerlendirilmesi	36
3.2.8. Yorgunluk Şiddetinin Değerlendirilmesi	37
3.2.9. Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi	37
3.3. Ekspiratuar Kas Eğitimi	37
3.4. İstatistiksel Analiz	39
<b>4. BULGULAR</b>	40
<b>5. TARTIŞMA</b>	71
5.1 OUAS'lı Hastaların Eğitim Öncesi Fiziksel ve Klinik Özellikleri	71
5.2. Solunum Kas Kuvveti	73
5.3. Uykuda Solunum İle İlgili Fizyolojik Değişiklikler ve Uyku Evreleri	75
5.4. Oksidatif Stres ve Sistemik İnflamasyon	79
5.5. Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesi	82
5.6. Hastalıkla İlişkili Semptomlar ve Uyku Kalitesi	84
5.7. Limitasyonlar ve Sonuç	86
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	88
<b>7. KAYNAKLAR</b>	93
<b>8. EKLER</b>	
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-3: Dijital Makbuz	
EK-4: Orjinallik Raporu	
EK-5: Tez Çalışması ile İlgili Bildiriler	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>6DYT</b>	: 6 Dakika Yürüme Testi
<b>AASM</b>	: American Academy of Sleep Medicine
<b>AH</b>	: Apne/Hipopne İndeksi
<b>Aİ</b>	: Apne İndeksi
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CPAP</b>	: Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı
<b>CRP</b>	: C- Reaktif Protein
<b>DKB</b>	: Diyastolik Kan Basıncı Değişimi
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EEG</b>	: Elektroensefalogram
<b>EMG</b>	: Elektromiyogramı
<b>EKG</b>	: Elektrokardiogram
<b>EKKE</b>	: Ekspiratuar Kas Kuvvet Eğitimi
<b>EOG</b>	: Elektrokülografi
<b>EUS</b>	: Epworth Uykululuk Skalası
<b>YŞA</b>	: Yorgunluk Şiddet Anketi
<b>Hİ</b>	: Hipopne İndeksi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICSD</b>	: Uluslar Arası Uyku Bozuklukları Sınıflaması
<b>IL-1</b>	: Interlökin-1
<b>IL-10</b>	: Interlökin-10
<b>IL-6</b>	: Interlökin-6
<b>İKE</b>	: İspiratuar Kas Eğitimi
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KKY</b>	: Kronik Kalp Yetersizliği
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KVH</b>	: Kardiovasküler hastalık
<b>m</b>	: Metre
<b>MEP</b>	: Maksimal Ekspiratuar Basınç

<b>MİP</b>	: Maksimal İspiratuar Basınç
<b>NREM</b>	: Hızlı Olmayan Göz Hareketleri
<b>ODİ</b>	: Oksijen Desaturasyon İndeksi
<b>OSİ</b>	: Oksidatif Stres İndeksi
<b>OUAS</b>	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
<b>PAP</b>	: Pozitif Havayolu Basıncı
<b>PSG</b>	: Polisomnografi
<b>PUKİ</b>	: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi
<b>RDİ</b>	: Solunum Sıkıntısı İndeksi
<b>REM</b>	: Hızlı Göz Hareketleri
<b>RERA</b>	: Uyanıklıkla ilişkili solunum çabası
<b>ROT</b>	: Reaktif Oksijen Türevleri
<b>sn</b>	: Saniye
<b>SVO</b>	: Serebrovasküler Olay
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Seviyesi
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Seviyesi
<b>ÜSY</b>	: Üst Solunum Yolu
<b>VKİ</b>	: Vücut Kütle İndeksi

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. Çalışma dizaynı	33
3.2. Altı dakika yürüme testi	36
3.3. EMST150 cihazı	38
3.4. Ekspiratuar kas kuvvet eğitimi	38
4.1. Çalışmanın akış diyagramı	40
4.2. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının AHİ değişim yüzde oranlarının karşılaştırılması,	54
4.3. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması	61
4.4. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$ düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması	61
4.5. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-6 düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması	62
4.6. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-10 düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması	62
4.7. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAS düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması	64
4.8. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası TOS düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması	64
4.9. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSİ düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması	65
4.10. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası 6DYT yürüme mesafesi fark değerlerinin karşılaştırılması	68

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. ICSD-3 uyku bozuklukları sınıflandırması	8
2.2. Erişkin obstrüktif uyku apne sendromu tanı kriterleri	9
2.3. OUAS klinik sınıflaması	9
2.4. Üst solunum yolu kasları	11
2.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun semptomları	15
4.1. Yüksek şiddetli ve düşük şiddetli eğitim gruplarının fiziksel ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	41
4.2. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında komorbid hastalıkların dağılımının karşılaştırılması	42
4.3. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi OUAS'la ilişkili semptomların dağılımının karşılaştırılması	43
4.4. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması	43
4.5. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi polisomnografi parametrelerinin karşılaştırılması	44
4.6. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi uyku evrelerinin karşılaştırılması	45
4.7. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi sistemik inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması	45
4.8. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	46
4.9. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi 6DYT parametrelerinin karşılaştırılması	47
4.10. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti ve uyku kalitesinin karşılaştırılması	48
4.11. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hastalıkla ilişkili semptomlarının karşılaştırılması	49
4.12. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması	51
4.13. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası polisomnografi parametrelerinin karşılaştırılması	53
4.14. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası AHİ (%) değişimlerinin karşılaştırılması	54
4.15. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hastalık şiddeti sınıflamasının karşılaştırılması	56

<b>4.16.</b>	Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası uyku evrelerinin karşılaştırılması	58
<b>4.17.</b>	Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası sistemik inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması	60
<b>4.18.</b>	Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	63
<b>4.19.</b>	Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 6DYT parametrelerinin karşılaştırılması	66
<b>4.20.</b>	Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti ve uyku kalitesi düzeylerinin karşılaştırılması	69
<b>4.21.</b>	Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası uyku kalitesi sınıflamasındaki değişimin karşılaştırılması	70



## 1. GİRİŞ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), gece boyunca üst havayolunun tekrarlayan kısmi (hipopne) veya tam tıkanma (apne) epizotları ile karakterize olan ayrıca kardiyovasküler ve metabolik fonksiyon bozukluklarına neden olan solunumsal uyku bozukluğudur. En önemli risk faktörleri: orta yaş, erkek cinsiyet, merkezi vücut yağ birikimi, anatomik üst solunum yolu bozuklukları, aşırı alkol ve bazı ilaçların kullanımı, sigara kullanımı ve fiziksel hareketsizliktir. OUAS artan gündüz aşırı uykululuk hali, horlama, tanıklı apne ve kronik yorgunluk semptomları nedeniyle kişiler için önemli bireysel ve sosyal sorun haline gelmektedir (1).

Polisomnografi (PSG) ile OUAS tanısı konulabilmekte ve derecelendirilebilmektedir. Polisomnografi ile apne/hipopne indeksine (AHI) göre hafif, orta ve şiddetli OUAS olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Uyku sırasındaki inspirasyon ve ekspirasyonda üst havayolu kasları senkronize halde çalışmaktadırlar. Fakat nörolojik ve/veya fiziksel disfonksiyon nedeniyle bu senkronizasyon bozulabilmektedir. Genellikle ekspirasyon sonu, apneler için en uygun zamandır. Apne ve hipopneler, parsiyel oksijen basıncı (SpO<sub>2</sub>) seviyesinde azalmaya, kandaki karbondioksit seviyesinde artışa ve ardından merkezi sinir sisteminin tekrarlayan aktivasyonunun neden olduğu uyarılmalara ve uyku parçalanmasına yol açabilmektedir. Sonuç olarak, aralıklı hipoksemi ve buna bağlı olarak reoksijenasyon, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretilmesiyle sonuçlanır ve sistemik inflamasyon ile ilişkili biyolojik belirteçlerin gelişmesine yol açmaktadır. Bu da OUAS'lı hastalarda endotel disfonksiyonunun ve kardiyovasküler bozukluk riskinin artmasına neden olmaktadır (3, 4). Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar faktörler arasındaki karakteristik dengesizlik, esas olarak artan serbest oksijen radikalleri ve etkisiz bir antioksidan kapasite nedeniyle artan oksidatif strese yol açmaktadır (5, 6). Bu nedenle OUAS, diyabet, hipertansiyon (HT), iskemik kalp hastalığı, aritmiler ve serebrovasküler problemler gibi kardiyovasküler hastalıkların (KVH) artan insidansı ile ilişkilidir (1, 7). Hipoksi-reoksijenizasyon döngüleri, redoks dengesini inflamasyona elverişli olan oksidatif tarafa kaydırarak aşırı miktarda ROT üretmektedir. Artan ROT üretiminin bir başka sonucu da lipidlerin oksidasyonunun artmasıdır (6). Yapılan çalışmalarda azalan total antioksidan seviyesi (TAS) ve artan total oksidan seviyesi (TOS) seviyesinin OUAS şiddetindeki artışlarla ilişkili olduğu

ve aterojenik risk profiline işaret ettiği sonucuna varılmıştır. Bu, oksidatif stres belirteçlerinin OUAS'ın metabolik özellikleri ve özellikle OUAS şiddeti ile ilgili olarak kategorizasyonunda olumlu bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. Hastalık şiddeti arttıkça TAS seviyenin azaldığı bildirilmiştir (8). Ayrıca AHİ değerinin orta ve şiddetli OUAS'da sırasıyla % 40 ve % 70 oranında TAS/TOS oranındaki değişkenliğine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (8).

Literatürde obstrüktif uyku apneli hastalarda oksidatif stres üzerine sayısız çalışma olmasına rağmen, sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak anlaşılan OUAS'ta inflamatuvar mediatörlerin rolünü inceleyen az sayıda araştırma bulunmaktadır. Sistemik inflamasyon biyobelirteçleri arasında yapılan bilimsel çalışmalarda en çok analiz edilenler; C reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )'dır (3). OUAS'lı hastalarda sağlıklı deneklere kıyasla TNF- $\alpha$  konsantrasyonu daha yüksektir (9, 10). Çeşitli biyobelirteçler arasında TNF- $\alpha$ , OUAS hastalarındaki oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) ile önemli ölçüde korelasyon göstermektedir (3, 6). Yapılan bir meta-analizin gösterdiği gibi, OUAS'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum CRP seviyeleri daha yüksektir ve vücut kütle indeksi (VKİ) ile AHİ ve CRP değerleri arasında yüksek bir korelasyon vardır (11).

Pozitif havayolu basınç (pozitive airway pressure, PAP) tedavisi , OUAS için altın standart tedavi yöntemidir. Yapılan bir çalışmada PAP tedavisi veya 8 haftalık orta yoğunlukta aerobik egzersizin, orta ila şiddetli OUAS hastalarının oksidatif stres ve inflamatuvar seviyelerini değiştirmek için yeterli olmadığı bulunmuştur. PAP tedavisinin oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu konuda kesin bir fikir birliği hala mevcut değildir (12-14).

Ancak OUAS tedavisinde PAP tedavisinin düzenli kullanımı ile elde edilen başarıya rağmen, makinenin gürültüsü, çekici bulunmaması, mali yükü ve maske rahatsızlığı nedeniyle hasta cihazı kullanmayı reddedebilmekte veya kullanmak istemeyebilmektedir. Bu nedenle sağlık profesyonelleri OUAS tedavisinde noninvaziv, uygulaması kolay ve yan etkisi olmayan rehabilitasyon uygulamalarına yönelmişlerdir (15-17). Bu uygulamalardan biri son zamanlarda kullanılmaya başlanılan ekspiratuar kas kuvvet eğitimidir (EKKE). EKKE pratik, ucuz ve etkili bir rehabilitasyon uygulamasıdır (18). Wheeler ve ark. ekspiratuar kas kuvvetlendirme

cihazı kullanılarak eğitilen grupta submental kaslardaki nöromusküler aktivasyon paternlerinin daha uzun olduğunu bildirmiştir. Bunun, özellikle submental kas grubunda üst hava yolu disfonksiyonundaki iyileşmeye bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (19). Kuo ve arkadaşları, orta ve hafif OUAS'lı hastalarda 5 haftalık EKKE sonrasında uyku apnesi şiddetinde, ekspiratuar kas gücünde ve uyku kalitesinde önemli gelişmeler olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada maksimum ekspiratuar basıncın (MEP) % 75'inde verilen EKKE sonucu, 5 hafta gibi kısa bir sürede hastalık şiddetinde azalma kaydetmişlerdir (20).

OUAS hastalarında EKKE hastalık şiddetinde iyileşme sağlayan önemli bir rehabilitasyon uygulaması olmakla beraber bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır. Bu hasta grubundaki yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda, daha çok hastalık şiddeti ve klinik göstergeler üzerindeki etkisi araştırılmıştır (18, 20). OUAS'lı hastalarda EKKE'nin hastalık şiddeti ve semptomlar üzerindeki pozitif etkisinin yanı sıra bu etkinin sistemik inflamasyon ve oksidatif stres parametrelerine yansımaları henüz bilinmemektedir. Prognozunda kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların olduğu OUAS'unda EKKE'nin etkinliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu çalışmada; orta şiddetli OUAS hastalarında farklı şiddetlerde uygulanan ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin sistemik inflamasyon ve oksidatif stres, hastalık şiddeti, hastalıkla ilişkili semptomlar, gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti, uyku kalitesi ve egzersiz kapasitesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

### **Hipotez 1**

**H0:** Orta OUAS hastalarında yüksek şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin düşük şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitimine göre sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkisi yoktur.

**H1:** Orta OUAS hastalarında yüksek şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin düşük şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitimine göre sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkisi vardır.

### **Hipotez 2**

**H0:** Orta OUAS hastalarında yüksek şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin düşük şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitimine göre, hastalık şiddeti, hastalıkla ilişkili

semptomlar, gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti, uyku kalitesi ve egzersiz kapasitesine etkisi yoktur.

**H1:** Orta OUAS hastalarında yüksek şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin düşük şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitimine göre hastalık şiddeti, hastalıkla ilişkili semptomlar, gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti, uyku kalitesi ve egzersiz kapasitesine etkisi vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Uyku

Uyku; canlıların çevreyle iletişiminin değişik şiddette uyananlarla geri döndürülebilir biçimde geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolduğu, vücuttaki pek çok organın etkinliğinin büyük ölçüde azaldığı bir çeşit dinlenme halidir (21).

Uyku birçok fizyolojik sistem ile ilişkilidir. Bu nedenle sağlıklı bir yaşam için uykunun normal süreçleriyle yaşanması oldukça önemlidir. Uyku sırasında oksijen tüketimi azalmakta ve anabolik aktivite artmaktadır. Bu sayede gece boyunca protein düzeyi onarılmaktadır. Büyüme hormonu temel olarak gece gerçekleşse bile anabolik dönem boyunca salgılanmaktadır. Bu sayede uyku esnasında restorasyon işlemi aktif bir şekilde yapılmakta ve vücut yeni güne hazırlanmaktadır (22). Ayrıca uyku sırasında güçlü beyin omurilik sıvısı (BOS) dalgaları sayesinde gün içinde beyinde biriken beta-amiloid gibi zararlı proteinler de beyinden uzaklaştırılmaktadır. Bu lenfatik temizlik sadece uykuda gerçekleşmektedir. Uyku yoksunluğunun artması, beta amiloid protein düzeyinin artmasına ve buna bağlı olarak beyinde hafıza ve bilişsel fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır. Beta-amiloid proteini düzeyinin artışı Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir (23, 24). Uyku bağışıklık sisteminin restore edildiği dönemdir. Uykusuzluğun hastalık riskini arttırdığı, diğer bir yandan iyi bir uykunun ise hastalık iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir (25).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (American Academy of Sleep Medicine-AASM) “uyku ve ilişkili olayların skorlama kılavuzuna göre uyku evrelemesinde kullanılan terminoloji; uyanıklık, NREM evre 1, NREM evre 2, NREM evre 3 ve REM evresi olarak tanımlanmıştır (21). Bunlar hızlı göz hareketlerinin olmadığı NREM (Non-rapid eye movements,) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (Rapid eye movements) uyku evresidir. Uyku, NREM uyku ile başlar. Daha sonra ise REM uykusuna geçilir (26-28). Evreler arasında respirokale bir ilişki vardır. Bir evrenin süresi azalır, başka bir evrenin süresi uzayabilmektedir. Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan döneme “bir uyku siklusu” denilmektedir. Bir siklus 90-120 dakika sürer ve gece boyunca 4-6 defa tekrar eder. Gecenin ilk yarısı gerek sayı, gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısı ise REM dönemi ağırlıklıdır (28, 29).

Uyku sırasında kısa uyanmalar da olmaktadır. Bu uyanmalar genellikle REM evresine geçişlerde gözlemlenmektedir ve kişinin hatırlayamadığı kadar kısadır (30). Uyumak amacıyla gözleri kapamak ile tam uykuya geçmek arasındaki döneme ise “latent dönem” adı verilmiştir.

Uyku evreleri aşağıda detaylandırılmıştır:

**Uyanıklık:** Uyanıklık durumunu gösterir.

**NREM uyku evresi,** uykunun % 75-80’ini oluşturmaktadır. NREM uykuda;

-Nöronal aktivite düşüktür.

-Beyin sıcaklığı ve metabolik hız düşüktür.

-Sempatik aktivite, kan basıncı (KB) ve kalp hızı (KH) azalır; parasempatik aktivite artar.

-Kas tonusu ve refleksler azalsa da normal sınırlar içindedir.

NREM, üç evreye ayrılmaktadır (evre 1-3). Evre N1 ve N2 yüzeysel uyku dönemi, evre N3 derin uyku dönemi olarak adlandırılmaktadır. **Evre N1:** İlk uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Çok yüzeysel olup, uyku kolayca kesintiye uğrar ve toplam uykunun % 2-5’ini oluşturur. Değişik nedenlerle uyku bölünmesi sık olursa bu oran artar. **Evre N2:** Toplam uyku süresinin % 45-55’ini oluşturan daha derin bir uyku evresidir. Uyanma için birinci evreye göre daha yoğun bir uyarana gereklidir. **Evre N3:** Uykunun en derin safhası olarak kabul edilir. Kas tonusu daha önceki evrelere göre daha da düşmüştür. En önemli uyku aşamasıdır çünkü büyüme hormonu bu aşamada salgılanır. Bu sayede yağ yakımı, kemik oluşumu, genel olarak hücrelerin onarım ve restorasyonu gerçekleşir. Salınan büyüme hormonunun miktarı ne kadar fazlaysa, uyku o kadar kişiyi sabah canlandırır. Evre 3’ün en uzun kısmı gece yarısından önce gerçekleşir. Gece yarısına veya daha sonrasına kadar gecikmiş uyku, daha fazla büyüme hormonunun baskılanmasına neden olur. Evre 3 toplam uykunun ancak % 20-25’ini oluştursa da dinlendirici dönemdir (29).

**REM uyku evresi:** Hızlı göz hareketlerinin olduğu evredir. Toplam uyku süresinin % 20-25’ini REM evresi oluşturur. Uykunun 90. dakikasından sonra ilk REM’e girilir. REM evrelerinin süresi sabaha doğru uzamaktadır (29). REM uykusu sırasında;

-Görülen rüyalar hatırlanır.

-90 dakikada bir 5-30 dakikalık süreçler halinde ortaya çıkar.

- Tüm vücutta kas tonusu azalır.
- Kalp atımları ve solunum düzensizleşir.
- Bazı düzensiz kas hareketleri oluşur.
- Beyin aktivitesi ve metabolizması artar (26, 27).

## 2.2. Tanımlar

**Apne:** En az 10 saniye süre ile hava akımının % 90'dan fazla azalması ya da tamamen durması şeklinde tanımlanmaktadır.

**Hipopne:** Nazal kanül kaydında uyku sırasında hava akışının başlangıç değerine oranla en az % 30 azalması, obstrüksiyonun en az 10 saniye sürmesi, SpO<sub>2</sub> düzeyinde en az % 3'lük azalma ya da hava akışının başlangıç değerine göre en az % 30 azalması, obstrüktif olayın minimum 10 sn sürmesi ve olayın arousal ile sonlanması.

**Arousal :** Uykudan uyanmalar, kendiliğinden (kortikal) veya hareketler veya anormal solunum ile tetiklenebilen ve EEG ritimlerinde ani değişikliklere neden olan, uyanmalardır. Uyanmalar hipoksi, hiperkapni veya inspiratuar direnç yüküne yanıt olarak ventilasyon çabalarıyla tetiklenebilir. Uyku bütünlüğünü bozar (31).

**Apne Hipopne İndeksi (Apnea-hypopnea index-AHI):** Uykunun bir saati başına düşen ortalama apne hipopne sayısıdır. Apne ve hipopne sayıları toplamının, total uyku süresine (saat) bölünmesi ile elde edilmektedir (32).

**Uyanıkla (arousal) ilişkili solunum çabasında artma (Respiratory effort related arousal-RERA):** Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında artış veya nazal basıncın inspiratuar parçasında düzleşme ile kendini gösteren, en az 10 sn süren arousal ile sonlanan solunumsal olaydır.

**Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index-RDI):** AHI ve RERA'nın toplam sayısını ifade eder.

**Oksijen Desaturasyon İndeksi (ODI):** Uyku gerçekleşen, saatteki  $\geq$ % 3 oksijen desaturasyon miktarını ifade eder (32, 33).

## 2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku ile ilişkili en yaygın solunum bozukluğudur (2). Uyku sırasında solunumun azalmasına ya da tamamen durmasına

yol açan üst havayolunun tekrarlayan tam ve ya kısmi kapanmasıyla ilişkili bir hastalıktır. Gece boyunca tekrarlanan solunum olayları geçici olarak parsiyal karbondioksit (PCO<sub>2</sub>) seviyelerini artırırken oksijenizasyonu azaltmaktadır. Kan gazındaki değişiklikler her solunum olayının süresine ve obezite gibi KVH durumlarının varlığına göre değişmektedir (34). Çoğu solunum olayı, kısa bir (genellikle <15 sn) uyanma veya 'kortikal uyarılma' ile sonlanmaktadır (35).

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre (International Classification of Sleep Disorders (ICSD)-3), yetişkin uyku bozuklukları yedi ana grupta ele alınmaktadır (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** ICSD-3 uyku bozuklukları sınıflandırması (36)

İnsomni
Uyku ile ilgili solunum bozuklukları
Hipersomnolans (artmış uykululuk hali) merkezi bozuklukları
Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
Uyku ile ilgili hareket bozuklukları
Parasomniler
Diğer uyku bozuklukları

Bu sınıflamada, uykuda solunum bozuklukları ana bir grup olarak yer almaktadır. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları AASM tarafından uykuda solunum bozuklukları 5 ana başlık altında ve dört alt bölümde incelenmektedir (28). Bunlar;

- Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS),
- Santral uyku apne sendromu, uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozukluğu,
- Uyku ile ilgili hipoksemi bozukluğu ve
- İzole semptomlar normal varyantlardır .

Bu hastalıklar içinde prevelansı yüksek olan ve üzerinde en çok araştırma yapılan OUAS'dır (2, 36-38).

Uykunun evreleri, solunum olaylarının puanlanması ve OUAS hastalık derecelendirilmesi PSG testi ile yapılmaktadır. ASSM'nin uyku ve ilişkili olayların



puanlanma kılavuzuna göre; PSG kaydıyla birlikte klinik özellikler, eşlik eden hastalık ve bulgular ele alınarak kesin tanı konmaktadır (Tablo 2.2) (32, 33) .

**Tablo 2.2.** Erişkin obstrüktif uyku apne sendromu tanı kriterleri (32)

Tanı kriteri: (A ve B) veya C varlığı
A. Aşağıdakilerde en az birinin varlığı: i. Uyanıkken istem dışı uyku döngüleri, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomni yakınmaları ii. Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma iii. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından gözlenmesi iv. Hastada hipertansiyon (HT), duygu durum bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı (KAH), inme, konjestif kalp yetmezliği (KKY), atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) varlığı
B. Polisomnografik (PSG) veya merkez laboratuvar dışında yapılan testte i. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (Obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya RERA)
C. PSG veya merkez laboratuvar dışında yapılan testte: i. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (Obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya RERA)

OUAS'ın farklı sınıflandırmaları bulunmaktadır. AHİ esas alınarak yapılan klinik sınıflama ise Tablo 2.3'te görülmektedir. Klinik olarak önemli olgular; morbidite ve mortalitenin artış gösterdiği orta ve ağır şiddetli olgulardır (33) .

**Tablo 2.3.** OUAS klinik sınıflaması (33)

AHİ	OUAS Derecesi
<5 olay/saat	Normal
5-14,9 olay/saat	Hafif
15-29,9 olay/saat	Orta
>30 olay/saat	Ağır

### 2.3.1. Epidemiyoloji

OUAS, tüm dünyada yaklaşık bir milyar insanı etkileyen giderek artan bir halk sağlığı problemidir (37). OUAS, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların % 17'sini ve erkeklerin ise % 34'ünü etkilemektedir ve diğer ülkelere benzer bir prevalansa sahiptir (2). Dünya genelinde OUAS'nun kadın/erkek cinsiyet arasındaki dağılımı eşittir (37). OUAS prevalansı erkeklerde ve kadınlarda yaşla birlikte sürekli olarak artarken, kadınlarda daha ileri yaşlarda başlamaktadır (7). 65 yaş sonrası OUAS prevalansı, 30-64 yaş arasındakilere göre 2-3 kat daha fazladır (39). Almanya'da yapılan bir araştırmada; hafif OUAS hastalarının prevalansı % 46 (% 59 erkek, % 33 kadın), orta OUAS hastalarının ise % 21 (% 30 erkek, % 13 kadın) idi (7). Şiddetli OUAS'luların prevalansı genel olarak toplam OUAS'luların % 5-6'sını oluşturmaktadır (7, 39). Türkiye Uyku Tıbbı Derneği'nin erişkin Türkiye nüfusunda yaptığı prevalans çalışmasında uyku apne sendromu riski % 13,7 olarak bildirilmiştir (38).

### 2.3.2. Patofizyolojisi

Üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu, farenks ve orofarenkste gerçekleşmektedir. ÜSY kemik yapısı ve anatomik değişiklikler (yağ dokusunun artması, kemik yapılar), derin uykuya dalma ile birlikte kas tonusunun azalması/kaybolması, solunum sırasında oluşan vakum etkisi ve nöral uyarıda azalma farenksteki dengeyi bozmakta ve yumuşak yapıların kollabe olmasına neden olmaktadır (31, 35, 40).

Hava yolunda kapanma eğilimini yaratan temel iki güç; inspirasyon boyunca diyafragmanın oluşturduğu intraluminal negatif basınç ve hava yolunu çevreleyen yumuşak doku ile kemik yapının meydana getirdiği ekstraluminal basınçtır. Hava yolu açıklığının korunması için kapanmaya neden olan güçlerin genişletici güçler tarafından dengelenmesi gerekmektedir. Bu nedenle anatomik, mekanik, nöromusküler, santral ve fizyolojik birçok faktör önemlidir.

**Üst solunum yolu anatomisi:** ÜSY'nun en önemli yapıları kaslar, dil, uvula, yumuşak damak ve lateral duvarları içeren yumuşak dokulardır (41). Bu yapılar havanın geçişini sağlayarak solunum, fonasyon ve yutma fonksiyonlarının gerçekleşmesine katkıda bulunmaktadır (42). OUAS'lı çoğu insan, tipik olarak parafaringeal, faringeal ve orofaringeal bölgede yağlanmanın artışı veya

kraniyofasiyal yapıdaki anormalliklerden dolayı dar bir üst hava yoluna sahiptirler (40).

Anatomik olarak üst havayolunda retropalatal ve retroglossal orofarinks en dar çapa sahip alandır, bununla birlikte üst havayollarının az kemikli bir yapıya sahip olması bu bölgenin kollabe olma riskini artırmaktadır. OUAS'lu hastalarda uyku esnasında gerçekleşen apne ve hipopneler çoğunlukla orofarengal alanda gerçekleşmektedir (35).

ÜSY kasları, hava yolunu kapatma (yutmada olduğu gibi) ya da havayolunu açık tutma (solunumda olduğu gibi) gibi farklı fonksiyonların gerçekleşmesini sağlamaktadırlar. Bu fonksiyonlar sırasında ÜSY aktif olarak dilate ve konstrikte eden yirmiden fazla üst hava yolu kası vardır (Tablo 2.4) (41). Bu kas grupları, hava yolu açıklığını sağlamak için bir ahenk içinde çalışmaktadırlar (41).

**Tablo 2.4.** Üst solunum yolu kasları (41)

<b>Yumuşak damak kasları</b>	m.ala nazi m.tensor palatini m.levator palatini
<b>Dil kasları</b>	m.genioglossus m.hyoglossus m.geniohyoid m.styloglossus
<b>Hyoid kemiğin hareketini sağlayan kaslar</b>	m.hyoglossus m.digastric m.sternohyoidus m.geniohyoidus m.genioglossus
<b>Posterolateral farengal duvarlar</b>	m.palatoglossus farengal konstriktörler

İnspirasyon sırasında ÜSY dilatör kaslarının kasılması ile hava yolu açıklığı sağlanır ve inspirasyon boyunca kas kasılması devam eder. En önemli ÜSY dilator kasları; yumuşak damağı yükselten m.levator palatini, tensor palatini ve dilin posterior kollapsını önlemek için her inspirasyonda kasılan, m.geniohyoid ve m.genioglossus

kasıdır. Bu kaslara “inspiratuar fazik üst havayolu kasları” denir. Bu kasların solunum döngüsü boyunca sabit bir kas tonusu vardır. Tonik ya da postüral olarak adlandırılan bu kaslar hava yolu açıklığını sağlamada önemli rol oynamaktadırlar. Bu kasların aktivasyonu, ekspirasyonda hava yolunun pozitifleşmesiyle azalır. Kasların bu tonik aktivasyonu isayesinde havayolunun kollabe olma eğilimini azalır (35). Yutma ve solunumda aktif rol oynadığı için üzerinde en fazla araştırma yapılan kas m.genioglossus kasıdır (31, 35).

**Nöromüsküler kontrol:** Farengial kas grupları, solunumla senkronize olarak farklı nöral mekanizmayla kontrol edilmektedirler (35). Uykunun başlamasıyla, farengial kasların aktivitesi önemli ölçüde değişmektedir. Negatif basınç refleksi, NREM evresinde azalmaya başlamakta, REM uyku evresinde bu refleks daha da azalmaktadır (31, 35). Uyku süresince, uyanıklık uyarısının da ortadan kalkmasıyla, m.genioglossus ve m.tensor palatini kaslardaki tonik aktivite azalmaktadır. Kaslar uyanıklıktaki kadar etkili ve hızlı olmasa da, negatif basınca yanıt vermeye devam etmektedir (35). Sonuçta uykunun başlaması ile uyanıklık uyarısının ortadan kalkması ve negatif basınca yanıtın azalması gibi nedenlerle, farengial kas aktivitesinde bir azalma olmakta ve hava yolları korunmasız hale gelmektedir (35). Bu nedenle üst havayollarında apne /hipopne riski artmaktadır.

**Santral kontrol:** OUAS'ta santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kaslarının nöromüsküler uyarısının azalmasına neden olmaktadır. Bununla ilişkili olarak farengial kas tonusu zaman içinde azalmaktadır. Farengial kas tonusunun azalması kas yapısının sertliğinin azalmasına neden olur ve kaslar kolla olmaya meyilli hale gelir. Gece boyunca oluşan apne ve hipopneler sırasında hipoksi ya da hiperkapni meydana gelir. PCO<sub>2</sub>'deki artma nedeniyle kemoreseptörler aracılığıyla santral solunum merkezleri uyarılır. Solunumun yeniden başlaması için arousal gerçekleşir. Arousal ÜSY dilatör kaslarını aktive ederek ve hastayı apnenin uzamasından korumaktadır (43).

**Mekanik kontrol:** Venturi ilkesi ile hava, dar bir bölgeden geçerken hız kazanır ve Bernoulli ilkesine göre, havayolu çeperinde negatif basınç (emme kuvveti) oluşturur. OUAS'unda inspirasyon yada ekspirasyon sırasında oluşan bu emme kuvveti ile tonusu azalan kaslar kısmı yada tam kollabe olmakta, sonuçta apne ya da hipopne gelişmektedir (31).

Sağlıklı bireylerde dilatör kaslar ile inspirasyonun yarattığı negatif basınç arasında denge vardır. Ekspiryumun ilk başlarında ise dilatör kaslar gevşer ancak bu gevşeme artan intraluminal basınç nedeni ile daralmaya neden olmamaktadır. OUAS’da ekspiryum sonu apne için en uygun zaman dilimidir (31, 35, 44).

Gece boyu peş peşe yaşanan apne ve hipopneler, aralıklı olarak hipoksi ve hiperkapni gelişmesine neden olmaktadır. Hipoksi nedeniyle vücutta birçok mekanizma aktifleşmektedir. Sempatik aktivasyon artar, kan basıncı yükselir intratorasik basınç artar ve kemoreseptörlerin uyarımı aracılığıyla kişi uyandırılır ve reoksijenasyon sağlanır (4, 6). Kişinin hatırlayamadığı kadar kısa süreli uyanmalar ile uyku parçalanmaktadır. Gece boyunca uykunun parçalanması ve hipoksi atakları, oksidatif stresin artışına ayrıca kronik vasküler ve sistemik inflamasyona sebep olmaktadır (4, 6). Uyku apnesi ile ilişkili olarak kardiyovasküler hasarın yanı sıra insülin ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle uzun vadede insülin direnci, obezite ve T2DM gibi birbiriyle ilişkili metabolik hastalıklar da ortaya çıkmaktadır (1, 45). Son dönemlerde OUAS’nun kardiyometabolik hastalık yükü nedeniyle “Sendrom Z” tanımı kullanılmaya başlanmıştır (46). Sendrom Z; uyku apnesi, dislipidemi, obezite, HT ve KVH’nin bütününe içeren bir terimdir (46).

### 2.3.3. OUAS Risk Faktörleri

Obstrüktif uyku apnesinin risk faktörlerinin belirlenmesi tedavi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önem taşımaktadır. Obezite, OUAS’ın ilerlemesini tetikleyen en önemli risk faktörüdür ve uykuda solunum bozuklukları insidansının artışıyla da ilişkilidir. Santral obezitenin, diğer obezite formlarından daha yakın olarak OUAS ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (47). Çalışmalar, obezitesi olan kişilerde OUAS prevalansının normal kilolu kişilerin yaklaşık iki katı olduğunu ve bunların çoğunun orta veya ağır hastalar olduğunu göstermiştir (39, 48). Vücut kütle indeksi (VKİ) ile değerlendirilen obezite, OUAS’dan bağımsız olarak oksidatif stres ile ilişkilidir (49). Obez OUAS’lı hastalarda uyku apnesi olmayan obez bireylere kıyasla daha fazla visseral yağlanma ile korele uyku disfonksiyonu ve insülin direnci belirtilmiştir (50). Bununla birlikte VKİ ve vücut yağ yüzdesi değerlerinin de AHİ ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (39).

OUAS ile ilişkili diğer risk faktörleri; yaş, erkek cinsiyet, bel-kalça oranı, boyun kalınlığı, kraniyofasiyal anomaliler, sigara/ alkol/ sedatif ilaç tüketimi, genetik ve KVH' dir (7). Erkeklerin oranı kadınlara göre daha yüksektir. Özellikle 30-69 yaş arası obez erkeklerde orta-ağır OUAS prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (37). Boyun çevresi, OUAS için belirleyici bir faktördür. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü riskli kabul edilmektedir.

Sigara kullanımı OUAS'nın artışına neden olmaktadır özellikle 20 paket/yıldan fazla kullananlarda bu oran daha yüksektir (51). Sigara, uvula mukozasını kalınlaştırmaktadır (52).

Bazı ilaçların OUAS riskini arttırdığı gösterilmiştir. Anestezi sırasında hipnotikler, analjezikler ve sedatifler gibi ilaç kullanımı OUAS riskini artırabilir. Opioidler ayrıca solunum hızını, solunum derinliğini ve solunum dürtüsünü azaltabilir ve göğüs duvarı sertliğini artırabilir ve üst solunum yollarının daralmasına yol açan kasların gevşemesine neden olabilir (53).

Alkol tüketimi, sonuçlar çelişkili olsa da, önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Alkol tüketiminin genioglossal kas tonusunda azalmaya yol açarak üst solunum yolu kollapsına neden olduğu düşünülmektedir (54).

Bunların yanı sıra, internet bağımlılığı, fiziksel inaktivite, vardiyalı çalışma, yanlış yaşam tarzı, geç yemek yeme, geç egzersiz yapma ve/veya düzensiz/dengesiz yaşam tarzı uyku homeostazını bozabilmektedir (53, 55-58).

İnaktif yaşam tarzı, oturma ve ekran süresinin artması, beslenme alışkanlığı metabolik hormonların bozulmasına sistemik inflamasyonun ve oksidatif stresin artmasına ve obezitenin oluşmasına neden olmakta, OUAS riskini de beraberinde arttırmaktadır (59, 60).

#### **2.3.4. Klinik Özellikleri**

Gece boyu yaşanan apnelere bağlı gerçekleşen mikro uyanmalar ve hipoksi hastaların uyku kalitesini azaltmaktadır (61). Etkili olmayan uyku, OUAS'lı hastalarda gece ve gündüz bazı semptomların oluşmasına neden olmaktadır. Klinikte en sık karşılaşılan semptomlar; gündüz uykululuk hali, tanıklı apne, horlama, gece uykusu sırasında uyanma, sabah baş ağrısı, yorgunluk, ağız kuruluğu, noktüri, hafıza kaybı ve anksiyetedir (62). Semptomlar hastadan hastaya büyük ölçüde değişmektedir. Bu

semptomlara eşlik eden birçok ek semptomla da karşılaşılabilir. OUAS semptomları Tablo 2.5'te verilmiştir (2).

**Tablo 2.5.** Obstruktif Uyku Apne Sendromunun semptomları (2)

<b>Major semptomlar</b>	Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uykululuk hali	<b>Kardiyopulmoner semptomlar</b>	Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı Noktürnal aritmi Gece terlemesi Noktürnal öksürük
<b>Nöropsikiyatrik semptomlar</b>	Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku, İnsomni Karar verme yeteneğinde azalma Hafızanın zayıflaması Unutkanlık Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon Anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktiviteler	<b>Diğer semptomlar</b>	Ağız kuruluğu Noktüri Enürezis Libido azalması Empotans İşitme kaybı ve Gastroözofageal reflü

Gündüz aşırı uykululuk hali: OUAS'ın en önemli semptomudur. Semptom bazlı OUAS sınıflaması için kritik bir öneme sahiptir. Bu semptom genel popülasyonda OUAS'lı kişilerin % 15 ila % 50' si tarafından bildirilmektedir (2). VKİ'de artış başta gündüz uykululuk hali olmak üzere hastalıkla ilişkili semptomların

artışıyla ilişkilidir (61). Gündüz uykululuk hali; yorgunluk, konsantrasyon eksikliği, trafik kazaları ve mesleki kazaların önemli bir nedenidir ve bilişsel bozulma ile ilişkilidir (35). Bahsedilen semptomlar hastaların günlük aktivitelerini, iş ve trafikte araç kullanma performanslarını, aile hayatlarını etkileyerek sosyal ve toplumsal sorunlara ve başta depresyon olmak üzere birçok nöropsikiyatrik tabloya yol açmaktadır (61). Gündüz aşırı uykululuk hali yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemekte ve mortalite oranını artırmaktadır (63).

**Horlama:** Horlama, OUAS'nun en yaygın klinik semptomlarından biridir Horlama, uyku sırasında nefes alma sırasında engellenen hava hareketine bağlı olarak solunum yapılarının titreşmesi ve bunun sonucunda çıkan sestir (64). Yumuşak damak ve küçük dilin gevşemesi sonucu oluşur. Yaş, sigara, alkol, obezite, hipnotik ilaçlar, enfeksiyon, morfolojik bozukluklar horlamaya neden olabilmektedir. Ses yumuşak veya yüksek ve rahatsız edici olabilmektedir (64).

**Tanıklı apne :** Uyku esnasında hasta apnelerinin farkında değildir. Genellikle oda arkadaşları, yakınları yada yatak partnerleri tarafında fark edilmekte ve tariflenmektedir. Bu durum tanıklı apne olarak tanımlanmıştır.

### 2.3.5. OUAS ve Oksidatif Stres

Normalde vücut dokularındaki antioksidan seviyesi ve ROT üretimi arasında bir denge vardır. Herhangi bir nedenle serbest radikallerin üretiminde artış ve antioksidan sistemde yetersizlik dolayısıyla aradaki dengenin antioksidanlar aleyhine bozulmasıyla oluşan doku hasarına oksidatif stres denilmektedir (65). Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yapılarda eşleşmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan ve başka moleküller ile kolaylıkla elektron alışverişine girebilen moleküllere verilen isimdir (65) .

*Total oksidan seviye (TOS);* vücuttaki total oksidan seviyesini ölçmek için Erel tarafından geliştirilen kalorimetrik ölçüm metodu kullanılmaktadır (66).

*Total antioksidan seviye (TAS);* insan vücudundaki antioksidanların total etkisini yansıtan ve değerlendirme imkanı sağlayan güvenilir ve güncel bir parametredir (66).

TAS ve TOS tek başına bireyin oksidatif stres düzeyi ile ilgili bilgi verirken, oksidatif stres indeksi (OSİ) ise aradaki dengeyi göstermektedir (66).



OUAS'da gece boyu meydana gelen tekrarlı apne ve hipopneler nedeniyle merkezi sinir sisteminin aktivasyonu uyku sırasında SpO<sub>2</sub> düzeyinde düşmeye ve CO<sub>2</sub> oranında artışa, ardından uyanmalara ve uyku bölünmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak, aralıklı hipoksemi ve buna bağlı olarak gelişen reoksijenizasyon, ROT ortaya çıkmasına yol açmaktadır (8, 67). ROT, serbest radikallerin en önemlisidir. Yüksek konsantrasyonda oluşan ROT; hücresel yapılara, proteinlere, nükleik asitlere, DNA ve lipidlere zarar vermektedir (65). ROT'un yıkıcı etkilerinden korunmak için vücudun antioksidan savunma mekanizmaları vardır. ROT'lar ve antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin, ROT'lar lehine bozulması ile hücrelerde meydana gelen biyolojik hasar, "oksidatif stres" olarak tanımlanmaktadır (65). ROT, nükleik asitlerle etkileşime giren oldukça reaktif moleküller, lipidler ve proteinlerdir. ROT'ların ayrıca KVH gelişiminde de önemli bir role sahip oldukları düşünülmektedir (68). Bu hasta popülasyonunda görülen endotel disfonksiyonunun temel nedeni oksidatif strestir. OUAS'lı hastalarda endotel disfonksiyonu, torasik aort diseksiyonu gibi ciddi KVH'nin birincil sebebidir. Oksidatif stres, OUAS'da mortalite ve morbiditeyi artıran temel mekanizmalardan biridir (10).

Antioksidan sistem, süperoksit dismutaz, katalaz, peroksidaz gibi enzimler gibi antioksidan tiplerinden veya glutatyon, C vitamini ve E vitamini gibi moleküllerden oluşur. Bununla birlikte ilgili radikal hasara karşı koruma sağlayabilen organizmanın bir dizi endojen savunma mekanizmasıdır (69). Yüksek oksidatif stresin yanı sıra düşük antioksidan seviyesi de yenileme ve yapılanma için önemlidir. Sağlıklı bireylerde olması gereken oksidatif ajanların üretimi ile antioksidan sistem arasındaki bu denge hali OUAS hastalarda bozulmuştur (5, 70). OUAS'da oksidatif stres düzeyi artarken, antioksidan seviyesinin de azaldığı gösterilmiştir (3). Ayrıca OUAS hastalık şiddeti, oksidatif stres düzeyi ile ilişkilidir (71). Yapılan çalışmalarda azalan TAS ve artan TOS' un, OUAS şiddetindeki artışlarla ilişkili olduğu ve aterosklerotik risk profiline işaret ettiği sonucuna varılmıştır (8). Hastalık şiddeti arttıkça TAS seviyesinin azaldığı bildirilmiştir. Bu oksidatif stres belirteçlerinin; özellikle OUAS şiddeti ile ilgili olarak OUAS'ın metabolik özelliklerinin kategorizasyonunda olumlu bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (8). Yapılan bir çalışmada; şiddetli OUAS'lı hastalarda daha hafif olgulara göre daha yüksek oksidatif stres bulunmuştur. Ayrıca OUAS'lı hastalarda AHİ, ODİ, Aİ ve solunumsal aerosal indeksi ile oksidatif stres arasında ilişki olduğu

gösterilmiştir (72). Bu çeşitli uyku bozukluğu solunum parametreleri arasında, oksidatif stres ile en yakından ilişkili olan ODI'dir (72). Tedavi edilmemiş OUAS'lı hastalarda, hipoksi/reoksijenasyon atakları, uykunun her saatinde sık sık gerçekleşmekte ve bu durum uzun yıllar gece tekrarlanmaktadır. Dolayısıyla bu kümülatif oksidatif stres, sistemik komorbitenin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (4). OUAS hastalarında apneler nedeniyle uykunun parçalanması ve aralıklı hipoksi, ROT üretimini arttırmakta ve sonuç olarak artan oksidatif stres düzeyi ve oksidatif stres süresinin artışı nitrik oksit enziminin (eNO) aktivitesini azaltarak endotelial hasara, arteroskleroza ve sistemik inflamasyona neden olmaktadır (73). Sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continuous positive expiratory pressure-CPAP), OUAS için en yaygın kullanılan noninvaziv tedavilerden biridir. CPAP uyku sırasında üst hava yollarını açık tutmaktadır ve geceleri aralıklı hipoksi, reoksijenizasyon ve arousal ataklarını azaltmaktadır. CPAP'ın ayrıca anti-inflamatuvar etkiye yol açtığı ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (74).

### 2.3.6. OUAS ve Sistemik İnflamasyon

*Tümör nekrozis faktör (TNF- $\alpha$ )*; inflamatuvar yanıtların ana düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır ve bazı inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde yer aldığı bilinmektedir (75). İsmi tümörü besleyen kan damarlarının intihaplanması ve trombozu sonucu nekrozuna neden olan sitokin olarak tanımlanmasından almıştır (76). TNF- $\alpha$ , bağışıklık sisteminin bakımı ve homeostazı, inflamasyon ve otoimmün sistemde yer almaktadır. İnflamasyonla ilişkili kanserlerde yer alan temel kimyasal mediatörlerin başında yer almaktadır (76). TNF- $\alpha$ , proinflamatuvar bir sitokin olup akut ve kronik inflamasyonun her aşamasında bulunur. İnterlökin-1 (IL-1) ve İnterlökin-6 (IL-6) ile birlikte sistemik inflamasyondan sorumludur (77).

*İnterlökin-6 (IL-6)*; enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına yanıt olarak hemen ve geçici olarak üretilen bir inflamatuvar sitokindir. Yalnızca inflamasyon ve enfeksiyon yanıtlarında değil, aynı zamanda metabolik, rejeneratif ve nöral süreçlerin düzenlenmesinde de yer almaktadır. IL-6'nın sürekli düzensiz sentezi, kronik inflamasyon ve otoimmünite üzerinde patolojik bir etki yaratmaktadır (78).

*İnterlökin-10 (IL-10)*; anti-inflamatuvar güçlü bir sitokindir. IL-10, steril yara iyileşmesi, otoimmünite, kanser ve homeostaz gibi durumlarda önemli roller

oyarken, bir konağın patojenlere ve mikrobiyotaya karşı vereceği aşırı tepkiden koruyarak hücre hasarını önleyen önemli bir anti-inflamatuar mediatördür (79).

OUAS'lı hastalarda aralıklı hipoksi nedeniyle CRP, TNF- $\alpha$  ve inflamatuvar sitokin (IL-6 ve IL-8) seviyeleri yüksek, anti-inflamatuar sitokin (IL-10) seviyeleri ise düşüktür (80). Obezite, uyku apnesi için sistemik inflamasyon ile ilişkili en önemli risk faktörüdür (49). Uyku apnesi olan obez erkeklerde, uyku apnesi olmayan obez erkeklere kıyasla TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur (50). Orta ve şiddetli OUAS hastalarında TNF- $\alpha$  ve serum CRP seviyelerinin sağlıklılara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (10). Yüksek TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri yorgunluğa da neden olmaktadır (50). Serum CRP seviyesinin artışı, KVH için belirleyici bir risk faktörüdür. Yapılan araştırmalara göre uykudaki her bir saatlik azalma, TNF- $\alpha$  seviyesinde ortalama % 8'lik bir artışa neden olmaktadır (81). Alışılmış uyku süresinde her bir saatlik azalma, CRP seviyelerinde % 8'lik ve IL-6 seviyelerinde ise % 7'lik artma ile ilişkilidir (81). TNF- $\alpha$  düzeyinin yükselmesi, KKY ve akut koroner sendrom gibi komorbiditelerin insidansını artırmaktadır (10). OUAS'lı hastalarda TNF- $\alpha$  düzeyi ile ODİ'nin ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca orta-ağır şiddetli OUAS'lı hastalarda endotel disfonksiyonunu gösteren akım aracılı dilatasyon oranı ve arteriyel sertliği gösteren augmentasyon indeksi değeri sağlıklı kontrollere göre yüksektir (10). Bunlarla ilişkili olarak, orta ve ağır OUAS'lı hastalarda endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik ve kronik sistemik inflamasyon gelişmektedir (10, 73). CPAP tedavisi ile OUAS hastaların CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak azaldığına dair pek çok çalışma mevcuttur (69).

### 2.3.7. OUAS ve Sistemik Komorbiditeleri

Obezite, insülin direnci, HT, T2DM, atrial fibrilasyon, serebrovasküler olay (SVO), KAH ve KKY, OUAS ile ilişkili kardiyovasküler komorbid hastalıklardır. Tekrarlayan apnelar ve aurosallar sonucu ortaya çıkan fizyopatolojik değişiklikler ise başta KVH olmak üzere pulmoner, endokrin, metabolik (T2DM ve dislipidemi) ve nörolojik hastalıkların gelişimine neden olmaktadır. Depresyon, anksiyete, seksüel disfonksiyon, demans ise OUAS'lı hastalarda görülen nörolojik hastalıklardır (26).

**Kardiyovasküler komorbiditeler:** OUAS'm önemli bir özelliği olan aralıklı hipoksi, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların altında yatan ana

mekanizmadır. REM döneminde ise KH ve KB dalgalanma göstermektedir. OUAS'lı hastalarda uyku sırasında KB'de % 25 artma meydana gelmektedir. Apne sona erdikten sonra, hava akımının tekrar başlaması ile KB en yüksek değerlere çıkmaktadır. Gece meydana gelen oksijen desaturasyonuna cevap olarak pulmoner ve sistemik arteriyel KB da artmaktadır. Sempatik aktivasyon, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres, aralıklı hipoksi tarafından tetiklenmekte ve kardiyometabolik disfonksiyonun oluşmasına neden olmaktadır (34). OUAS ağırlığı arttıkça, KVH'lerden sistemik HT gelişme riski artmaktadır. KAH, kardiyak aritmiler, ani kardiyak ölümler, pulmoner hipertansiyon, KKY, inme OUAS hastalarında en sık karşılaşılan kardiyovasküler hastalıklardır (82). OUAS, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak iyi tanınmakta, ancak bu popülasyonda komorbiditeler yetersiz tanı almaktadır (7). OUAS; KKY (% 140), SVO (% 60), KAH (% 30) riskini ile ilişkilidir (1).

**Metabolik komorbiditeler:** Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma, dünya çapında obezite ve T2DM insidansında artışa paralel olarak OUAS prevalansında da bir artış olduğuna dikkat çekmektedir (37). Obezite, OUAS için bir risk faktörü ve metabolik sendrom (MetS) için ana bir risk faktörüdür. Yağ dokusu sadece vücudun enerji ve trigliserit depoladığı yer değil, aynı zamanda önemli bir endokrin organdır. Yağ dokusu tarafından salgılanan bir dizi sitokin ve inflamatuvar faktör, glikoz ve lipid metabolizmasının homeostazını düzenlerken OUAS morbiditesinde anahtar rol oynamaktadır. Salgılanan bu hormonlardan biri leptindir (83, 84). Leptin; iştahı, obeziteyi ve insülin duyarlılığını düzenlemekle görevlidir. Çalışmalarda yüksek serum leptin seviyesinin, AHİ, hipoksemi ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmektedir (83, 85). Bunun yanısıra OUAS'lı hastalarda dolaşımdaki adiponektin seviyeleri önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur ve AHİ ile negatif korelasyon göstermiştir (86). Aralıklı hipoksi, her biri ateroskleroza teşvik edebilen hiperlipidemi ve kronik inflamasyona neden olur ve kontrol altına alınamadığı zaman kümülatif olarak DM ve/veya KVH insidansını artırır (87). Patolojik mekanizma tam olarak anlaşılammış olsa da, insülin direnci, dislipidemi, DM ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi pek çok metabolik hastalık ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (83). OUAS ile insülin direnci arasındaki ilişki obez olmayan hastalar için de geçerlidir. Birden fazla popülasyondan elde edilen veriler, AHİ'nin insülin direnci ve T2DM için

bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (83, 88, 89). Bu nedenle, OUAS hastalığının tedavisinde MetS ve bileşenlerinin yönetimi de esastır (83, 87, 89, 90).

**Nörolojik komorbiditeler:** OUAS ile nörolojik hastalıklar arasında bir ilişki vardır. En çok görülen nörolojik hastalıklar; SVO, baş ağrısı, demans, epilepsi ve Parkinsondur (91). Fakat bu hastalıkların yanı sıra hipoksemi sonucu gelişen nöroinflamasyonun neden olduğu bilişsel işlev bozuklukları sıklıkla görülmektedir (92). Bunlar, hafızada zayıflık, unutkanlık, konsantrasyon eksikliği, karar vermede zorluk, konuşma akıcılığının bozulması ve görsel yapılandırma yeteneklerinin bozulmasıdır (91, 93). Yetersiz uykuya bağlı beyindeki beta amiloid protein düzeyinin artması (24), uyku parçalanması ve azalan yavaş dalga uykusu, konsolidasyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Bu da OUAS bireylerde uzun süre hafıza fonksiyonunun bozulduğu anlamına gelir. Bu durum, gece boyunca tamamlanan REM-NREM uyku döngülerinin sayısı ile ilişkili görünmektedir (93).

### 2.3.8. Tanı Yöntemleri

OUAS'lı hastalarda diagnostik yöntemlerinin en önemlisi klinik tanıdır. İhtiyaç halinde radyolojik tanı ve endoskopik tanı da kullanılır.

**Klinik tanı:** Klinik olarak muayene sırasında semptomlar, gece ve gündüz uyku bozukluğunun yarattığı belirtiler sorgulanmaktadır. Özellikle horlama, tanıklı apne, gündüz yorgunluk ve uykululuk hali en sık karşılaşılan semptomlardır ve mutlaka klinikte sorgulanmalıdır. Semptom sorgulamaları için OUAS için tanımlı subjektif anketler de sıklıkla kullanılmaktadır. En sık kullanılan anketler; Epworth uykululuk skalası (EUS), Pittsburg uyku kalite indeksi (PUKİ), STOP-BANG Anketi, Berlin Anketidir. Bunların yanı sıra; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, HT, T2DM, aritmiler, multiple sklerozis (MS), Alzheimer, işitme problemleri, üriner inkontinans, cinsel fonksiyon bozukluğu, panik atak, depresyon ve insomni gibi ek hastalıklar da mutlaka sorgulanmaktadır. Geçirilen ÜSY cerrahileri ve kulak-burun-boğaz muayene bulguları da klinik muayenede tanı koyarken dikkat edilen alanlardır. Hastanın daha önce kullandığı PAP cihazları olabilir. PAP cihazının kullanım sıklığı, temizliği, konforu ve PAP cihaz bilgileri klinik muayenede önem taşımaktadır.

**Radyolojik tanı:** OUAS'lı hastalarda üst havayolu açıklığı, obstrüksiyon alanları ve sebeplerini değerlendirmek için radyolojik görüntüleme yöntemleri

kullanılmaktadır. Radyolojik değerlendirme hastalık kökenini ve patolojik yapısını iyi anlayabilmek için kullanılmaktadır. Genellikle tedavi yöntemini seçmek için tercih edilmektedir. Başın ve boynun, kemik ve yumuşak dokularının görüntülenmesi için sefalometri de kullanılmaktadır (94). Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve ultrasonografi de tercih edilebilmektedir (95, 96).

**Endoskopik tanı:** Üst havayolundaki dinamik değişiklikleri incelemek ve obstrüksiyon alanını belirlemek için nazofaringoskopi kullanılmaktadır (97).

**Polisomnografi:** Uyku sırasında fizyolojik parametreleri toplamak için kullanılan bilgisayarlı bir testtir. Uyku bozukluklarının altında yatan nedenleri bulmak için elektroensefalogram (EEG), elektrookülografi (EOG) ve çene elektromiyogramı (EMG), elektrokardiogram (EKG) ve nabız oksimetresinin yanı sıra hava akımı ve solunum eforunu değerlendiren bir yöntemdir. Tam gece PSG, uykuya ilişkili solunum bozukluklarının teşhisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (98). Bu yöntem ile hastalığın tanısı, şiddeti, solunum ve kardiyak olaylar ve bacak hareketleri değerlendirilmektedir (98).

Hasta PSG sırasında geceyi hastanede bir uyku laboratuvarında geçirmektedir. PSG günü hastalara alkol, çay, kahve, sakinleştirici ve hipnotik ilaçlardan uzak durmaları söylenmektedir. Bir uyku teknisyeni tarafından ses ve görüntü kaydı ile hasta bir gece boyunca takip edilmektedir. Bununla birlikte aşağıdaki uyku izleme ekipmanları uygulanır ve bunlara karşılık gelen parametreler veya sinyaller, uykunun kapsamlı bir şekilde gece boyu izlenmesine olanak tanımaktadır:

1) Uyku ve uyanıklık aşamalarını belirlemek için elek EEG, EOG ve çene EMG kombinasyonu kullanılır,

2) Uyku sırasında solunum, sürekli nabız oksimetresi, hava akımı sinyalleri (burun basıncı ve/veya oronazal termal akış yoluyla) ve ayrıca göğüs ve karın kemerleri (solunum endüktans pletismografisi yoluyla) ile değerlendirilir,

3) Ekstremitte hareketi, anterior tibialis'in EMG'si ile tespit edilir ve

4) Kalp hızı ve ritmi, tek bir EKG derivasyonu ile değerlendirilir.

AASM kılavuzunun önerilerine göre uyku evreleri, solunum olayları ve diğer parametreler bilgisayar aracılığıyla analiz edilmekte ve yorumlanmaktadır. Sonuçta; bir PSG raporu oluşturulmaktadır (27, 30, 32, 33, 98). Uyku etkinliği, (toplam uyku süresi/yatakta geçirilen süre)x% 100 olarak hesaplanmaktadır. Uyku evresinde

harcanan zamanın total uyku süresine oranı ile her bir uyku evresinin yüzdesi hesaplanmaktadır. Yüzde 60 uyku etkinliğinin altındaki, sırtüstü ve sırtüstü olmayan uyku süreleri yeterli olmayan, uyku süresi 4 saatin altındaki raporlarda uyku testi geçersiz sayılmakta ve PSG testi tekrarlanmaktadır. Bir PSG, uykuda belirgin solunum bozukluğu göstermiyorsa, PSG'nin tekrarlanması düşünülebilmektedir (27, 32, 33, 98).

### 2.3.9. Tedavi Yöntemleri

Erişkinlerde OUAS tedavisi, herkese uyan tek bir tedaviden daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma doğru gelişmektedir. Tedavide yararlı bir sonuç elde etmek için uygun hasta seçimi ve spesifik kriterlerin kullanılması çok önemlidir (99). OUAS tedavisi uzun süreli multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Hastaların fenotiplerine göre bireysel tedavi yaklaşımları uygulamak gerekmektedir (2, 35). OUAS için etkili tedaviler arasında; davranışsal müdahaleler, PAP tedavisi, farmakolojik tedavi, medikal cihazlar, cerrahi ve rehabilitasyon yaklaşımları yer almaktadır.

Davranış müdahaleleri arasında; alkolden uzak durma, sırtüstü uyku pozisyonundan kaçınma, düzenli aerobik egzersiz yapma ve kilo kaybı yer almaktadır. En etkili davranışsal yöntem ise kilo vermektir. Orta ve ağır OUAS tanılı obez erkeklere uygulanan düşük enerjili diyet ile AHI'de % 67'lik azalma elde edilmiştir; en büyük faydanın ağır OUAS hastalarında olduğundan bahsedilmiştir (90, 99, 100). Kilo kaybı OUAS'ı iyileştirmektedir ve aşırı kilolu veya obezitesi olan tüm hastalara diğer tedavilerle birlikte önerilmelidir. Asemptomatik veya minimal semptomatik hastalarda tek başlangıç tedavisi olarak kilo verme düşünülmektedir. Yaşam tarzı müdahaleleri, bariatrik cerrahi ve kilo vermeye yönelik ilaçların her birinin OUAS şiddetine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir (2, 40).

Pozisyonel terapi, 1980'lerden beri üzerinde çalışılan bir tedavi yöntemidir (101). Bunun nedeni ise uyku sırasında sırtüstü pozisyondaki solunum olaylarının yan yatış pozisyonundan iki kat fazla olmasıdır (101, 102). Sırtüstü pozisyondan kaçınmak için en yaygın kullanılan teknik; tenis topu tekniği olarak adlandırılan hacimli bir nesneyi hastanın sırtına bağlamaktır. Bu tekniğin sırtüstü uyku süresini azaltmakta ve daha az solunum olayı meydana gelmesinde etkili olduğu gösterilmiştir, ancak hastalar

için genellikle rahatsız edicidir (102, 103). Herhangi bir nedenle (omuz problemleri veya yan pozisyonda uyumasını engelleyen herhangi bir fiziksel engel) uyku sırasında sırtüstü pozisyondan kaçınamayan ve pozisyonel OUAS hastaları için bu yöntem optimal bir çözüm değildir. Pozisyonel tedavi kullanan OUAS hastalarının takibi zorunludur, çünkü kilo artışı pozisyonel OUAS hastalarını pozisyonel olmayan OUAS hastalarına dönüştürebilmektedir (99).

PAP, herhangi bir şiddetteki semptomatik OUAS'lı bireyler için birincil tedavi yöntemidir. PAP cihazları, burun veya burun ve ağızı kaplayacak şekilde takılan bir maske aracılığıyla hava yoluna basınç sağlamaktadır. Bu basınç, inspirasyon sırasında hava yolu kollapsını önleme görevi görmektedir. PAP cihazı takarken hastaların % 90'ından fazlasında AHİ normalleşmektedir. Bununla birlikte PAP tedavisi veya 8 haftalık orta yoğunlukta aerobik egzersizin orta ila şiddetli OUAS hastalarının oksidatif stres ve inflamatuvar seviyelerini değiştirmek için yeterli olmadığı belirtilmiştir (12). PAP tedavisi, OUAS'lı hastalarda TNF- $\alpha$  düzeylerini normalleştirebilmektedir. PAP'ın oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu konuda kesin kanı hala mevcut değildir (14). PAP ile elde edilecek semptom iyileşmesi ve KB'ında düşme ile ilgili yararlar, cihazın gece başına daha uzun saatler kullanımı ile tedaviye uyuma bağlıdır. OUAS riskleri ve PAP tedavisinin beklenen yararları hakkında eğitim, PAP kullanımıyla ilgili teknik sorunlar için destek ile izlenmesi ve bilişsel davranışçı terapi veya motivasyon artırıcı tedaviler dahil davranışsal müdahaleler PAP uyumunu iyileştiren faktörlerdir (2, 14, 40).

PAP tedavisi ile inflamatuvar dengesizliğin tedavi edilip edilmediğine dair bir çok çalışma mevcuttur (104). Kohler ve ark. 2009 yılında yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada; CPAP tedavisi ile CRP ve IL-6 düzeyinin değişmediğini göstermiştir (104-106). 2008 yılında Dorkova ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise; CPAP tedavisiyle TNF- $\alpha$  düzeyi düşerken, IL-6 ve CRP düzeylerinin değişmediği belirtilmiştir (105). Başka bir vaka kontrol çalışmasında ise CPAP tedavisiyle TNF- $\alpha$  ve IL-8 seviyelerinin azaldığı ve IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12 düzeylerinin ise değişmediği gösterilmiştir (106). Oyama'nın yaptığı çalışmada; 3 aylık CPAP tedavisinin MetS'li hastalarda TNF-a, IL-6 ve IL-8 plazma konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (107). CPAP tedavisiyle sistemik



inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin değişimi hakkında ortak bir sonuca ulaşılamasa da TNF-a düzeyini azalttığı belirtilmiştir (108).

Mandibular ilerletme aparatları; üst ve alt dişlere uyacak şekilde yapılmış plakalardan oluşmaktadır. Bu plakaların pozisyonları ayarlanabilir, bu da mandibulanın maksillaya göre ilerlemesine izin vermektedir, bu sayede üst hava yolu hacmi artarken hava yolu kollapsı azalmaktadır (109). Bu cihazların AHİ 'deki iyileştirici etkisi PAP tedavisinden daha düşüktür (110). Primer olarak horlama şikayeti olan OUAS tanısı olmayan hastalarda kullanılsa da hafif-orta OUAS hastalarında yada PAP tedavisini tolere edemeyen OUAS'lı hastalarda tercih edilmektedir (109). Bu aparatların ağız kuruluğu, diş hassasiyeti ve diş ağrısı gibi etkileri olabilmektedir (99).

Üst solunum yolunun cerrahisi, sıklıkla PAP tedavisini tolere edemeyen semptomatik hastalar için önerilmektedir ve seçilmiş hastalar için uygundur. Uyku sırasında obstrüksiyonu gidermeyi amaçlayan çok sayıda üst solunum yolu cerrahi prosedürü vardır. Bunlar amaçlanan anatomik hedeflerine göre kategorize edilebilmektedir: nazal (septoplasti, nazal valv cerrahisi), oral/damak (uvulopalatoplasti, tonsillektomi), hipofaringeal (dilin radyofrekans ablasyonu) ve diğer (maksillomandibular ilerletme, trakeostomi) (111). Maksillomandibular ilerletme yetişkin OUAS hastalarında en etkili cerrahi tedavidir (112, 113). Maksillomandibular kompleksin eş zamanlı ilerlemesini sağlayan mandibula ve maksilla osteotomilerinden oluşmaktadır. Bu prosedür, iskelet çerçevesini genişleterek faringeal alanı genişletmekte ve böylece negatif basınçlı inspirasyon sırasında faringeal kollaps riskini azaltmaktadır fakat, komplikasyon oranı çok yüksektir (112, 113).

Hipoglossal sinir stimülasyonu, hipoglossal siniri tek taraflı olarak uyararak çalışmaktadır. Böylece uyku sırasında üst solunum yolunun dilatasyonunu sağlayan genioglossus kas tonusu artmaktadır. Noninvaziv tedavide başarısız olunan orta ila ağır OUAS'lı hastalar için alternatif cerrahi bir tedavidir (114). On iki aylık tedavi ile AHİ ve ODİ değerlerinde % 68'e yakın iyileşmeler görülmektedir. Bu cerrahi uygulamanın; ağız kuruluğu (% 10), baş ve dil ağrısı (% 21), entübasyona ve implanta (% 26) bağlı rahatsızlıklar ve ölüm (% 2) gibi ciddi yan etkileri ve komplikasyonları bulunmaktadır (115). Ayrıca yapılan bir çalışmada; 12 aylık hipoglossal sinir

stimülasyon tedavisinin sonlandırılması ile ilk AHİ değerine geri dönüldüğü gösterilmiştir (115).

Günümüzde OUAS'ın farmakolojik tedavisi için ruhsatlandırılmış spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. İyileşme sağlayan bazı ajanların uyku ve solunum üzerinde doğrudan veya dolaylı etkisi vardır. Daha yeni yaklaşımlar seçici norepinefrin geri alım inhibitörüne odaklanmıştır (116). Atomoksetin, tek başına uygulandığında AHİ üzerinde yalnızca orta dereceli etkilere sahiptir, ancak antimuskarinik oksibutinin ile kombine edildiğinde AHİ'de % 62'lik bir azalmaya ulaşılmıştır (116). Yapılan başka bir çalışmada; orta-şiddetli OUAS'ı olan 68 hastada karbonik anhidraz inhibitörü sultiam ile yapılan son 4 haftalık bir randomize kontrollü çalışmada AHİ % 41 oranında azalmıştır (117).

### **2.3.10. Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları**

**i. Aerobik egzersiz eğitimi:** OUAS'lı hastaların pek çoğu düşük egzersiz kapasitesine sahiptir (118). Hastalığın patolojisinde gece gerçekleşen üst solunum yolu obstrüksiyonu, hipoksi ve reoksijenizasyon, mikroarousallarla ilişkili sempatik sinir aktivasyonunun artışı, kasın hücresel biyoenerjetik fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır (118). OUAS'lı hastalarda sempatik hiperaktivite, inflamatuvar moleküler yolların seçici aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve koagülasyon sürecindeki anormallikler, metabolik düzensizlik, insülin direnci ve lipid metabolizma bozuklukları gibi nedenlerle KVH riski artmakta ve egzersiz kapasitesi de olumsuz etkilenmektedir. Egzersiz kapasitesi, OUAS hastalık şiddeti ve desaturasyon indeksi ile ilişkilidir (119). Orta-ağır şiddetli OUAS'lı hastalardaki egzersiz kapasitesi sağlıklı kontrollere göre ve hafif OUAS hastalarına göre daha yüksektir. OUAS'lı hastalarda düşük egzersiz kapasitesi obezite, erkek cinsiyet ve komorbid hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (120, 121). OUAS'lı hastaların fonksiyonel kapasitesitelerini değerlendirmek için 6 dk yürüme testi (6DYT), 6 dk basamak testi, artan hızda mekik yürüme testi ve kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılmaktadır. OUAS'lı hastalarda 6DYT fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmenin ötesinde desaturasyon şiddetini tahmin etmek için de kullanılabilir (122). Ayrıca, hastalık şiddetini tahmin etmeye yardımcı olabilmekte ve fonksiyonel kapasite açısından OUAS hastalarının

takibine ve hastaların egzersiz performansını artırmak için en uygun tedavi stratejisinin seçilmesine yardımcı olabilmektedir (122).

OUAS'lı hastalarda aerobik egzersizin etki mekanizması net olmamakla beraber, aerobik egzersizin genioglossus veya faringeal dilatör kas tonusu üzerinde bir etkisi olabilmesi ve boyun bölgesindeki sıvı hacmini etkileyebilmesi olası mekanizmalarda biridir (40). Aerobik egzersiz ile hastalarda yağ dağılımının değişimi, faringeal kas kuvveti ve uyku kalitesinin artışı olası diğer mekanizmalardır (123). Orta-ağır şiddetli OUAS'lı hastalarda yapılan bir çalışmada bireyselleştirilmiş aerobik egzersiz eğitimi ile AHİ, ODİ ve arousal indeksinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu iyileşmelerin VKİ, boyun çevresi, yağ kütlesi, açlık glikozu ve diyastolik kan basıncındaki azalmalarla beraber ve ilişkili olduğu belirtilmiştir (124).

Ayrıca güncel veriler egzersiz eğitiminin hastalık şiddeti, kardiyovasküler uygunluk, gündüz uykululuk hali ve uyku etkinliğinde olumlu etkilerine dair kanıtlar sunmaktadır (123, 125). Yüksek şiddetli aralıklı egzersiz eğitiminin ODİ ve antropometrik sonuçları değiştirmeden hastalık şiddeti ve gündüz uykululuk halinde olumlu gelişmelere yol açtığı gösterilmiştir (126).

**ii. Orofarengeal egzersizler:** Orofarengeal egzersizler ÜSY kaslarının tonusunu arttırmak için konuşma terapisinden uyarlanan bir fizik tedavi modalitesidir(127). Dil, yumuşak damak ve lateral farengeal duvarların izotonik ve izometrik egzersizlerini içeren emme, çiğneme, solunum ve fonasyon aktivitelerini içermektedir. A harfinin aralıklı (izotonik) ve devamlı (izometrik) fonasyonunu içeren egzersizler; yumuşak damak, uvula ve dilin kas tonusunu arttırmanın yanı sıra solunumun ekspirasyon fazını kuvvetlendirmektedir (15, 127). Yapılan çalışmalarda, orofarengeal egzersizler ile AHİ'nin yüzde değişiminde % 39'a kadar bir iyileşme olabildiği gösterilmiştir (127). Ayrıca horlama, boyun çevresi kalınlığı, gündüz uykululuk hali ve uyku kalitesinin subjektif ölçümlerinde orofarengeal egzersizler ile gelişme sağlanabildiği gösterilmiştir (15). Ayrıca yapılan metaanalizlerde; orofarengeal egzersizlerin PSG değişkenleri üzerine etkisine bakıldığında uyku apnesini azaltmada olumlu bir etkisi olduğu belirtilmiştir (16, 17, 123). CPAP'ın uygulanamadığı ve diğer tedavi seçeneklerini kabul etmeyen hastalar için orofarengeal egzersizler noninvaziv, ucuz ve etkili bir fizik tedavi yöntemidir (99, 128). Orofarengeal egzersizler; aynanın karşısında görsel geri bildirim ile yapılması gereken

en az 15 farklı egzersizden oluşmaktadır. Bu egzersizlerde yükleme prensibi yoktur ve sabit egzersizler her gün tekrarlanmaktadır. Her egzersiz seansı en az 45 dk. sürmektedir. Tedavi etkinliği için egzersizlerin en az 12 hafta yapılması gerekmektedir. Egzersizin etkisinin ne kadar sürdüğü henüz araştırılmamıştır (15, 127).

**iii. Solunum kas eğitimi:** Solunum kas kuvvet eğitimi, üst ve alt hava yollarındaki solunuma katkı sağlayan kasların eğitimlerini kapsamaktadır. Bu eğitimler; inspiratuar kas kuvvet eğitimi (İKE) ve ekspiratuar kas kuvvet eğitimidir (EKKE). OUAS'lı hastalarda solunum kas kuvvet eğitimlerinin muhtemel etki mekanizmalarının; uykuda düzensiz solunumdaki iyileşme, solunum kontrolünün nöroplastisitesi, üst hava yolunun kas tonusundaki iyileşme, solunum kas gücünde artma, artan oksijenizasyon seviyeleri, hiperventilasyon/disfonksiyonel solunum, ve otonom sinir sistemi, metabolik ve inflamatuar durumdaki iyileşmeler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (17). Solunum kas eğitimi; CPAP uyumu olmayan veya kullanmak istemeyen, etiyolojik olarak ya da tedavi protokolünde CPAP tedavisi olmayan fakat semptomlara bağlı yaşam kalitesi olumsuz etkilenen hafif ve orta OUAS'lı hastalar için yan etkisi olmayan, pratik, noninvaziv bir tedavi seçeneğidir (15). Yapılan çalışmalarda orta ve hafif OUAS hastalarda horlama ve gündüz uykusuzluk semptomlarını azaltmada etkili oldukları yönünde çalışmalar mevcuttur (15, 20, 127, 129, 130). Solunum kas eğitimleri basit, etkili ve uygun maliyetli tedavi imkanı sağlamaktadır (131).

**İnspiratuar kas eğitimi (İKE):** Tıkalı bir hava yoluna ve aralıklı hipoksiye karşı tekrarlanan solunum çabası, OUAS hastalarının inspiratuar kaslarını olumsuz etkilemektedir, solunum kaslarıönemli ölçüde zayıflamakta ve daha az dayanıklılığa sahip olmaktadır (132). İKE, diyafragma ve yardımcı inspiratuar kaslara dışarıdan ölçülebilir yükleme ile kuvvet artışı sağlayan bir yöntemdir (133). Orofarenkstekki dilatör kasların aktivasyonunu sağladığına dair çalışmalar da mevcuttur (134). İKE, eşik yükleme cihazları kullanılarak uygulanmaktadır (135). İnspiratuar kasların kuvveti ve enduransı arttırmak için her nefeste eşit basınç sağlayan bir alettir. Bu cihaz hava akımından bağımsız olarak tek yönlü valfi sayesinde inspirasyon sırasında sürekli, sabit bir basınç sağlamaktadır. İnspiratuar kasların kuvvetini arttırmak için kullanılan cihazların basıncı ayarlanabilir bir düzeneğe sahiptir. Hastanın inspirasyonu

gerçekleştirmesi için ayarlanan eşik basıncını oluşturması gerekmektedir. İzokinetik egzersiz özelliği vardır. Ev temelli tedaviye uygundur (15, 16, 135). Yapılan çalışmalarda; özellikle AHİ'de herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen subjektif uyku kalitesinde, horlama şiddeti ve frekansında ve boyun çevre ölçümünde iyileşme gösterilmiştir (15, 130). Başka bir çalışmada ise; AHİ'de, uyku kalitesi ve gündüz aşırı uykululuk halinde iyileşme gösterilmiştir. Buna rağmen literatürde OUAS hastalarda İKE ile ilgili çelişkili ve objektif olmayan sonuçlar bulunmaktadır. OUAS'lı hastalarda inspiratuar kas kuvvet eğitiminin etkisine dair net bir sonuca varılamamıştır (17).

**Ekspiratuar kas kuvvet eğitimi (EKKE):** Ekspiratuar kas kuvvetini artırmak amacıyla eşik yükleme prensibiyle çalışan bir cihaz yardımıyla yapılan dirençli eğitimidir. Cihazın içinde direncin ayarlanabildiği bir valf sistemi bulunmaktadır. Bu sayede ekspirasyonun bir dirence karşı yapılması sağlanmaktadır. Normalde ekspirasyon pasiftir. Fakat zorlu ekspirasyon sırasında sadece alt hava yollarındaki kaslar değil, aynı zamanda üst hava yollarındaki submental kaslar da aktive olmaktadır (19, 96). Üst hava yolu solunumla birlikte yutma, çiğneme, fonasyon gibi aktivitelerin de gerçekleştiği alandır. EKKE başlangıçta konuşma terapisinde kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, EKKE' nin üst hava yolunda bulunan yutma ile ilgili kaslar (*suprahyoid* kaslar = *geniohyoid*, *mylohyoid*, ve *anterior digastric* kaslar) üzerinde terapatik etkisi olduğunu gösterilmiştir (19, 136). KOAH'lı hastalarda EKKE uygulanan randomize kontrollü çalışmalarda; çiğneme fonksiyonlarını geliştirdiği ve ekspiratuar kas kuvvetini artırdığı gösterilmiştir (136, 137). Wheeler ve ark. ekspiratuar kas kuvvetlendirme cihazı kullanılarak eğitilen grupta submental kaslardaki nöromusküler aktivasyon paternlerinin daha uzun olduğunu bildirmiştir (19). Bunun, özellikle submental kas grubunda üst hava yolu disfonksiyonundaki iyileşmeye bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (19). Ayrıca beş haftalık MEP'in % 75'inde uygulanan EKKE eğitimi ile *geniohyoid* kas kitlesinde morfolojik olarak artış olduğu, buna bağlı olarak kas kuvvetinin arttığı ultrason incelemeleriyle gösterilmiştir (96). *Genioglossus* kas kuvvetindeki artışın, üst hava yolu kapanma eğilimi olan ve hyolaringeal yüksekliğin azalmasına bağlı olarak farengeal alanda dizfajisi olan kişilerin tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (96). Ertürk ve ark., ağır OUAS hastalarda farklı şiddetlerde, 8 haftalık EKKE tedavisi ile AHİ'nde % 20 ila % 35 oranlarında azalma ve bununla birlikte horlama, tanıklı apne gibi major semptomlarda

azalma gözlemlenmişlerdir (18). Kuo ve ark., hafif ve orta şiddetli OUAS'lı hastaların 5 haftalık EKKE sonrasında uyku apnesi şiddetinde, ekspiratuar kas kuvvetinde ve uyku kalitesinde önemli gelişmeler olduğunu rapor etmiştir. Yaptıkları çalışmada; MEP'in % 75'inde verilen EKKE eğitimi sonucu, 5 hafta gibi kısa bir sürede AHİ'de % 51'lik bir azalma kaydetmişlerdir (20). Bu oran orofarengeal egzersizler (% 39) (15, 127) ve İKE ile oluşan iyileşmeden daha yüksektir (15, 16).

Literatürde OUAS'lı bireylerde EKKE'nin etkilerini araştıran sınırlı çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı şiddetlerdeki ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin hastalık şiddeti ve subjektif semptomlara olan etkisi araştırılmış fakat ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin bu iyileştirici etkisinin sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Çalışmamızda CPAP kullanmayan, orta OUAS hastalarında farklı egzersiz şiddetindeki ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkisinin incelenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışma farklı şiddetlerdeki ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin hastalık şiddeti, uykudaki solunum olayları, hastalıkla ilişkili semptomlar, uyku kalitesi, solunum kas kuvveti ve egzersiz kapasitesi, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkisinin olup olmadığını ve farklı şiddetteki EKKE tedavileri arasında fark olup olmadığını gösterecektir. Bu sayede ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin sistemik inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde iyileştirici rolü olup olmadığının anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışmanın amacı; orta OUAS hastalarında yüksek ve düşük şiddetlerde uygulanan ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin hastalık şiddeti, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres, hastalıkla ilişkili semptomlar, gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti, uyku kalitesi ve egzersiz kapasitesi üzerine etkilerinin araştırılmasıydı. Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Merkezi'nde Ocak 2022 - Nisan 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

#### 3.1. Bireyler

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Merkezi'nde yeni orta OUAS tanısı konulan, göğüs hastalıkları uzmanı tarafından fizyoterapistte yönlendirilen çalışmaya katılmayı kabul eden erkek hastalar dahil edilmiştir.

#### Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Merkezi'nde PSG ile orta OUAS tanısı konulan erkek hastalar,
- 2) 19-60 yaş arası olmak,
- 3) Genel sağlık durumu stabil olmak,
- 4) Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak,
- 5) Kooperasyonu engelleyecek mental bir problemi olmamak,
- 6) Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) kullanmıyor olmak.

#### Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1) Kadın cinsiyet,
- 2) Geçirilmiş inmesi olmak,
- 3) Overlap sendromu olmak,
- 4) Herhangi bir nörolojik, psikolojik ve kardiyak hastalık varlığı,
- 5) Hipotiroidi, kontrol altına alınmamış hipertansiyon ve yüksek kan glukoz seviyeleri varlığı,

- 6) Ciddi obstrüktif nazal hastalığı olmak,
- 7) Geçirilmiş orofarengeal cerrahi öyküsü olmak,
- 8) VKİ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> olmak,
- 9) Madde, alkol, sedatif ve hipnotik ilaç kullanmak,
- 10) Kognitif probleme sahip olmak (MiniMental Testten 24 puan ve üstü almak).

Çalışmanın etik kurulu , Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021/363 protokol numarası ile alındı (EK 1). Çalışmaya katılan hastalara, çalışmanın içeriği ve amacı anlatılarak, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı (EK 2).

### 3.2. Yöntem

Çalışma çift kör olarak planlandı. Çalışmaya alınan OUAS'lı hastalara hangi EKKE protokolünün yapıldığını; hastalar, doktor ve PSG kaydını okuyan uyku laboratuvarı teknisyeni bilmiyordu.

Randomizasyon; hastalar blok randomizasyon yöntemiyle dengeli gruplara yerleştirildi ve eşit örneklem boyutları elde edildi. Başlangıçta bir web sitesi ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)) kullanılarak hastalar [grup A ve grup B her biri iki A ve iki B] tedavisinden oluşan dördü bir bloğa randomize edildi. Bloklar daha sonra hastaların atanan grubunu belirlemek için rastgele seçildi (138).

PSG ile yeni orta OUAS tanısı alan erkek hastalar, göğüs hastalıkları uzmanı tarafından kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesinde bulunan fizyoterapist tarafından yönlendirildi.

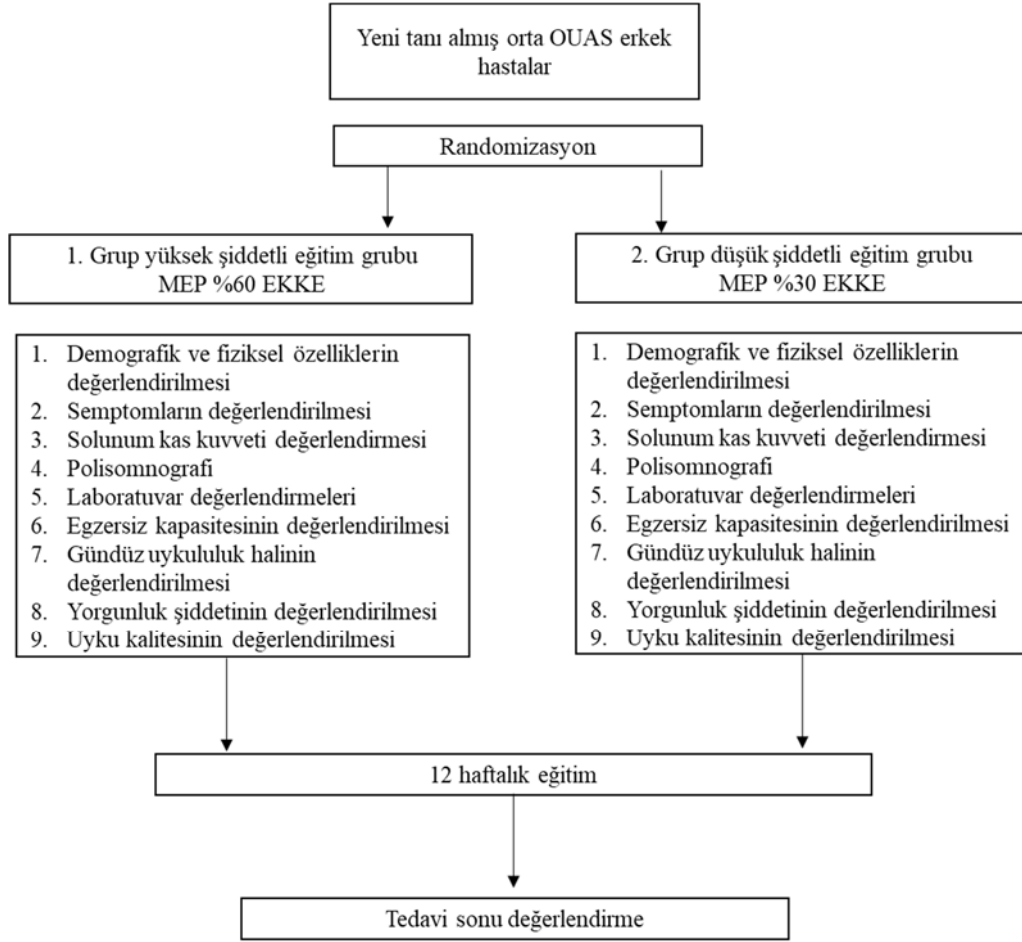
Hastalar randomizasyon yapıldıktan sonra iki farklı şiddetten oluşan EKKE eğitim protokollerindeki gruplara yerleştirildi. Tedavi öncesi değerlendirmeler yapıldı.

Gruplarına uygun olarak hastalara;

1. **Yüksek şiddetli eğitim grubu** :MEP'in % 60'ında,
2. **Düşük şiddetli eğitim grubu**: MEP' in % 30'unda EMST150 (ASPiRE Products, LLC,USA) cihazı ile eğitim verildi.

12 haftalık EKKE sonrası başlangıç değerlendirmeleri tekrarlandı. Çalışma dizaynı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.





**Şekil 3.1.** Çalışma dizaynı

### 3.2.1. Demografik ve Fiziksel Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş, boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg), VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), medeni hali, eğitim düzeyi, sigara kullanımı ve eşlik eden hastalıkları sorgulandı ve kaydedildi. Hastaların sigara öyküsü paket-yıl olarak kaydedildi. Bu değer, gün başına içilen sigara paketi sayısı (paket) ile sigara içilen toplam sürenin (yıl) çarpımından hesaplandı.

### 3.2.2. Semptomların Değerlendirilmesi

OUAS ile ilişkili subjektif semptomlardan horlama, tanıklı apne, halsizlik, unutkanlık, karar vermekte zorluk, gece terlemesi, konsantrasyon eksikliği, sabah ağız kuruluğu, nokturnal öksürük, uykuda boğulma hissi, işitme kaybı varlığı sorgulandı ve var/yok şeklinde kaydedildi.

### 3.2.3. Solunum Kas Kuvveti Değerlendirmesi

Çalışmamızda solunum kas kuvveti taşınabilir, elektronik ağız basınç ölçüm cihazı (Micro Medical MicroMPM, Rochester, İngiltere) kullanılarak ölçüldü. Maksimal inspiratuar basınç (MİP), rezidüel volüm düzeyindeki kapanmış alveolleri açmak için oluşturulan en yüksek inspiratuar basıncı ifade etmektedir. Maksimal ekspiratuar basınç (MEP) ise, total akciğer kapasitesi düzeyinde aşırı gerilmiş alveolleri küçültmek için gereken en yüksek ekspiratuar basınç anlamına gelmektedir. MİP ölçmek için kişinin maksimum ekspirasyonun ardından maksimum inspirasyon yapması ve bunu 1-3 saniye sürdürmesi istendi. MEP ölçümü için kişinin maksimal inspirasyon yaptırdıktan sonra, 1-3 sn maksimal ekspirasyon yapması istendi. Yapılan üç ölçümden en iyisi seçildi. Ölçülen en iyi iki değer arasında % 10'dan fazla fark olmamalıdır. Analizlerde gerçek MİP, MEP değerleri ve yaş ile cinsiyete göre beklenen değerlerin yüzdeleri kullanıldı (139, 140).

### 3.2.4. Polisomnografi

Polisomnografi testi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku laboratuvarında (Embla, N7000 ve S7000, Pensilvanya, ABD) yapıldı. Polisomnografide temel olarak uykuda solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler ve uyku evreleri kaydedilir. Kan oksijen saturasyonu ölçümüyle postapneik ve /veya non-apneik desaturasyon varlığı tespit edilir. Hastanın test boyunca yatış pozisyonu da apne skoru üzerine etkilidir. Özellikle sırtüstü yatış sırasında apne ve oksijen desaturasyonlarının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle polisomnografik çalışmada hem yan hem sırtüstü pozisyonda kayıtlar alındı ve AHİ her pozisyon için hesaplandı. Ayrıca REM ve NREM uyku evrelerindeki AHİ indeksleri ayrı ayrı kaydedildi ve hesaplandı (32, 33). Uyku etkinliği <% 60 olan, sırtüstü ve sırtüstü olmayan uyku süreleri yeterli olmayan, uyku süresi <4 saat olan raporlarda uyku testi geçersiz sayıldı ve PSG testi tekrarlandı. PSG raporundan uyku etkinliği, AHİ, ortalama SpO<sub>2</sub>, desature kalma süresi (dk), ODI, AHİ-REM, AHİ-NREM, Aİ, Hİ, sırtüstü AHİ, sırtüstü olmayan AHİ ve uyku evreleri (REM, NREM1, NREM2, NREM3) yüzdeleri kaydedildi. AHİ yüzde değişim değerleri [(tedaviden sonra AHİ- başlangıç AHİ) x 100]/başlangıç AHİ] olarak hesaplandı (18, 32, 33).

### 3.2.5. Laboratuvar Değerlendirmeleri

TNF- $\alpha$  ve IL-6 proinflamatuvar, IL-10 antiinflamatuvar, CRP inflamatuvar biyobelirteçler (141), TAS ve TOS (70) oksidatif biyobelirteçler olarak değerlendirildi. Hastaların bir gecelik açlıklarını takiben sabah 8.00-11.00 arasında ön kollarından 5 mL serum separatörlü jelli biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri elde edildi. Elde edilen kan örnekleri appendorf tüplere ayrıldı ve analizlere kadar -20 °C 'de tutuldu.

IL-10, IL-6, TNF-  $\alpha$  ve CRP biyobelirteçlerini ölçmek için (IL-10 [Cat No: E0102Hu, BT LAB, Şanghay, Çin], IL-6 [Cat No: E0090Hu, BT LAB, Şanghay, Çin], TNF- $\alpha$  [Cat No: E0082Hu, BT LAB, Şanghay, Çin], CRP [Cat No: E1805Hu, BT LAB, Şanghay, Çin]) ELİSA kitleri kullanıldı. CRP, biyokimya laboratuvarında klinik kimya otoanalizöründe (Abbott Architect C4000, ABD) çalışıldı.

Oksidatif biyobelirteçleri ölçmek için TAS [Ref No: RL0017, Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye], TOS [Ref No: RL0024, Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye] ELİSA kitleri kullanıldı. ELISA kitlerini okumak için mikropilaka okuyucu FLUOstar® Omega (BMG LabTech, Ortenberg, Almanya) kullanıldı. Analizlerin gerçekleştirilmesinde kit yönergeleri takip edildi. Analizler üretici protokollerine uygun olacak gerçekleştirildi. Aşağıdaki formül kullanılarak oksidatif stres indeksi hesaplandı.

$$OSİ = \frac{TOS (\mu\text{mol.H}_2\text{O}_2.\text{ekivalent/L})}{TAS (\mu\text{mol.Trolox.ekivalent/L})} \times 100$$

(66, 70).

### 3.2.6. Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların egzersiz kapasiteleri 6DYT ile değerlendirildi. 6DYT, ATS/ERS kriterlerine göre uygulandı (142). Hastaların 30 m uzunluğundaki bir koridorda yürüebildiği kadar hızlı bir tempoda yürümesi istendi. Testin öncesinde, sonrasında ve toparlanmanın 3.dakikasında portable pulse oksimetre (Cosmed Srl, Cosmed Spiropalm, Roma, İtalya) ile KH ve SpO<sub>2</sub>, manuel tansiyon aleti (Sfigmomanometre, Erka, Berlin, Almanya) ile sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçüldü. Dispne, bacak yorgunluğu ve genel yorgunluk algılaması modifiye Borg (mBorg) skalası ile değerlendirildi. 6DYT mesafesi metre cinsinden kaydedildi.

Hastalara birer bün arayla iki test uygulandı. Uygulanan iki testten her hasta için daha uzun olan mesafe değeri istatistiksel analiz için kullanıldı. 6DYT mesafesi sonuçlarının değerlendirilmesinde yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy uzunluğuna göre belirlenen erkekler için  $6DYT = (7,57 \times \text{boy uzunluğu cm}) - (5,02 \times \text{yaş}) - (1,76 \times \text{vücut ağırlığı kg}) - 309$  m, eşitlikleri ile beklenen değerler belirlendi ve beklenen değerlerin yüzdesi hesaplandı. İstatistik analizde gerçek mesafe ve beklenen mesafe değerinin yüzdesi kullanıldı (143).



**Şekil 3.2.** Altı dakika yürüme testi

### 3.2.7. Gündüz Uykululuk Halinin Değerlendirilmesi

Hastaların gün içinde genel uykululuk halini ölçmek için Epworth Uykululuk Skalası (EUS) kullanıldı. 8 sorudan oluşan skalada her soru için cevaplar 0 ile 3 puan arasında puanlanmakta ve toplam skor elde edilmektedir. EUS'de  $\geq 10$  puan üzerinde elde edilen skor, gündüz uykululuk hali için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (144).

### 3.2.8. Yorgunluk Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastaların yorgunluk şiddetleri Yorgunluk Şiddet Anketi (YŞA) ile değerlendirildi. Bu anket dokuz madde içeren bir skaladır. Hastalardan her bir soruya 1 (Kesinlikle katılmıyorum) ile 7 (kesinlikle katılıyorum) arasında bir puan vermesi istenir. Skaladan alınan toplam puan soru sayısına bölünerek skor elde edilir. Dört ve üzeri skor günlük yaşamda şiddetli yorgunluğu ifade etmektedir (145).

### 3.2.9. Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların uyku kalitesi, Pittsburgh Uyku Kalitesi (PUKİ) ile değerlendirildi. PUKİ'nin içerdiği toplam 24 sorunun 19 tanesi öz bildirim sorusudur. Beş soru ise eş veya bir oda arkadaşı tarafından yanıtlanmaktadır. Sözü edilen son beş soru yalnızca klinik bilgi için kullanılmaktadır ve puanlamaya katılmamaktadır. Fakat bu klinik bilgi horlama ve tanıklı apne hakkında klinisyene bilgi vermektedir. Öz bildirim soruları uyku kalitesi ile ilgili değişik faktörleri içermektedir. Bunlar uyku süresinin, uyku latensinin ve uyku ile ilgili özel sorunların sıklık ve şiddetinin tahmini ile ilgilidir. Puanlamaya katılan 18 madde, yedi alt parametre şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir madde ile belirtilmekte, diğer bazıları ise, birkaç maddenin gruplandırılmasıyla elde edilmektedir. Her bir alt parametre 0-3 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Yedi alt parametre puanının toplamı, toplam PUKİ puanını vermektedir. Toplam puan 0-21 arasında değişmektedir. PUKİ toplam puanı >5 olması uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. PUKİ'nin yedi alt parametresi; öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz uyku işlev bozukluğudur (146).

### 3.3. Ekspiratuar Kas Eğitimi

Ekspiratuar kas kuvvetini arttırmak için eğitimde EMST150 (ASPiRE Products, LLC, NC 28584, ABD) cihazı (Şekil 3.3) kullanıldı (19). Yüksek şiddetli eğitim grubuna MEP'in % 60'ında, düşük şiddetli eğitim grubuna MEP'in % 30'unda eğitim verildi. EKKE eğitimleri evde 7 gün/hafta, günde bir defa 25 soluk, her 5 solukta bir 1 dk dinlenme döngüsü ile yapıldı (18). Hastalar iki haftada bir kontrole çağırıldı. MEP ölçümleri tekrarlanıp yeni eğitim iş yükü hesaplandı. 12 haftalık

eğitimin sonunda hastalar tekrar değerlendirildi. Hastalara tedavi günlükleri verildi ve yaptıkları seansları işaretlemeleri istendi. Daha sonra hastalar iki haftada bir kontrole çağrıldı. Bu kontrollerde MEP lmleri tekrarlandı, yeni eğitim iş yükü hesaplandı ve EKKE cihazları yeni iş yüküne göre ayarlandı. Ayrıca kontrol seanslarında hastaların cihazı uygulama şekli kontrol edildi ve herhangi bir hata tespit edildiğinde cihaz kullanım eğitimi tekrarlandı.



şekil 3.3. EMST150 cihazı



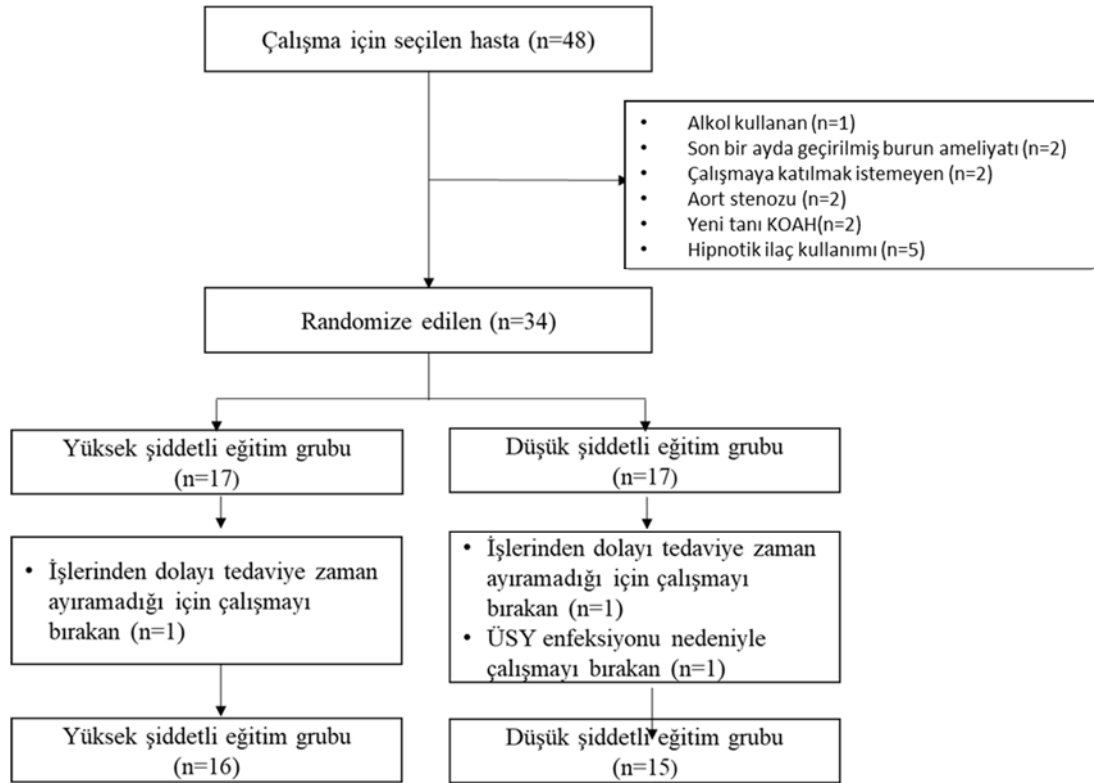
şekil 3.4. Ekspiratuar kas kuvvet eğitimi

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın örneklem büyüklüğü analizi sonucunda (G\*power versiyon 3.1., Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Almanya); orta şiddetli OUAS hastalarının EKKE sonrası PSG testi AHI'nin yüzde değişim ortalamalarına göre ;% 5 tip 1 hata ve iki yönlü çalışma gücü % 80 olmak üzere en az 10 kişi çalışmaya alınması gerektiği bulundu (20). Çalışmanın güçlü olabilmesi için her grup için en az 16 kişi, toplam 32 kişi çalışmaya alınması planlandı. Veriler SPSS 26.0 (IBM Inc., Armonk, Newyork, ABD) ile analiz edildi. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilks testi ve histogramlar sonuçları incelendi. Sürekli değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA), kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde verildi. Sürekli değişkenlerin gruplara göre değişimlerinde parametrik olmayan testlerden *Mann-Whitney U testi*, zamana bağlı değişimde *Wilcoxon işaretli sıra sayılar testi*, zaman ve grubun birlikte değişimi için *Quade nonparametrik ANCOVA testi*, kategorik değişkenlerin gruplara göre değişiminde *Ki-kare testleri* kullanıldı. Etki büyüklüğü  $d$  ve  $\eta^2$  hesaplamaları G\*power versiyon 3.1.9.6 ile hesaplandı. *Cohen's d* etki büyüklüğü küçük ( $>0,20$ ), orta ( $0,50-0,80$ ), veya büyük ( $\geq 0,80$ ) olarak sınıflandırıldı. Çok değişkenli kısımda etki büyüklüğü olarak kısmi  $\eta^2$  değerleri hesaplandı ve küçük etki ( $\eta^2= 0,01$ ), orta etki ( $\eta^2= 0,06$ ) ve büyük etki ( $\eta^2= 0,14$ ) olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel yanılma olasılığı  $p<0,05$  olarak belirlendi (147).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, orta OUAS tanısı alan konservatif tedavi kararı alınan 48 erkek hasta arasından, dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerine uyan toplam 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yüksek şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitimi (n=17) ve düşük şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitimi (n=17) olmak üzere iki gruba randomize edildi. İki hasta tedaviye zaman ayıramadıkları gerekçesiyle, bir hasta da üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle eğitimi bıraktığından dolayı çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sonunda toplam 31 hastanın bulguları analiz edildi. Çalışmanın akış diyagramı Şekil 4.1’de gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Çalışmanın akış diyagramı

Her iki grubun demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Yüksek şiddetli eğitim grubunun yaş ortalaması  $44,12 \pm 6,13$  yıl, boy ortalaması  $173,75 \pm 5,45$  cm, vücut ağırlığı ortalaması  $90,06 \pm 2,12$  kg, VKİ ortalaması  $30,08 \pm 4,40$  kg/m<sup>2</sup> ve sigara maruziyeti  $7,93 \pm 10,26$  paket-yıldı. Düşük şiddetli eğitim grubunun ise, yaş



ortalaması  $46,80 \pm 10,75$  yıl, boy ortalaması  $168,06 \pm 19,25$  cm, vücut ağırlığı ortalaması  $99,00 \pm 25,81$  kg, VKİ ortalaması  $30,91 \pm 3,70$  kg/m<sup>2</sup> ve sigara maruziyeti  $4,43 \pm 9,24$  paket-yıldı. Her iki grubun yaş, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve sigara maruziyeti değerleri benzerdi ( $p > 0,05$ , Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Yüksek şiddetli ve düşük şiddetli eğitim gruplarının fiziksel ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik özellikler	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	U	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
Yaş (yıl)	43,50 (11,50)	48,00 (17,00)	-0,456	0,649
Vücut ağırlığı (kg)	89,50 (17,25)	92,00 (21,00)	-1,108	0,268
Boy (cm)	172,00 (9,00)	172,00 (9,00)	0,782	0,434
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,55 (5,25)	30,90 (4,40)	-0,930	0,353
Sigara maruziyeti (paket*yıl)	2,75 (14,25)	0,00 (2,50)	1,433	0,152

U: Mann-Whitney U test değeri, VKİ: Vücut Kütle İndeksi.

Yüksek şiddetli eğitim grubundaki hastaların dokuzu (% 56,30) aktif içici iken yedisi (% 43,80) hiç sigara içmemişti. Düşük şiddetli eğitim grubundaki hastaların dördü (% 26,70) aktif içici, sekizi (% 53,30) hiç sigara içmemiş, üçü (% 20,00) ise sigarayı bırakmıştı. İki grubun sigara içme alışkanlığı yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p > 0,05$ ). Sigarayı bırakanların bırakma süresi düşük şiddetli eğitim grubunda ortalama  $10,83 \pm 8,70$  yıldır.

Yüksek şiddetli eğitim grubundaki hastaların biri bekar (% 6,3 ) ve onbeşi ise evliydi (% 93,8). Düşük şiddetli eğitim grubundaki hastaların ise biri bekar (% 6,7) ve ondördü evliydi (% 93,3). Gruplar arasında medeni durum dağılımı açısından fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Yüksek şiddetli eğitim grubundaki hastaların eğitim düzeyleri ne bakıldığında ikisi (%12,50) ilkokul, altısı (% 37,50) lise, beşi (% 31,30) üniversite ve üçü (% 18,80) lisanüstü mezunuydu. Düşük şiddetli eğitim grubundaki hastaların ise biri (%6,7) ilkokul, biri (% 6,7) ortaokul ve bir (% 6,7) ikisi lise mezunu iken dokuzu (% 60,00)

üniversite ve üçü (% 20,00) lisansüstü mezunuydu. İki grup arasında eğitim düzeyleri dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının komorbidite durumları Tablo 4.2’de verilmiştir. Gruplar arasında komorbid hastalıkların dağılımı açısından fark yoktu ( $p>0,05$ , Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında komorbid hastalıkların dağılımının karşılaştırılması

Komorbid hastalıklar	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)		Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
HT	2	12,50	3	20,00	0,006	0,937
DM	1	6,30	1	6,70	0,000	1,000
Aritmi	1	6,30	0	0,00	0,000	1,000

$\chi^2$ : Yates düzeltilmeli ki-kare testi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus.

Grupların tedavi öncesi OUAS’la ilişkili semptomların dağılımları Tablo 4.’te verilmiştir. Gruplar arasında horlama, tanıklı apne, halsizlik, unutkanlık, karar vermede zorluk, gece terlemesi, konsantrasyon eksikliği, sabah ağızda kuruluk, noktürnal öksürük, sabah baş ağrısı, hafıza zayıflık, uykuda boğulma hissi, işitme kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ , Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi OUAS'la ilişkili semptomların dağılımının karşılaştırılması

Semptomlar	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)		Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)		$\chi^2$	p
	N	%	n	%		
<b>Horlama</b>	16	100,00	15	100,00	-	-
<b>Tanıklı apne</b>	15	93,80	15	100,00	0,000 <sup>o</sup>	1,000
<b>Halsizlik</b>	12	75,00	12	80,00	0,000 <sup>o</sup>	1,000
<b>Unutkanlık</b>	8	50,00	8	53,30	0,034 <sup>&amp;</sup>	0,853
<b>Karar vermede zorluk</b>	6	37,50	6	33,30	0,059 <sup>&amp;</sup>	0,809
<b>Gece terlemesi</b>	11	68,80	6	40,00	2,584 <sup>&amp;</sup>	0,108
<b>Konsantrasyon eksikliği</b>	6	37,50	7	46,70	0,267 <sup>&amp;</sup>	0,605
<b>Sabah ağızda kuruluk</b>	11	68,80	9	60,00	0,259 <sup>&amp;</sup>	0,611
<b>Noktürnal öksürük</b>	2	12,50	1	6,70	0,000 <sup>o</sup>	0,583
<b>Sabah baş ağrısı</b>	5	31,30	1	6,70	1,629 <sup>o</sup>	0,083
<b>Hafızada zayıflık</b>	2	12,50	4	26,70	0,295 <sup>o</sup>	0,318
<b>Uykuda boğulma hissi</b>	9	56,30	10	66,70	0,354 <sup>&amp;</sup>	0,552
<b>İşitme kaybı</b>	5	31,30	0	0,00	3,518 <sup>o</sup>	0,610

<sup>o</sup>Süreklilik düzeltilmeli ki-kare testi değeri & Pearson ki-kare testi değeri, p>0,05.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi MİP, MEP ve MEP (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). Düşük şiddetli eğitim grubunda tedavi öncesi MİP (%) değeri daha yüksekti (p<0,05, Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

Solunum Kas Kuvveti	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	U	p
	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)		
<b>MİP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	120,50 (18,00)	132,00 (28,00)	-1,523	0,128
<b>MİP (%)</b>	97,18 (14,87)	108,82 (21,97)	-1,976	<b>0,048*</b>
<b>MEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	155,00 (41,50)	163,00 (43,00)	-0,356	0,722
<b>MEP (%)</b>	66,96 (17,79)	70,50 (18,03)	-0,791	0,429

\*p<0,05. U: Mann Whitney U testi değeri, MİP: Maksimum inspiratuar basınç, MEP: Maksimum ekspiratuar basınç.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi PSG parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi ODİ ve sırtüstü olmayan AHİ hariç diğer PSG parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ , Tablo 4.5). Tedavi öncesi düşük şiddetli eğitim grubunda ODİ ve sırtüstü olmayan AHİ daha yüksekti ( $p<0,05$ , Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi polisomnografi parametrelerinin karşılaştırılması

Polisomnografi Parametreleri	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	U	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
AHİ (olay/sa)	22,60 (8,10)	23,10 (7,70)	-0,929	0,353
REMAHİ (olay/sa)	21,95 (17,88)	31,85 (34,33)	-1,048	0,295
NREMAHİ (olay/sa)	22,90 (9,70)	23,95 (6,67)	-0,989	0,323
Sırtüstü AHİ (olay/sa)	30,70 (29,70)	36,35 (37,42)	-1,601	0,109
Sırtüstü olmayan AHİ (olay/sa)	6,95 (14,13)	12,65 (16,68)	-1,996	<b>0,046*</b>
Aİ (olay/sa)	3,15 (4,72)	5,40 (6,85)	-1,740	0,082
Hİ (olay/sa)	18,50 (9,00)	19,65 (13,50)	0,336	0,737
Ortalama SpO <sub>2</sub> (%)	93,75 (0,85)	93,25 (2,55)	1,246	0,213
En düşük SpO <sub>2</sub> (%)	84,00 (4,75)	82,00 (4,50)	0,298	0,770
Desature kalma süresi (dk)	5,00 (6,55)	12,90 (33,23)	-0,830	0,406
ODİ	20,65 (11,08)	28,80 (9,53)	-2,254	<b>0,024*</b>
Uyku etkinliği (%)	95,70 (5,70)	92,70 (6,83)	1,404	0,163

\* $p<0,05$ , U: Mann-Whitney U testi değeri. PSG: Polisomnografi, REM: Hızlı göz hareketleri, NREM: Hızlı olmayan göz hareketleri, AHİ: Apne-Hipopne indeksi, ODİ: Oksijen desaturasyon indeksi, SpO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi uyku evrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi uyku evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ , Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi uyku evrelerinin karşılaştırılması

Uyku Evreleri	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	U	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
REM (%)	14,85 (11,08)	18,10 (6,50)	-1,502	0,133
NREM3 (%)	33,10 (16,83)	30,60 (16,40)	1,607	0,286
NREM2 (%)	45,35 (15,18)	49,20(15,30)	-0,296	0,767
NREM1(%)	4,65 (5,00)	3,80(4,00)	0,277	0,782

U:Mann Whitney U testi değeri, REM: Hızlı göz hareketleri, NREM:Hızlı olmayan göz hareketleri.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi sistemik inflamasyon değerleri Tablo 4.7’de verimiştir. İki grup arasında tedavi öncesi sistemik inflamasyon parametreleri değerleri açısından TNF- $\alpha$  hariç istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ , Tablo 4.7). Düşük şiddetli eğitim grubunda TNF- $\alpha$  değeri ortalaması yüksek şiddetli eğitim grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ , Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi sistemik inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Sistemik inflamasyon	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	U	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
CRP (ng/mL)	0,46 (1,40)	0,14 (3,75)	-0,370	0,712
TNF- $\alpha$ (ng/L)	356,50 (240,00)	293,00 (81,00)	-2,214	<b>0,027*</b>
IL-6 (ng/L)	219,00 (167,00,)	219,00 (87,00)	-1,087	0,277
IL-10 (ng/L)	269,50 (183,25)	217,00 (73,00)	-1,008	0,313

\* $p<0,05$ . U: Mann Whitney-U testi değeri. CRP: C-reaktif protein, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör alfa, IL-6: İnterlökin-6, IL-10: İnterlökin-10.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi oksidatif stres parametreleri değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir. İki grup arasında tedavi öncesi

oksidatif stres parametre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ , Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

Oksidatif Stres	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	U	p
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
<b>TAS</b> ( $\mu\text{mol.H}_2\text{O}_2.\text{ekivalent/L}$ )	1,775 (0,28)	1,78 (0,25)	0,356	0,722
<b>TOS</b> ( $\mu\text{mol.H}_2\text{O}_2.\text{ekivalent/L}$ )	3,02 (1,91)	2,69 (1,91)	-0,138	0,890
<b>OSİ</b>	0,149 (0,11)	0,158 (0,11)	-0,040	0,968

U: Mann Whitney-U testi, TAS: Total antioksidan durumu, TOS: Total oksidan durum, OSİ: Oksidatif stres indeksi.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi 6DYT parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Gruplar arası tedavi öncesi 6DYT yürüme mesafesi ve test öncesi ve sonrası vital bulgular ve dispne/yorgunluk algılaması parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ , Tablo.4.9).

**Tablo 4.9.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi 6DYT parametrelerinin karşılaştırılması

Altı dakika yürüme testi		Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	U	p
		Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)		
<b>KH (%)</b>		66,46 (16,89)	69,68 (20,32)	-0,791	0,429
<b>Yürüme mesafesi (m)</b>		648,90 (66,15)	630,00(78,60)	-0,317	0,751
<b>Yürüme mesafesi (%)</b>		103,54 (15,87)	104,04 (16,39)	-0,751	0,453
<b>KH (atım/dk)</b>	<b>Test öncesi</b>	75,50 (15,00)	78,00 (25,00)	-0,356	0,722
	<b>Test sonrası</b>	112,00 (32,75)	126,00 (42,00)	-0,851	0,395
	<b>Toparlanma</b>	88,00 (30,50)	95,00 (22,00)	-0,277	0,782
<b>SKB (mmHg)</b>	<b>Test öncesi</b>	120,00 (20,00)	130,00 (20,00)	-0,811	0,417
	<b>Test sonrası</b>	142,50 (20,00)	150,00 (20,00)	-0,961	0,337
	<b>Toparlanma</b>	125,00 (21,25)	130,00 (20,00)	-1,186	0,236
<b>DKB (mmHg)</b>	<b>Test öncesi</b>	80,00 (16,25)	80,00 (20,00)	-0,432	0,666
	<b>Test sonrası</b>	82,50 (13,75)	90,00 (25,00)	-0,680	0,499
	<b>Toparlanma</b>	80,00 (1,50)	80,00 (20,00)	-0,432	0,666
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>Test öncesi</b>	98,00 (2,00)	98,00 (0,75)	-1,205	0,228
	<b>Test sonrası</b>	97,00 (2,00)	98,00 (2,00)	-1,058	0,290
	<b>Toparlanma</b>	98,00 (0,75)	98,00 (1,00)	-0,724	0,469
<b>Genel yorgunluk (mBorg)</b>	<b>Test öncesi</b>	0,00 (0,75)	0,00 (0,00)	0,889	0,374
	<b>Test sonrası</b>	5,00 (5,25)	5,00 (5,00)	0,220	0,826
	<b>Toparlanma</b>	0,00 (2,00)	0,00 (2,00)	0,658	0,511
<b>Dispne (mBorg)</b>	<b>Test öncesi</b>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,000	1,000
	<b>Test sonrası</b>	2,00 (1,75)	2,00 (3,00)	0,181	0,857
	<b>Toparlanma</b>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-1,849	0,064
<b>Bacak yorgunluğu (mBorg)</b>	<b>Test öncesi</b>	0,00 (0,00)	0,00(0,00)	1,392	0,164
	<b>Test sonrası</b>	4,50 (7,50)	5,00 (8,00)	0,558	0,577
	<b>Toparlanma</b>	0,00 (2,75)	0,00 (2,00)	0,925	0,355

U: Mann Whitney U testi değeri. 6DYT: 6 dakika yürüme testi, KH: Kalp hızı, KH<sub>maks</sub>(%): Ulaşılan maksimal kalp hızı yüzdesi, SpO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı, mBorg: modifiye Borg skalası.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi PUKİ, EUS ve YŞA skorları Tablo 4.10'da verilmiştir. İki grup arasında tedavi öncesi PUKİ, EUS ve YŞA skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05, Tablo 4.10). PUKİ sınıflandırmasına göre yüksek şiddetli eğitim grubunun % 68,8'inin (n=11) kötü uyku kalitesi varken, düşük şiddetli eğitim grubunun % 80'inin (n=12) uyku kalitesi kötü idi ve grupların tedavi öncesi uyku kalitesi değerleri benzerdi ( $\chi^2=0,474$ , p=0,685).

**Tablo 4.10.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti ve uyku kalitesinin karşılaştırılması

	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	U	p
	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)		
<b>EUS skoru (0-24)</b>	12,50(13,75)	8,00 (15,00)	1,150	0,250
<b>YŞA skoru (1-7)</b>	4,65 (2,28)	4,25 (4,25)	0,119	0,905
<b>PUKİ - subjektif uyku kalitesi (0-3)</b>	2,00 (2,00)	3,00 (2,00)	-0,894	0,371
<b>PUKİ - uyku latansı (0-3)</b>	0,00 (2,00)	0,00 (3,00)	0,070	0,944
<b>PUKİ - uyku süresi (0-3)</b>	0,50 (2,50)	0,00 (1,00)	0,433	0,665
<b>PUKİ - uyku etkinliği (0-3)</b>	0,00 (1,75)	0,00 (2,00)	-0,065	0,948
<b>PUKİ-uyku bozukluğu (0-3)</b>	2,50 (1,75)	3,00 (1,00)	-0,567	0,571
<b>PUKİ-gündüz işlev bozukluğu (0-3)</b>	2,50 (2,50)	2,00 (2,00)	0,421	0,673
<b>PUKİ-toplam (0-21)</b>	9,00 (7,00)	8,50 (8,75)	-0,099	0,921

U: Mann Whitney-U testi değeri, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, YŞA: Yorgunluk Şiddet Skalası, EUS: Epworth Uykululuk Skalası.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası hastalıkla ilişkili semptomlarının zamana bağlı değişimi ve grup/zaman değişimleri Tablo 4.11’de verilmiştir. Gruplara göre ayrı ayrı zamana bağlı değişim incelendiğinde ise; her iki grupta da tedavi sonrası halsizlik, sabah, ağız kuruluğu, uykuda boğulma hissi, horlama ve tanıklı apne görülme oranları azaldı. Bunun yanısıra yüksek şiddetli eğitim grubunda unutkanlık (p=0,041; d=2,59) ve gece terlemesi (p=0,008; d=1,92), düşük şiddetli eğitim grubunda ise konsantrasyon eksikliği (p=0,041; d=2,59) semptomları azaldı (Tablo 4.11). Semptomların gruplara ve zamana göre değişimi değerlendirildiğinde; yüksek şiddetli eğitim grubunda tedavi sonrası halsizlik (p=0,042; d=0,704) ve horlama (p=0,044; d=0,790) semptomlarındaki azalma oranı düşük şiddetli eğitim grubuna göre daha fazlaydı (Tablo 4.11).



**Tablo 4.11.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hastalıkla ilişkili semptomlarının karşılaştırılması

Semptomlar	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)					Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)				
	Tedavi öncesi n(%)	Tedavi sonrası n(%)	McNemar $\chi^2$	p	d	Tedavi öncesi n(%)	Tedavi sonrası n(%)	McNemar $\chi^2$	p	d
<b>Horlama</b>	16(100,00)	3 (18,80)	11,077	<0,001*	1,92	15 (100,00)	8 (53,30)	5,143	<b>0,023*</b>	2,384
<b>Tanıklı apne</b>	15 (93,80)	1 (6,30)	12,071	<0,001*	1,92	15 (100,00)	6 (40,00)	7,111	<b>0,008*</b>	2,242
<b>Halsizlik</b>	12(75,00)	0 (00)	10,083	<b>0,001*</b>	1,991	12 (80,00)	5 (33,30)	5,143	<b>0,023*</b>	2,384
<b>Unutkanlık</b>	8 (50,00)	2 (12,50)	4,167	<b>0,041*</b>	2,59	8 (53,30)	6 (40,00)	0,500	0,480	7,13
<b>Karar vermede zorluk</b>	6 (37,50)	2 (12,50)	2,250	0,134	3,522	5 (33,30)	3 (20,00)	0,500	0,480	7,13
<b>Gece terlemesi</b>	11 (68,80)	2 (12,50)	7,111	<b>0,008*</b>	1,92	6 (40,00)	2 (13,30)	2,250	0,134	3,522
<b>Konsantrasyon eksikliği</b>	6 (37,5)	2 (12,50)	2,250	0,134	3,522	7 (46,70)	1 (6,7)	4,167	<b>0,041*</b>	2,59
<b>Sabah ağızda kuruluk</b>	11 (68,8)	2 (12,50)	7,111	<b>0,008*</b>	1,92	9 (60,00)	1 (6,7)	6,125	<b>0,013*</b>	2,242
<b>Nokturnal öksürük</b>	2 (12,50)	0 (00)	0,500	0,480	7,13	1 (6,7)	0 (00)	0,000	1,000	26,39
<b>Sabah baş ağrısı</b>	5 (31,30)	1 (6,30)	2,250	0,134	3,522	1 (6,7)	0 (00)	0,000	1,000	26,39
<b>Hafızada zayıflık</b>	2 (12,50)	0 (00)	0,500	0,480	7,13	4 (26,7)	3 (20,00)	0,000	1,000	26,39
<b>Uykuda Boğulma hissi</b>	9 (56,30)	1 (6,30)	6,125	<b>0,013*</b>	2,242	10 (66,70)	4 (26,70)	4,167	<b>0,041*</b>	2,59
<b>İyitme Kaybı</b>	5 (31,30)	4 (25,00)	0,000	1,000	26,39	0 (00)	0 (00)	-	-	-

\*p<0,05. d: Etki büyüklüğü, <sup>o</sup>Süreklilik düzeltmeli ki-kare testi değeri, <sup>a</sup>Pearson ki-kare testi değeri

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası solunum kas kuvvetinin zamana bağlı değişimi ve grup/zaman değişimleri Tablo 4.12’de verilmiştir. Solunum kas kuvveti ölçümleri gruplara göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde tedavi sonrası MİP, MİP (%) ve MEP, MEP (%) her iki grupta anlamlı şekilde arttı ( $p < 0,05$ , Tablo 4.12). Grup ve zaman bağlı değişimleri birlikte değerlendirildiğinde iki grup arasında fark yoktu ( $p > 0,05$ , Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

Solunum kas kuvveti	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)						Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)						Tedavi sonrası gruplara göre değişim			Grup / Zaman değişimi				
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağl değişim		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağl değişim		Tedavi sonrası		Tedavi sonrası		Tedavi sonrası		Tedavi sonrası	
	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	z	p	d	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	z	p	d	U	p	d	F	p	$\eta^2$
<b>MİP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	120,50 (18,00)	125,50 (20,00)	101,04 (16,71)	108,82 (21,97)	-2,266	<b>0,023*</b>	0,375	132,00 (28,00)	135,00 (35,00)	112,08 (28,32)	-2,982	<b>0,003*</b>	0,304	-1,858	0,138	0,333	0,086	0,771	<0,001	
<b>MİP (%)</b>	97,18 (14,87)	101,04 (16,71)	101,04 (16,71)	108,82 (21,97)	-2,229	<b>0,026*</b>	0,349	108,82 (21,97)	112,08 (28,32)	112,08 (28,32)	-2,982	<b>0,003*</b>	0,304	-1,858	0,063	0,475	0,067	0,798	<0,001	
<b>MEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>	155,00 (41,50)	210,50 (30,25)	101,04 (16,71)	108,82 (21,97)	-3,517	<b>&lt;0,001*</b>	1,755	163,00 (43,00)	198,00 (43,00)	198,00 (43,00)	-3,409	<b>0,001*</b>	1,244	0,613	0,540	0,336	1,156	0,291	0,052	
<b>MEP (%)</b>	66,96 (17,79)	90,81 (12,96)	90,81 (12,96)	108,82 (21,97)	-3,516	<b>&lt;0,001*</b>	1,777	70,50 (18,03)	90,99 (18,32)	90,99 (18,32)	-3,408	<b>0,001*</b>	1,669	0,079	0,937	0,011	0,472	0,498	0,043	

\*p<0,05. U: Mann-Whitney U test değeri, z: Wilcoxon işaretli sıra sayılar testi değeri, F: Quade parametrik olmayan ANCOVA testi değeri, d: Etki büyüklüğü,  $\eta^2$ : Kısmi eta-kare, CAA: Çeyrekler arası açıklık. MİP: Maksimum inspiratuar basınç, MEP: Maksimum ekspiratuar basınç.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası PSG parametrelerinin zamana bağlı değişimi ve grup/zaman değişimleri Tablo 4.13'te verilmiştir. Tedavi sonrası yüksek şiddetli eğitim grubunda AHİ ( $p=0,001$ ;  $d=0,627$ ), NREMAHİ ( $p=0,001$ ;  $d=0,822$ ), Aİ ( $p=0,038$ ;  $d=0,459$ ), Hİ ( $p=0,005$ ;  $d=0,948$ ), ODİ ( $p=0,020$ ;  $d=0,714$ ), sırtüstü AHİ ( $p=0,011$ ;  $d=0,383$ ), sırtüstü olmayan AHİ ( $p<0,001$ ;  $d=1,08$ ), desature kalma süresi ( $p=0,006$ ;  $d=0,704$ ) düşük şiddetli eğitim grubuna göre daha düşük ve uyku etkinliği ( $p=0,024$ ;  $d=0,659$ ) ise daha yüksekti. Grupların PSG parametrelerinin zamana bağlı değişimleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde; yüksek şiddetli eğitim grubunda AHİ, REMAHİ, NREMAHİ, Hİ, ODİ, sırtüstü AHİ ve sırtüstü olmayan AHİ ve desature kalma süresi anlamlı olarak azalırken, düşük şiddetli eğitim grubunda ise ODİ değeri azalırken ortalama SpO<sub>2</sub> değeri anlamlı olarak arttı. PSG parametrelerinin gruplara ve zamana göre değişimleri analiz edildiği zaman; yüksek şiddetli eğitim grubunda AHİ, NREMAHİ, Hİ, sırtüstü AHİ, sırtüstü olmayan AHİ, desature kalma süresi değerlerinde düşük şiddetli eğitim grubuna göre daha fazla azalma elde edildi ( $p<0,05$ , Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası polisomnografi parametrelerinin karşılaştırılması

PSG parametreleri	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)						Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)						Tedavi sonrası gruplara göre değişim			Grup / Zaman değişimi		
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		U	p	d	F	p	η <sup>2</sup>
	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	z	p	d	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)	z	p	d	Ortanca (CAA)	Ortanca (CAA)						
AHI (olay/sa)	22,60 (8,10)	9,70 (12,30)	-3,516	<0,001*	0,099	23,10 (7,70)	20,00 (19,70)	-0,767	0,443	0,151	3,323	-3,323	0,001*	0,627	14,936	<0,001*	0,279	
REMAHI (olay/sa)	21,95 (17,88)	7,80 (12,88)	-1,965	0,049*	0,654	31,85 (34,33)	11,90 (22,18)	-1,590	0,112	0,490	-1,523	-1,523	0,128	0,226	2,345	0,137	<0,001	
NREMAHI (olay/sa)	22,90 (9,70)	6,35 (14,05)	-3,464	0,001*	1,219	23,95 (6,67)	19,95 (18,70)	-0,682	0,495	0,215	-3,402	-3,402	0,001*	0,822	15,940	<0,001*	0,304	
Sırtüstü AHI (olay/sa)	30,70 (29,70)	15,40 (23,95)	-2,612	0,009*	0,639	36,35 (37,42)	26,25 (32,13)	-1,817	0,069	0,446	-2,530	-2,530	0,011*	0,383	5,082	0,032*	0,004	
Sırtüstü olmayan AHI (olay/sa)	6,95 (14,13)	3,50 (4,35)	-2,250	0,024*	0,263	12,65 (16,68)	11,20 (9,10)	-0,909	0,363	0,086	-4,134	-4,134	<0,001*	1,08	22,732	<0,001*	0,034	
AI (olay/sa)	3,15 (4,72)	1,65 (3,03)	-1,221	0,222	0,305	5,40 (6,85)	6,30 (14,0)	-0,824	0,410	0,068	-2,077	-2,077	0,038*	0,459	1,616	0,214	0,087	
HI (olay/sa)	18,50 (9,00)	5,45 (7,05)	-3,517	<0,001*	1,571	19,65 (13,50)	12,70 (8,20)	-1,420	0,516	0,511	-2,807	-2,807	0,005*	0,948	10,339	0,003*	0,180	
Ortalama SpO <sub>2</sub> (%)	93,75 (0,85)	94,50 (1,50)	-1,684	0,092	0,497	93,25 (2,55)	94,15 (2,38)	-2,301	0,021*	0,289	1,109	1,109	0,267	0,176	0,121	0,731	0,013	
En düşük SpO <sub>2</sub> (%)	84,00 (4,75)	85,00 (4,75)	-1,349	0,177	0,215	82,00 (4,50)	84,00 (3,25)	-0,844	0,398	0,467	0,838	0,838	0,402	0,246	0,605	0,443	0,002	
Desature kalma süresi (dk)	5,00 (6,55)	1,75 (2,78)	-1,785	0,007*	0,469	12,90 (33,23)	11,50 (19,38)	-0,540	0,589	0,063	-2,729	-2,729	0,006*	0,704	8,908	0,006*	<0,001	
ODİ	20,65 (11,08)	7,60 (13,30)	-3,516	<0,001*	1,189	28,80 (9,53)	16,65 (12,00)	-3,107	0,002*	1,328	-2,328	-2,328	0,020*	0,714	2,225	0,147	0,011	
Uyku etkinliği (%)	95,70 (5,70)	96,50 (4,23)	-1,052	0,293	0,128	92,70 (6,83)	92,55 (7,35)	-0,170	0,865	0,017	2,254	2,254	0,024*	0,659	5,191	0,030*	0,015	

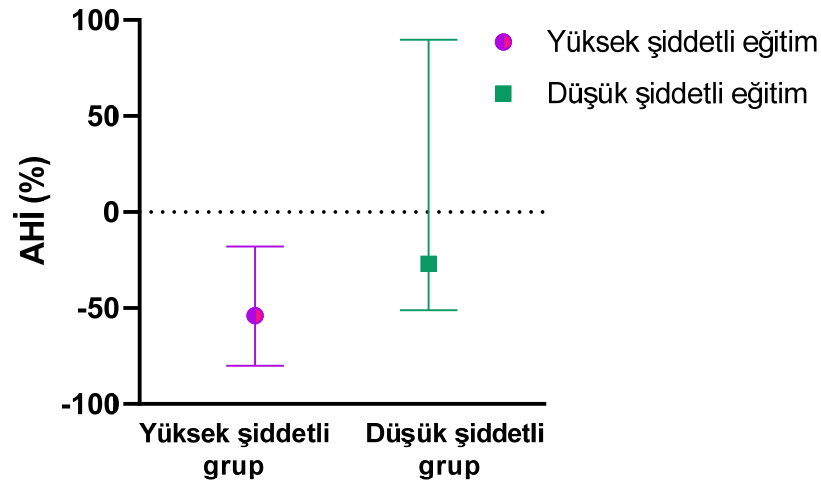
\*p<0,05. U: Mann-Whitney U testi değeri, z: Wilcoxon işaretli sıra sayılar testi değeri, F: Quade parametrik olmayan ANCOVA testi değeri, d: Etki büyüklüğü, η<sup>2</sup>: Kısmi eta-kare, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık. REM: Hızlı göz hareketleri, NREM: Hızlı olmayan göz hareketleri, AHI: Apne-hipopne indeksi, PSG: Polisomnografi, ODI: Oksijen desaturasyon indeksi.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası AHİ % değişimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.14' te verilmiştir. Grupların tedavi sonrası AHİ (%) değişimlerinin medyan değerleri hesaplandığında; yüksek şiddetli eğitim grubunda % 53,94 iken, düşük şiddetli eğitim grubunda % 27 idi. AHİ (%) ölçümlerinin gruplara göre değişimi değerlendirildiğinde; yüksek şiddetli eğitim grubunun AHİ (%) değeri düşük şiddetli eğitim grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (U=-3.044; p=0.002; d=0.556, Şekil 4.14) .

**Tablo 4.14.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası AHİ (%) değişimlerinin karşılaştırılması

	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)	Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)	Tedavi sonrası gruplara göre değişim		
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	U	d	p
<b>AHİ (%)</b>	-53,94 (45,04)	-27,00 (51,70)	-3,044	0,556	<b>0,002*</b>

\*p<0,05. U: Mann-Whitney U testi değeri, d: Etki büyüklüğü, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, AHİ: Apne-hipopne indeksi.



**Şekil 4.2.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının AHİ değişim yüzde oranlarının karşılaştırılması, p=0,002

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hastalık şiddeti sınıflaması değişiminin karşılaştırılması Tablo 4.15'te verilmiştir. Hastalık şiddeti sınıflamasının gruplara ve zamana göre değişimi değerlendirildiğinde; tedavi sonrası gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,073$ ). Gruplara göre ayrı ayrı zamana bağlı değişim değerlendirildiğinde; yüksek şiddetli eğitim grubunda tedavi sonrası hastalık şiddeti sınıflaması anlamlı şekilde değişti ( $\chi^2=3.051$ ;  $p=0.002$ ;  $d=0.400$ ).

**Tablo 4.15.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hastalık şiddeti sınıflamasının karşılaştırılması

Hastalık şiddeti sınıflaması	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)					Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)				
	Ortanca (ÇAA)		Zamana bağlı değişim			Ortanca (ÇAA)		Zamana bağlı değişim		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	$\chi^2&$	d	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	$\chi^2&$	d	p
<b>Normal</b>	0	1				0	0			
<b>n (%)</b>	(0,00)	(6,30)				(0,00)	(0,0)			
<b>Hafif</b>	0	9				0	4			
<b>n (%)</b>	(0,00)	(56,30)	3,051	<b>0,002*</b>	0,400	(0,00)	(26,7)	0,000	1,000	1,000
<b>Orta</b>	16 (100,00)	6				16 (100,00)	7			
<b>n (%)</b>		(37,50)					(46,7)			
<b>Ağır</b>	0	0				0	4			
<b>n (%)</b>	(0,00)	(0,0)				(0,00)	(26,7)			

\*p&lt;0,05, d: Etki büyüklüğü, Marjinal homojenlik testi.



Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası uyku evrelerinin zamana bağlı değişimi ve grup/zaman değişimleri Tablo 4.16'da verilmiştir. Tedavi sonrası uyku evrelerindeki değişim gruplara göre ayrı ayrı zamana bağlı olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ , Tablo 4.16). Grup ve zaman etkileşimi birlikte değerlendirildiğinde NREM1 değerindeki artış, düşük şiddetli eğitim grubunda yüksek şiddetli eğitim grubuna göre daha fazlaydı ( $p<0,05$ , Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası uyku evrelerinin karşılaştırılması

Uyku evreleri	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)						Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)						Tedavi sonrası gruplara göre değişim			Grup / Zaman değişimi			
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		U		d		F		η <sup>2</sup>
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	p	d	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	p	d	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	p	d	F	p	η <sup>2</sup>	
REM (%)	14,85 (11,08)	17,85 (7,15)	-1,960	0,050	0,279	18,10 (6,50)	23,20 (13,10)	-1,884	0,060	0,490	0,490	-1,484	0,138	0,333	0,002	0,964	0,013		
NREM3 (%)	33,10 (16,83)	36,30 (12,68)	-0,682	0,496	0,160	30,60 (16,40)	31,90 (21,70)	-0,157	0,875	0,051	0,051	-1,858	0,063	0,475	1,387	0,249	<0,001		
NREM2 (%)	45,35 (15,18)	43,25 (6,42)	-1,193	0,233	0,135	49,20 (15,30)	44,10 (16,20)	-0,659	0,510	0,272	0,272	0,456	0,649	0,307	0,005	0,945	0,006		
NREM1 (%)	4,65 (5,00)	3,45 (3,48)	-1,420	0,156	0,241	3,80 (4,00)	7,60 (5,70)	-1,947	0,052	0,770	0,770	0,613	0,540	0,336	8,013	<b>0,008*</b>	0,201		

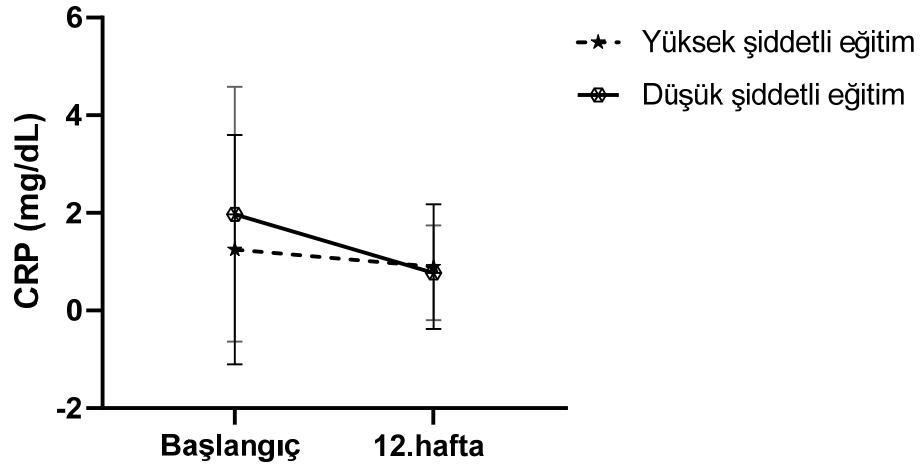
\*p<0,05.U: Mann-Whitney U test değeri değeri, z: Wilcoxon işaretli sıra sayılar değeri, F: Quade parametrik olmayan ANCOVA değeri, d: Etki büyüklüğü, η<sup>2</sup>: Kısmi etakare, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık. REM: Hızlı göz hareketleri, NREM: Hızlı olmayan göz hareketleri.

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası sistemik inflamasyon parametrelerindeki zamana bağlı değişimi ve grup/zaman değişimleri Tablo 4.17’de verilmiştir. Sistemik inflamasyonla ilgili belirteçlerin gruplara göre ayrı ayrı zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde, her iki grupta da TNF- $\alpha$  (Şekil 4.5) ve IL-6 değerleri (Şekil 4.6) anlamlı olarak azaldı ( $p < 0,05$ , Tablo 4.17). Grup ve zamanın değişimi birlikte değerlendirildiğinde tedavi sonrası her iki grubun TNF- $\alpha$  ve IL-6 değerlerinin değişimi benzerdi ( $p > 0,05$ , Tablo 4.17).

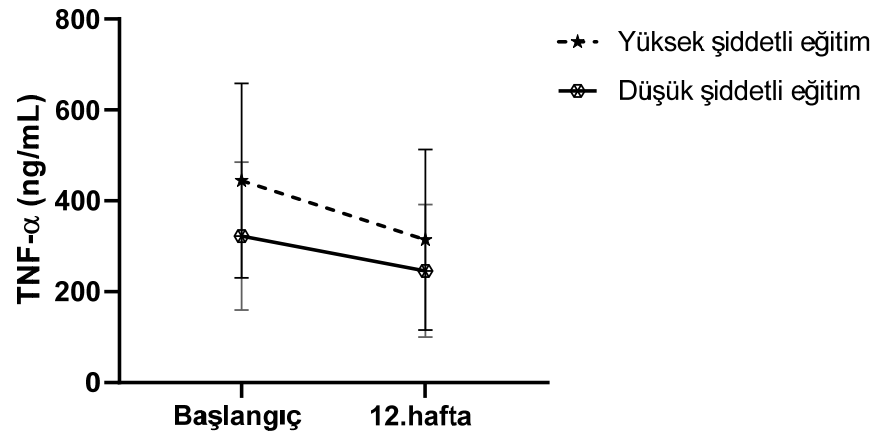
**Tablo 4.17.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası sistemik inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Sistemik inflamasyon belirteçleri	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)						Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)						Tedavi sonrası gruplara göre değişim			Grup / Zaman değişimi						
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		U		p		d		F		p	η <sup>2</sup>
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	p	d	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	p	d	U	p	d	F	p	η <sup>2</sup>		
CRP (ng/mL)	0,46 (1,40)	0,42 (0,85)	0,42 (0,85)	0,46 (0,94)	-0,114	0,910	0,992	0,14 (3,75)	0,46 (0,94)	0,46 (0,94)	-1,570	0,117	0,088	0,204	0,839	0,045	0,050	0,824	0,028			
TNF-α (ng/mL)	356,50 (240,00)	228,00 (145,25)	228,00 (145,25)	234,00 (76,00)	-3,408	0,001*	1,103	293,00 (81,00)	234,00 (76,00)	234,00 (76,00)	-3,408	0,001*	2,246	0,652	0,514	0,052	1,748	0,197	0,147			
IL-6 (ng/mL)	219,00 (167,00)	191,00 (147,25)	191,00 (147,25)	158,00 (73,00)	-2,585	0,010*	0,210	219,00 (87,00)	158,00 (73,00)	158,00 (73,00)	-2,842	0,004*	1,169	1,186	0,236	0,284	0,256	0,616	0,001			
IL-10 (ng/mL)	269,50 (183,25)	302,00 (503,00)	302,00 (503,00)	220,00 (138,00)	-1,914	0,056	0,084	217,00 (73,00)	220,00 (138,00)	220,00 (138,00)	-0,199	0,842	0,026	1,838	0,066	0,222	2,481	0,126	0,047			

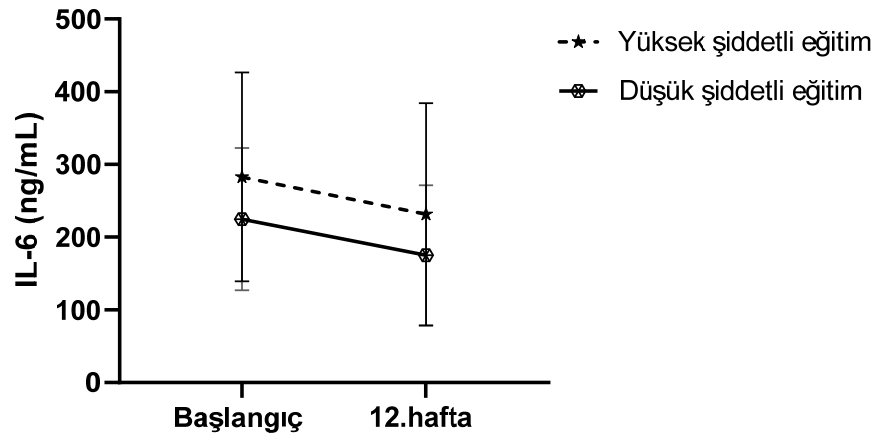
\*p<0,05. U: Mann-Whitney U test değeri, z: Wilcoxon işaretli sıra sayılar değeri, F: Kuade parametrik olmayan ANCOVA test değeri, d: Etki büyüklüğü, η<sup>2</sup>: Kısmi eta-kare, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, CRP: C-reaktif protein, TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa, IL-6: İnterlökin-6, IL-10: İnterlökin-10.



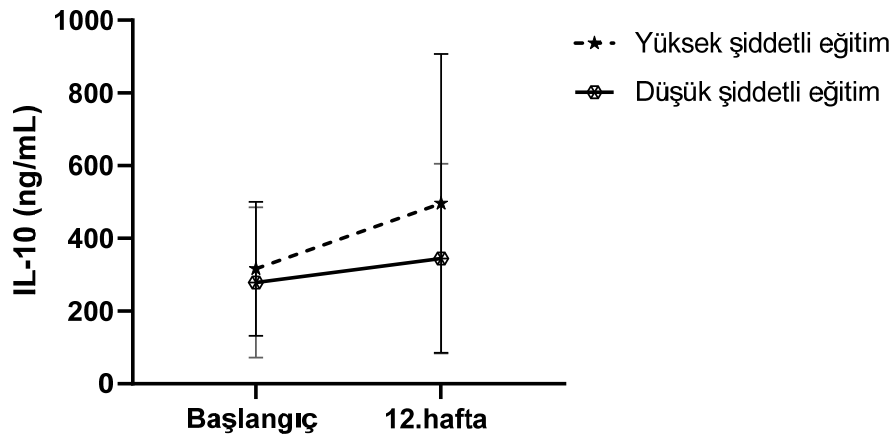
Şekil 4.3. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması,  $p=0,824$



Şekil 4.4. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$  düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması,  $p=0,197$



**Şekil 4.5.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-6 düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması,  $p=0,616$



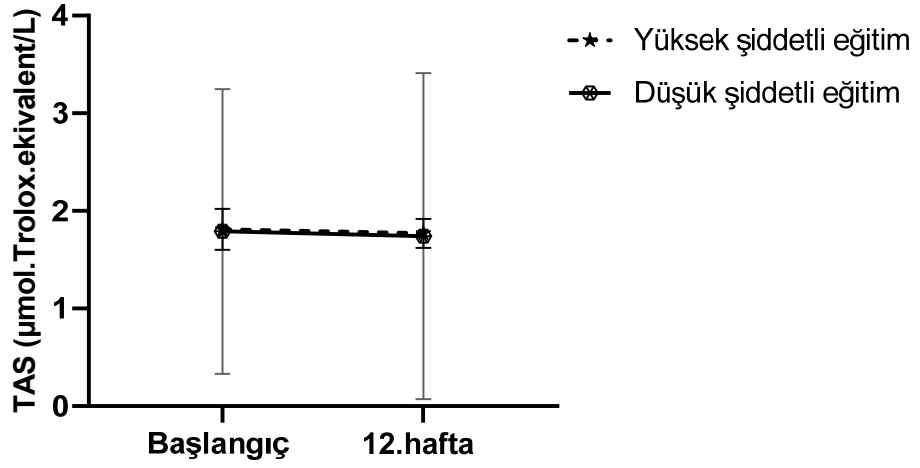
**Şekil 4.6.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-10 düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması,  $p=0,126$

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası oksidatif stres parametrelerindeki zamana bağlı değişimi ve grup/zaman değişimleri Tablo 4.18'de verilmiştir. Oksidatif stres kan parametrelerinin gruplara göre ayrı ayrı zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde, her iki grupta da TOS (Şekil 4.9) ve OSİ değerleri (Şekil 4.10) anlamlı azaldı ( $p<0,05$ , Tablo 4.18). Grup ve zamanın değişimi birlikte değerlendirildiğinde; her iki grubun tedavi sonrası TOS ve OSİ değişimi benzerdi ( $p>0,05$ , Tablo 4.18)

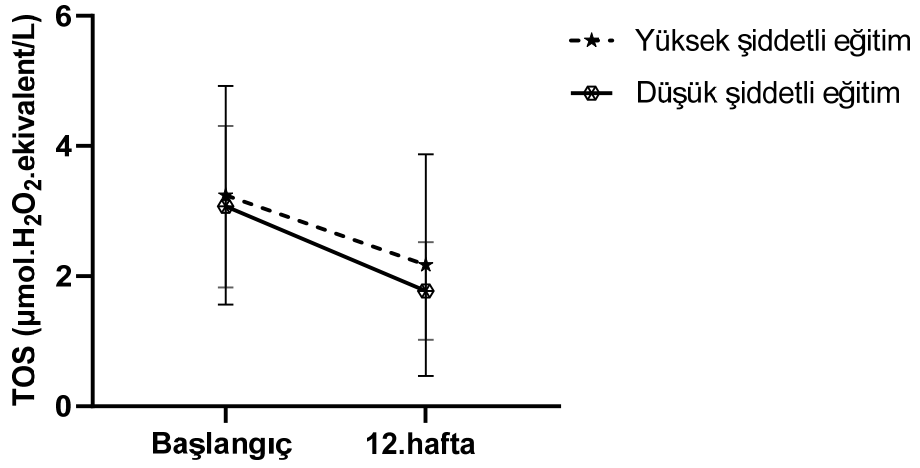
**Tablo 4.18.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

Oksidatif stres belirteçleri	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)				Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)				Tedavi sonrası gruplara göre değişim				Grup / Zaman değişimi				
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		Tedavi sonrası		Tedavi sonrası		F	p	$\eta^2$
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	p	d	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	p	d	U	p	d				
<b>TAS</b>	1,78 (0,28)	1,79 (0,19)	-1,267	0,205	0,053	1,78 (0,25)	1,72 (0,21)	-0,942	0,346	0,218	0,791	0,429	0,349	0,495	0,487	<0,001	
<b>TOS</b>	3,02 (1,91)	1,85 (0,97)	-3,516	<0,001*	1,077	2,69 (1,91)	1,61 (0,59)	-3,408	0,001*	0,633	0,969	0,333	0,299	1,910	0,177	0,018	
<b>OSİ</b>	0,15 (0,11)	0,10 (0,05)	-3,258	0,001*	0,628	0,16 (0,11)	0,09 (0,05)	-3,294	0,001*	0,696	0,494	0,621	0,320	0,435	0,515	0,016	

\*p<0,05. U: Mann-Whitney U test değeri, z: Wilcoxon işaretli sıra sayılar test değeri, F: Kuade parametrik olmayan ANCOVA test değeri, d: Etki büyüklüğü,  $\eta^2$ : Kısmi eta-kare, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, TAS: Total antioksidan seviyesi ( $\mu\text{mol.H}_2\text{O}_2$ .ekivalent/L), TOS: Total oksidan seviyesi ( $\mu\text{mol.H}_2\text{O}_2$ .ekivalent/L), OSİ: Oksidatif stres indeksi.

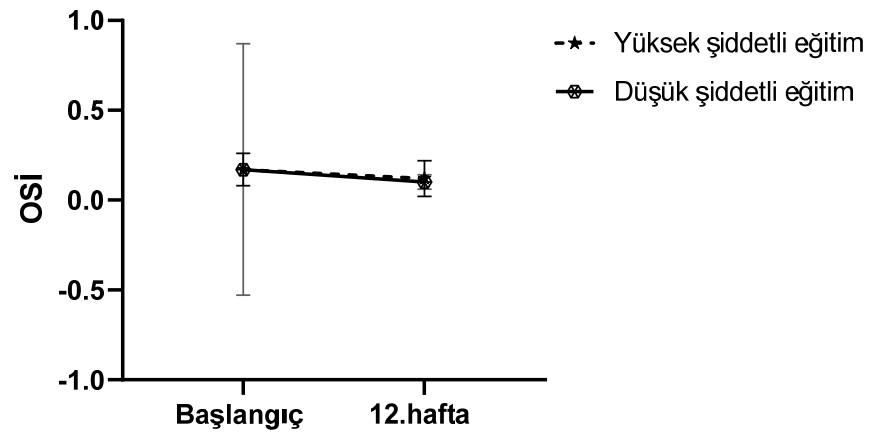


Şekil 4.7. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAS düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması, p=0,487



Şekil 4.8. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası TOS düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması, p=0,177





**Şekil 4.9.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası OSİ düzeylerindeki değişimin karşılaştırılması,  $p=0,515$

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası 6DYT sonuçlarının zamana bağlı değişimi ve grup/zaman değişimleri Tablo 4.20’de verilmiştir. 6DYT yürüme mesafesi ölçümlerinin gruplara göre ayrı ayrı zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde her iki grupta da 6DYT mesafesi anlamlı olarak arttı ( $p<0,05$ , Tablo 4.19, Şekil 4.11). Grup ve zamanın değişimi birlikte değerlendirildiğinde, 6DYT yürüme mesafesinde gruplardaki değişim benzerdi ( $p>0,05$ , Tablo 4.20). Gruplara göre ayrı ayrı zamana bağlı değişim değerlendirildiğinde; yüksek şiddetli eğitim grubunda toparlanma KH ( $p=0,031$ ;  $d=0,278$ ), başlangıç DKB ( $p=0,009$ ;  $d=0,676$ ), bitiş dispne ( $p=0,001$ ;  $d=1,413$ ), bacak yorgunluğu ( $p=0,049$ ;  $d<0,001$ ) ve genel yorgunluk ( $p=0,006$ ;  $d=0,585$ ) düzeyleri, toparlanma bacak yorgunluğu ( $p=0,045$ ;  $d<0,001$ ) ve genel yorgunluk ( $p=0,019$ ;  $d<0,001$ ) düzeyleri anlamlı olarak azalırken, bitiş  $SpO_2$  düzeyi ( $p=0,028$ ;  $d=0,383$ ), 6DYT yürüme mesafesi ( $p=0,001$ ;  $d=0,531$ ) ve 6DYT yürüme mesafesi (%) ( $p=0,001$ ;  $d=0,534$ ) değerleri anlamlı olarak arttı. Düşük şiddetli eğitim grubunda ise bitiş dispne ( $p=0,008$ ;  $d=0,492$ ), bacak yorgunluğu ( $p=0,036$ ;  $d=0,326$ ) ve genel yorgunluk ( $p=0,006$ ;  $d=0,505$ ) düzeyleri ve toparlanma genel yorgunluk ( $p=0,034$ ;  $d<0,001$ ), düzeyi anlamlı azalırken, 6DYT yürüme mesafesi tedavi sonrası anlamlı olarak arttı ( $p=0,030$ ;  $d=0,373$ ). Grup ve zamanın değişimi birlikte değerlendirildiğinde; yüksek şiddetli eğitim grubunda tedavi sonrasında toparlanma  $SpO_2$  (%) düzeyi düşük şiddetli eğitim grubuna göre anlamlı olarak arttı ( $p=0,024$ ;  $\eta^2=0,015$ ).

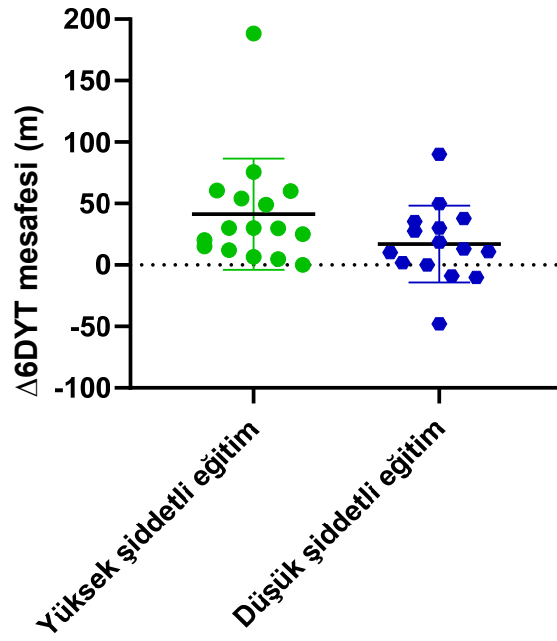
Tablo 4.19. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 6DYT parametrelerinin karşılaştırılması

Altı dakika yürüme testi	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)						Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)						Tedavi sonrası gruplara göre değişim			Grup / Zaman değişimi		
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Zamana bağlı değişim		U	P	d	F	P	η <sup>2</sup>
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	P	d	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	P	d	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	z	P	d	F	P	η <sup>2</sup>
<b>KH (%)</b>	66,46 (16,89)	65,07 (11,95)	-0,724	0,469	0,135	69,68 (20,32)	62,50 (12,60)	-1,477	0,140	0,467	0,580	-0,554	0,580	0,209	0,001	0,975	0,016	
<b>Yürüme mesafesi (m)</b>	648,90 (66,15)	672,60 (73,50)	-3,408	<b>0,001*</b>	0,531	630,00 (78,60)	66,00 (61,20)	-2,166	<b>0,030*</b>	0,373	0,351	0,933	0,351	0,186	1,367	0,252	0,092	
<b>Yürüme mesafesi (%)</b>	103,54 (15,87)	109,35 (15,36)	-3,408	<b>0,001*</b>	0,534	104,04 (16,39)	107,76 (15,35)	-0,229	<b>0,026*</b>	0,808	0,874	0,158	0,874	0,103	1,713	0,201	0,089	
<b>KH (atım/dk)</b>	75,50 (15,00)	69,50 (12,25)	-1,350	0,177	0,467	78,00 (25,00)	76,00 (17,00)	-1,791	0,073	0,109	0,440	-0,772	0,440	0,439	0,482	0,493	0,001	
<b>Test sonrası</b>	112,00 (32,75)	113,50 (20,25)	-0,753	0,452	0,072	126,00 (42,00)	109,00 (30,00)	-1,477	0,140	0,582	0,906	-0,119	0,906	0,176	0,542	0,468	0,015	
<b>Toparlanma</b>	88,00 (30,50)	80,00 (11,00)	-2,160	<b>0,031*</b>	0,278	95,00 (22,00)	86,00 (23,00)	-1,573	0,116	0,424	0,268	-1,108	0,268	1,103	1,234	0,276	0,010	
<b>Test öncesi</b>	120,00 (20,00)	115,00 (10,00)	-1,591	0,112	0,330	130,00 (20,00)	120,00 (10,00)	-0,104	0,917	0,619	0,090	-1,695	0,090	0,50	2,339	0,137	0,021	
<b>Test sonrası</b>	142,50 (20,00)	140,00 (17,50)	-1,061	0,289	0,154	150,00 (20,00)	140,00 (30,00)	-1,222	0,222	0,366	0,377	-0,883	0,377	0,00	0,164	0,689	0,003	
<b>Toparlanma</b>	125,00 (21,25)	120,00 (10,00)	-0,318	0,750	0,268	130,00 (20,00)	130,00 (25,00)	-0,089	0,929	0,00	0,085	-1,725	0,085	0,525	1,934	0,175	<0,001	
<b>Test öncesi</b>	80,00 (16,25)	70,00 (10,00)	-2,618	<b>0,009*</b>	0,676	80,00 (20,00)	80,00 (10,00)	-1,249	0,212	0,00	0,267	-1,109	0,267	1,00	2,007	0,167	0,062	
<b>Test sonrası</b>	82,50 (13,75)	82,50 (15,25)	-0,371	0,711	0,00	90,00 (25,00)	90,00 (20,00)	-0,423	0,673	0,00	0,081	-1,743	0,081	0,422	2,981	0,095	0,001	
<b>Toparlanma</b>	80,00 (1,50)	75,00 (15,00)	-1,524	0,127	0,33	80,00 (20,00)	80,00 (15,00)	-0,626	0,531	0,00	0,170	-1,373	0,170	0,333	1,740	0,197	0,007	
<b>Test öncesi</b>	98,00 (0,75)	98,00 (1,50)	0,000	1,000	0,000	98,00 (2,00)	98,00 (2,00)	-1,406	0,160	0,00	0,867	0,168	0,867	0,000	0,566	0,458	0,044	
<b>Test sonrası</b>	97,00 (2,00)	98,00 (1,75)	-2,204	<b>0,028*</b>	0,383	98,00 (2,00)	98,00 (2,00)	-0,577	0,564	0,000	0,477	0,711	0,477	0,00	0,697	0,411	0,064	
<b>Toparlanma</b>	98,00 (0,75)	99,00 (1,00)	-0,953	0,340	1,077	98,00 (1,00)	98,00 (1,00)	-0,071	0,943	0,00	0,086	1,718	0,086	1,00	5,650	<b>0,024*</b>	0,015	

**Tablo 4.19. (Devam) Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 6DYT parametrelerinin karşılaştırılması**

Altı dakika yürütme testi	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)						Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)						Tedavi sonrası gruplara göre değişim			Grup / Zaman değişimi		
	Tedavi öncesi		Zamana bağlı değişim		Tedavi sonrası		Tedavi öncesi		Zamana bağlı değişim		Tedavi sonrası		U	P	d	F	η <sup>2</sup>	
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Z	P	d	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Z	P	d	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)						
Genel yorgunluk (mBorg)	Test öncesi	0,00 (0,75)	0,00 (0,00)	-1,841	0,066	0,00	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,317	0,00	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-1,033	0,300	0,00	2,318	0,139	0,091
	Test sonrası	5,00 (5,25)	2,00 (4,50)	-2,769	<b>0,006*</b>	0,585	5,00 (5,00)	3,00 (5,00)	<b>0,006*</b>	0,505	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-0,444	0,657	0,574	0,447	0,509	0,01
	Toparlanma	0,00 (2,00)	0,00 (0,00)	-2,342	<b>0,019*</b>	0,00	0,00 (2,00)	0,00 (0,00)	<b>0,034*</b>	0,00	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-0,619	0,536	0,00	1,112	0,300	0,063
Dispne (mBorg)	Test öncesi	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-1,000	0,317	0,00	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	1,000	0,000	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,968	0,333	0,00			
	Test sonrası	2,00 (1,75)	0,50 (1,00)	-3,242	<b>0,001*</b>	1,413	2,00 (3,00)	1,00 (2,00)	<b>0,008*</b>	0,492	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-0,904	0,366	0,316	1,878	0,181	0,033
	Toparlanma	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,000	1,000	0,000	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	1,000	0,000	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,000	1,000	0,000	15,617	<b>&lt;0,001*</b>	0,087
Bacak yorgunluğu (mBorg)	Test öncesi	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-1,342	0,180	0,00	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,317	0,00	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-1,033	0,302	0,00	0,933	0,342	0,083
	Test sonrası	4,50 (7,50)	4,50 (3,00)	-1,968	0,049	0,00	5,00 (8,00)	2,00 (5,00)	<b>0,036*</b>	0,326	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,962	0,336	0,606	0,691	0,413	<0,001
	Toparlanma	0,00 (2,75)	0,00 (0,00)	-2,003	0,045*	0,00	0,00 (2,00)	0,00 (0,00)	0,197	0,00	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,216	0,829	0,00	0,127	0,724	0,050

\*p<0,05.U: Mann-Whitney U testi değeri, z: Wilcoxon işaretli sıra sayılar testi değeri, F: Quade parametrik olmayan ANCOVA testi değeri, d: Etki büyüklüğü, η<sup>2</sup>: Kısmi eta-kare, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık  
6DYT: 6 dakika yürütme testi, KH: Kalp hızı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, KH<sub>maks</sub>(%): Ulaşılan maksimal kalp hızı yüzdesi, SpO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu.



**Şekil 4.10.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi sonrası 6DWT yürüme mesafesi fark değerlerinin karşılaştırılması,  $p=0,201$

Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının PUKİ, EUS ve YŞA anket puanlarının zamana bağlı değişimi ve grup/zaman değişimleri Tablo 4.20 ve Tablo 4.21’de verilmiştir. PUKİ, EUS ve YŞA ölçümlerinin tedavi sonrası gruplara göre ayrı ayrı zamana bağlı değişim değerlendirildiğinde; her iki grupta da EUS, YŞA, PUKİ-uyku kalitesi, uyku bozukluğu, gündüz fonksiyonları ve toplam PUKİ puanı anlamlı olarak azaldı ( $p<0,05$ , Tablo 4.20). PUKİ-uyku latansı, uyku süresi ve uyku etkinliği puanları ise sadece yüksek şiddetli eğitim grubunda zamanla azaldı ( $p<0,05$ , Tablo 4.20). Her iki grubun PUKİ, EUS ve YŞA puanlarının grup ve zamana göre birlikte değişimi benzerdi ( $p>0,05$ , Tablo 4.20). PUKİ toplam puanına göre yapılan sınıflandırmaya göre tedavi sonrası yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında uyku kalitesi iyi olanların oranları anlamlı olarak arttı ( $p<0,05$ , Tablo 4.21).

**Tablo 4.20.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve sonrası gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti ve uyku kalitesi düzeylerinin karşılaştırılması

Anket puanları	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)						Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)						Grup / Zaman değişimi					
	Tedavi öncesi (CAA)		Tedavi sonrası (CAA)		Zamana bağlı değişim		Tedavi öncesi (CAA)		Tedavi sonrası (CAA)		Zamana bağlı değişim		Tedavi sonrası gruplara göre değişim		F	p	η <sup>2</sup>	
	Ortanca	Ortanca	P	d	z	P	d	Ortanca	Ortanca	z	p	d	U	p				d
EUS skoru (0-24)	12,50 (13,75)	1,50 (4,75)	-3,468 <b>0,001*</b>	0,930	-2,807	<b>0,005*</b>	0,657	8,00 (15,00)	0,00 (5,00)	-2,807	<b>0,005*</b>	0,657	0,494	0,622	0,307	0,080	0,780	0,099
YŞA skoru (1-7)	4,65 (2,28)	1,25 (1,60)	-3,236 <b>0,001*</b>	1,695	-2,981	<b>0,003*</b>	0,873	4,25 (4,25)	1,50 (2,38)	-2,981	<b>0,003*</b>	0,873	-0,887	0,375	0,123	1,919	0,177	0,028
PUKİ- subjektif uyku kalitesi (0-3)	2,00 (2,00)	0,50 (1,00)	-3,520 <b>&lt;0,001*</b>	1,136	-2,850	<b>0,004*</b>	1,571	3,00 (2,00)	0,00 (1,00)	-2,850	<b>0,004*</b>	1,571	0,262	0,763	0,500	0,936	0,341	0,013
PUKİ- uyku latansı (0-3)	0,00 (2,00)	0,00 (0,00)	-2,220 <b>0,026*</b>	0,00	-1,633	0,102	0,00	0,00 (3,00)	0,00 (1,00)	-1,633	0,102	0,00	-1,036	0,300	0,00	1,674	0,206	0,018
PUKİ- uyku süresi (0-3)	0,50 (2,50)	0,00 (0,75)	-1,983 <b>0,047*</b>	0,22	-0,962	0,336	0,00	0,00 (1,00)	0,00 (1,00)	-0,962	0,336	0,00	-0,155	0,877	0,00	0,148	0,703	0,028
PUKİ- uyku etkinliği (0-3)	0,00 (1,75)	0,00 (0,75)	-2,060 <b>0,039*</b>	0,00	-1,725	0,084	0,00	0,00 (2,00)	0,00 (1,00)	-1,725	0,084	0,00	-0,207	0,836	0,00	0,038	0,847	0,002
PUKİ- uyku bozukluğu puanı (0-3)	2,50 (1,75)	0,00 (1,00)	-3,345 <b>0,001*</b>	1,667	-3,111	<b>0,002*</b>	1,766	3,00 (1,00)	1,00 (1,00)	-3,111	<b>0,002*</b>	1,766	-0,637	0,524	1,00	0,167	0,686	<0,001
PUKİ-gündüz işlev bozukluğu (0-3)	2,50 (2,50)	0,00 (0,00)	-3,134 <b>0,002*</b>	1,000	-2,842	<b>0,004*</b>	1,013	2,00 (2,00)	0,00 (1,00)	-2,842	<b>0,004*</b>	1,013	-0,948	0,343	0,000	1,046	0,315	0,020
PUKİ-toplam puanı (0-21)	8,50 (8,75)	1,00 (4,00)	-3,521 <b>&lt;0,001</b>	1,046	-3,064	<b>0,002*</b>	0,923	9,00 (7,00)	2,00 (5,00)	-3,064	<b>0,002*</b>	0,923	-0,895	0,371	0,221	0,939	0,341	0,010

\*p<0,05. U: Mann-Whitney U testi değeri, z: Wilcoxon işaretli sıra sayılar değeri, F: Quade parametrik olmayan ANCOVA testi değeri, d: Etki büyüklüğü, η<sup>2</sup>: Kısmi eta-kare, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, YŞA: Yorgunluk Şiddet Skalası, EUS: Epworth Uykululuk Skalası.

\*p<0,05. U: Mann-Whitney U testi değeri, z: Wilcoxon işaretli sıra sayılar değeri, F: Quade parametrik olmayan ANCOVA testi değeri, d: Etki büyüklüğü, η<sup>2</sup>: Kısmi eta-kare, ÇAA: Çeyrekler arası açıklık, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, YŞA: Yorgunluk Şiddet Skalası, EUS: Epworth Uykululuk Skalası.

**Tablo 4.21.** Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası uyku kalitesi sınıflamasındaki değişimin karşılaştırılması

Uyku Kalitesi Sınıflaması	Yüksek şiddetli eğitim grubu (n=16)					Düşük şiddetli eğitim grubu (n=15)				
	Ortanca (ÇAA)		Zamana bağlı değişim			Ortanca (ÇAA)		Zamana bağlı değişim		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	$\chi^2$ &	p	d	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	$\chi^2$ &	p	d
Uyku kalitesi iyi n (%)	5 (31,30)	14 (87,50)				3 (20,00)	10 (66,70)			
Uyku kalitesi kötü n (%)	11 (68,80)	2 (12,50)	-3,000	<b>0,003*</b>	3,702	12 (80,00)	5 (33,30)	-2,333	<b>0,020*</b>	3,702

\*p<0,05. <sup>θ</sup> Süreklilik düzeltmeli ki-kare testi değeri, PUKİ: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı; orta şiddetli OUAS'lı erkek hastalarda yüksek ve düşük şiddetli EKKE'nin hastalık şiddeti, uyku evreleri, hastalıkla ilişkili semptomlar, solunum kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri, gündüz uykululuk hali, uyku kalitesi ve yorgunluk şiddeti üzerindeki etkilerini incelemek ve karşılaştırmaktır. Çalışmamız sonucuna göre; orta şiddetli OUAS hastalara EKKE, MEP'in % 30 ve % 60'ı iş yüklerinde 12 hafta uygulandığında oksidatif stresi, sistemik inflamasyonu, oksijen desaturasyon indeksini, uyku kalitesini, yorgunluk şiddetini ve gündüz uykululuğu benzer oranlarda azalttığı, solunum kas kuvveti ve fonksiyonel egzersiz kapasitesini benzer oranda arttırdığı bulundu. Bununla birlikte yüksek şiddetli EKKE eğitimi, hastalık şiddetini, hastalıkla ilişkili semptomları ve desature kalma süresini azaltmakta düşük şiddetli EKKE 'ne göre daha etkiliydi. Yüksek şiddetli EKKE, orta OUAS'lu hastalarda, hastalık şiddeti, uykudaki solunum olayları ve ilişkili semptomları azaltmanın yanısıra, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon düzeylerini düşürdü ve fonksiyonel kapasite ve uyku kalitesini iyileştirdi. Ekspiratuar kas kuvvet eğitimi orta şiddetli OUAS hastalarında hastalık şiddeti, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon düzeylerini azaltabilme potansiyeli olan bir rehabilitasyon yaklaşımıdır. Orta şiddetli OUAS'lı hastalarda yüksek şiddetli EKKE eğitimi, hastalık şiddeti ve hastalıkla ilişkili semptomları azaltmakta düşük şiddetli EKKE eğitiminden daha etkilidir. Bu çalışma orta şiddetli OUAS tanılı hastalarda ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin oksidatif stres ve sistemik inflamasyon üzerine etkisini inceleyen ve farklı iş yüklerindeki ekspiratuar kas kuvvet eğitimi protokollerinin etkisini karşılaştıran ilk çalışmadır.

### 5.1 OUAS'lı Hastaların Eğitim Öncesi Fiziksel ve Klinik Özellikleri

Obezite, OUAS'nun en önemli risk faktörüdür (39, 47). OUAS prevalansının obezitesi olan erkeklerde daha yüksek olduğu ve yüksek VKİ ile OUAS prevalansını artırdığı bilinmektedir (148). Visseral yağlanma, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkilidir (149, 150). OUAS'lu hastalarda VKİ'inde % 10'luk kilo artışının AHİ'de % 32'lik bir artışı öngördüğünü bildirirken, aksine % 10'luk bir kilo kaybı, AHİ'de % 26'lık bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (151). Bizim çalışmamıza katılan hastaların VKİ ortalaması 30kg/m<sup>2</sup> nin üzerinde olup, obez kategorisindedir.

Sigara kullanım miktarı ve süresinin artması OUAS riskini artırmaktadır (51). Orta-ağır OUAS hastalarda sigara içme oranının daha yüksek olduğu rapor edilmektedir. Sigara uvula mukozasında kalınlaşma ve orofarengeal alandaki kaslarda nörodejeneratif bozulmalara neden olmaktadır (52). Erkeklerde sigara içmek aynı zamanda sistemik inflamasyon belirteçlerinin artışına da neden olmaktadır (152). Çalışmamızda yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının tedavi öncesi sigara tüketim oranları benzerken, yüksek şiddetli eğitim grubundaki hastaların % 56,3'u aktif içici ve düşük şiddetli eğitim grubundaki hastaların ise % 26,7'si aktif içiciydi ve % 20'si ise sigarayı bırakmıştı. Bu bulgular literatürü destekler şeklinde OUAS'lı hastaların sigara kullanım oranları ve maruziyetlerinin yüksek olduğunu göstermektedir.

OUAS, uyku sırasında aralıklı hipoksemi ve arousallarla sonuçlanan, tekrarlayan üst hava yolu kollapsı döngüleri ile karakterizedir. OUAS'unda hipoksi ve reoksijenasyon döngüleri oksidatif stresin ve sistemik inflamasyonun oluşmasına neden olur (10, 72, 153). Gece yaşanan uyku bölünmeleri sempatik aktiviteyi artırmakta, insülin duyarlılığını ve glukoz etkinliğini azaltmakta, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, yüksek kan basıncı ve glukoz intoleransı meydana gelmektedir (10, 153). Buna bağlı olarak, OUAS hastalarında HT ve DM başta olmak üzere bir çok morbidite ve mortalite riskini artıran kardiyovasküler hastalık ortaya çıkmaktadır. OUAS ile HT, DM, inme, KKY, KAH ve atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıkların ilişkisine dair literatürde yeterince kanıt mevcuttur (4, 153). Kardiyovasküler hastalıkların varlığı tek başına OUAS için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (34). OUAS ve HT, obezite gibi ortak risk faktörlerine sahiptir, ancak OUAS varlığının, yaygın prehipertansiyon ve HT için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. OUAS ve HT arasında bir doz-yanıt ilişkisi vardır. OUAS şiddetinin artması HT riskini artırıyor gibi görünmektedir (153). Aynı zamanda yeterli düzeyde egzersiz yapan OUAS hastalarının anlamlı olarak daha düşük SKB ve DKB olduğu ve inflamasyon belirteci olan CRP düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (154). OUAS'ın insülin direncini artırabileceği ve glukoz toleransını bozabileceğine dair mekanizmalar belirsizdir. Hem hayvan hem de insan çalışmaları, aralıklı hipoksinin sonucu olarak insülin direncinin geliştiği belirtilmiştir. Genellikle diğer ilgili faktörler (aktivite düzeyi, egzersiz, diyet, sosyoekonomik durum, sağlık hizmetlerine erişim ve tıbbi tedaviye uyum) genellikle göz ardı edilmektedir (153). OUAS'lı bireyler arasında



DM prevalansı % 15-30 olarak tahmin edilmektedir ve şiddetli OUAS'lı hastalarda prevalans daha yüksektir (154). OUAS, soluk alma çabaları sırasında negatif intratorasik basınç oluşumu, aralıklı hipoksi ve sempatik aktivitede dalgalanmalar gibi akut mekanizmalara bağlı aritmilere yol açabilmektedir. Ek olarak, OUAS kalbin yeniden şekillenmesine yol açabilmekte ve aritmi duyarlılığını artırabilmektedir (155). Ortalama AHİ değeri  $35,0 \pm 12,8$  olay/saat olan bir grupta, komorbidite olarak hastaların % 91'inde HT ve % 65 oranında DM belirtilmiştir (156). Bizim çalışmamızda yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarındaki HT (sırasıyla % 12,5-% 20), DM (sırasıyla % 6,3-% 6,7), aritmi (sırasıyla % 6,3-% 0,0) oranları benzerdi. OUAS'lı hastalarda oksidatif stres ve komorbid hastalıkların prevalansı hastalık şiddetiyle yakından ilişkilidir (8, 157). Bizim çalışmamızın popülasyonunu orta şiddetli OUAS hastalar oluşturduğu için komorbid hastalık oranlarının göreceli olarak düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza katılan bireylerin yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, VKİ, sigara kullanım durumu, çalışma durumu, hastalık şiddeti ve komorbid hastalıkların oranı iki grupta benzerdi. Bu durum çalışma popülasyonunun benzer özelliklere sahip olduğunu ve grupların karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

## 5.2. Solunum Kas Kuvveti

OUAS'lı hastalarda göğüs ve karın bölgesindeki yağ dokusu hacmindeki artma, diyafragma fonksiyonunu bozmaktadır ve göğüs boşluğu kompliyansını ve akciğer hacimlerini azaltarak inspiratuar kas yükünün artmasına neden olmaktadır (156, 158). OUAS'lı hastalarda üst solunum yolu obstrüksiyonu, solunum kas aktivitesini ve akciğer hacimlerini azaltan anormal kısmi oksijen ve karbondioksit basıncı ile ilişkilidir. Bu faktörler de gece boyunca meydana gelen apne-hipopne epizodlarının artmasına yol açar (159). Otuz bir orta şiddetli-şiddetli OUAS'lı yetişkin hastada yapılan bir çalışmada; ortalama VKİ değeri  $31,2 \pm 5,0$   $\text{kg/m}^2$  olan hastaların MİP ve MEP değerleri solunum fonksiyonları ile beraber normal değerlerin altında bulunmuştur (156). Ortalama AHİ değeri  $45,8 \pm 5,0$  olay/saat yirmi hastada global ekspiratuar, inspiratuar ve diyafragma kuvveti normalken, sağlıklı kontrollere göre tüm kontrollerin nöromusküler aktivasyonları sağlıklılara göre artmıştır. Özellikle üst hava yolu obstrüksiyonu olan obez OUAS'lı hastalarda uyku başlangıcıyla beraber

diyafragma aktivitesinde belirgin artış mevcuttur (158). OUAS tanılı hastalarda beklenen değerlerin yüzdesi olarak ifade edilen ekspiratuar kas kuvveti kontrollere göre belirgin düşük bulunmuştur ve MİP ve MEP değerlerinin AHİ ile belirlenen hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (160). Ertürk ve ark. % 29,3'ü orta şiddetli OUAS'lı hastalardan oluşan çalışmalarında grupların inspiratuar kas kuvvetinin % 60'ının ekspiratuar kas zayıflığı olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde her iki grupta inspiratuar kas kuvveti korunurken, ekspiratuar kas kuvveti beklenenin % 80'nin altındaydı. Bu durumun inspiratuar kasların artan kontraktıl taleplere ve iş yükleri nedeniyle ekspiratuar kaslara göre daha dirençli çalışmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Anatomik olarak obstrüktif uykuda solunum bozukluğuna eğilimli kişilerde üst hava yolu açıklığının sürdürülmesinde yer alan çok sayıda kas grubu vardır. Orofarenks en çok kollabe olmaya meyilli alandır. Bu alandaki konstriktör ve dilatör kasların bir uyum içinde çalışması gerekmektedir (43). OUAS'lı hastalarda bu uyum bozulurken faringeal dilatör kasların tonusu azalmıştır. Genioglossus kası en büyük ve en güçlü üst solunum yolu dilatörüdür; bununla birlikte, tek başına kas aktivasyonları faringeal alanın kollabe olabilirliğini azaltmak için yetersiz kalmaktadır (43). Bu disfonksiyon uyku sırasında hava yollarının obstrüksiyonuna neden olmaktadır. Üst hava yolları; solunumla birlikte yutma, çiğneme, fonasyon gibi aktivitelerin de gerçekleştiği bir alandır (31). Yapılan bir araştırmaya göre; OUAS'lı hastalarda farengeal disfonksiyon solunumun yanı sıra yutma ve çiğneme fonksiyonlarının bozulmasına da neden olmaktadır (42). OUAS tanılı hastalarda farengeal ve suprahyoid kasların erken yorulması ve düşük hiyoid pozisyonu bu fonksiyonların bozulmasına sebep olmaktadır (42). Bu nedenle OUAS'lı hastalarda fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarında en çok suprahyoid ve farengeal kaslara odaklı terapiler kullanılmaktadır. Solunum kas eğitimi, kas kitlesi veya kuvvetindeki artıştan bağımsız olarak farengeal kasların tonusunu ve nöromusküler kontrolünü artırabilmektedir. Solunum kas eğitimi ile farengeal dilatör kas tonusunda sağlanan artış, uyku sırasında üst solunum yolunun çökme eğilimini azaltabilmektedir (17). Zorlu ekspirasyon sırasında alt hava yollarındaki kaslarla birlikte üst hava yollarındaki bazı kaslar da aktive olmaktadır (96). EKKE'nin üst hava yolunda bulunan yutma ile ilgili olan suprahyoid kaslar (Geniohyoid, mylohyoid, ve anterior digastric kaslar) üzerinde terapatik etkisi vardır

(96). KOAH hastalarında EKKE uygulanan randomize kontrollü çalışmalarda, bu eğitimin çığneme fonksiyonlarını geliştirdiği ve ekspiratuar kas kuvvetini artırdığı gösterilmiştir (136, 137). Wheeler ve ark. ekspiratuar kas kuvvetlendirme cihazı kullanılarak eğitilen grupta submental kaslardaki nöromusküler aktivasyon paterninin arttığını bildirmiştir (19). Nöromusküler aktivasyon paterninin uzaması özellikle submental kas grubunda üst hava yolu disfonksiyonundaki iyileşmeyi tetiklemiştir (18, 19). Daha önce yaptığımız bir çalışmada NIMV kullanan ağır OUAS hastalarda düşük ve yüksek şiddetli EKKE'nin inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetini anlamlı olarak artırdığını göstermiştik (18). Kuo ve ark., orta ve hafif OUAS'lı hastaların 5 haftalık ekspiratuar kas kuvvet eğitimi sonrasında uyku apnesi şiddetinde azalma olduğunu, ekspiratuar kas kuvvetinin belirgin olarak arttığını ve ekspiratuar kas kuvveti ile AHİ arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirmişlerdir (20). Daha önce OUAS'lı hastalarda yaptığımız çalışmada da inspiratuar kas kuvvet eğitimi ile hem MİP hem MEP değerlerinde anlamlı gelişme elde ettik (15). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yüksek şiddetli ve düşük şiddetli EKKE eğitimi alan OUAS tanılı hastalarda inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvveti arttı. Yapılan bir çalışmada ekspiratuar kas kuvvet artışı, inspiratuar kas kuvvet artışını da tetiklediği öne sürülmüştür (161). Inspiratuar kas kuvvetindeki bu artış iki mekanizmayla açıklanabilir. Birincisi zorlu ekspirasyon öncesi yapılan derin inspirasyon ikincisi ise kuvvet yayılımı prensibine bağlı olarak ekspiratuar kas kuvvet artışının inspiratuar kas kuvvet artışını tetiklemesidir (161). Yüksek ve düşük şiddette uygulanan EKKE'nin inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvveti üzerindeki iyileştirici etkisi benzerdi. Bu yönüyle literatürde EKKE'nin hem inspiratuar hem ekspiratuar kas kuvvetini geliştirdiğini gösteren kanıtlarla uyumludur (18, 161).

### **5.3. Uykuda Solunum İle İlgili Fizyolojik Değişiklikler ve Uyku Evreleri**

OUAS, uyku ile ilişkili üst solunum yolu disfonksiyonu ve uyku sırasında tekrarlayan hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir (2). Üst hava yolu kas gruplarının gücünün artırılması, uyku sırasında hava yolu kollapsını önlemektedir (15, 20, 114). Solunum kas kuvvetindeki iyileşme ile gece tekrarlı oluşan apne ve hipopnelerin oluşması önlenabilmektedir. Bu da AHİ ile belirlenen hastalık şiddeti ve hastalıkla ilişkili semptomların azalmasını sağlamaktadır (15, 20, 127). EKKE ile

submental kas gruplarının özellikle suprahiyoid ve genioglossus kaslarının nöromusküler aktivasyon paternlerinin süresi uzamakta (19) ve kasların morfolojik yapısı değişmektedir (162). Sağlıklı bireylerde, farklı iş yüklerinde (%10-50) EKKE'nin manyetik rezonans görüntüleme ile orofarengeal alanı inceleyen bir çalışmada, orofarengeal alanın yüksek iş yüklerinde daha fazla arttığı bulunmuştur (162). EKKE ile ÜSY kas aktivasyonundaki bu artış OUAS hastalarda apne/hipopne olaylarının azalmasına katkı sağlamaktadır. Ertürk ve ark.'nın ağır OUAS tanılı hastalarında yaptıkları çalışmada, yüksek şiddetli EKKE ile AHİ'nin % 34,57, düşük şiddetli EKKE ile % 20,20 oranında bir azalma olduğu gösterilmiştir (18). Kuo ve ark., beş haftalık yüksek şiddetli EKKE ile orta-hafif OUAS'lı hastalarda AHİ indeksinde % 40'luk azalma kaydetmişler. Aynı çalışmada orta OUAS hastalarda yapılan alt analizlerde MEP'in % 75'indeki iş yükünde EKKE ile AHİ'de %26 oranında bir azalma sağlanmıştır (20). Orta şiddetli OUAS hastalarda orofarengeal egzersizlerin etkisini inceleyen bir çalışmada ise AHİ'de % 39 oranında bir azalma sağlanmıştır (127). Bizim çalışmamızda 12 haftalık yüksek iş yükünde (MEP'in % 60'ı) EKKE eğitimi ile AHİ'de % 53,94 oranında anlamlı bir azalma görülürken, düşük iş yükünde uygulanan EKKE grubunda (MEP'in % 30'u) sadece % 27'lik bir azalma sağlandı. Düşük şiddetli eğitim grubundaki AHİ'nin azalma yüzdesi Kuo ve ark.'nın orta şiddetli OUAS'lı hastalarda yaptıkları çalışmadaki % 26'lık iyileşmeyle benzer olmasına rağmen (20), bizim çalışmamızda bu değer istatistik olarak anlamlı olmadığı saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da AHİ'deki bu % 27'lik azalma klinik olarak anlamlıdır. Çalışmamızda yüksek şiddetli eğitim grubundaki hastalık şiddetindeki iyileşme oranı, düşük şiddetli eğitim grubundan daha yüksekti. Bu oran literatürdeki OUAS'lı hastalarda uygulanan sınırlı sayıdaki çalışmalarda elde edilen gelişmelerden daha yüksektir (18, 20, 127). Buna göre, orta şiddetli OUAS hastalarında 12 hafta boyunca 7 gün/hafta, MEP'in % 60'ı iş yükünde uygulanan EKKE'nin, %30 iş yükünde uygulanan EKKE'ne göre hastalık şiddetini iyileştirmede daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda AHİ'nin azalması, hastalık şiddet sınıflamasının da değişmesine neden oldu. Yüksek şiddetli eğitim grubunda çalışmaya katılan 16 hastanın 6'sı orta OUAS, 9'u hafif OUAS ve 1'i normal uyku tanısıyla tedaviyi sonlandırmıştır. Düşük şiddetli eğitim grubunda ise 15 hastanın 4'ü ağır, 7'si orta ve 4'ü hafif OUAS tanısı

ile tedaviyi sonlandırdı. Düşük şiddetli eğitim grubunda dört hastanın orta OUAS sınıflamasından ağır OUAS sınıflamasına geçmesi, düşük şiddetli EKKE eğitiminin hastalık şiddet sınıflamasını değiştirmek için bazen yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Yüksek şiddetli EKKE gruplarının hastalık şiddetine etkisinin OUAS gruplarına yansması, düşük şiddetli eğitim grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı. Bizim çalışmamızla benzer olarak ağır OUAS'larda yaptığımız bir çalışmada, yüksek EKKE'nin iyileştirici etkisinin hastalık şiddetindeki gruplara yansmasının düşük şiddetli EKKE'ye oranla daha yüksek olduğunu göstermiştik (18). Kuo ve ark.'nın çalışmasında da EKKE'nin, hastalık şiddet sınıflamasını ortadan hafife, hafif gruptan normal uyku sınıflamasına doğru bir azalmayı kolaylaştırdığı belirtilmiştir (20).

OUAS hastalarda üst solunum yolu kas kuvvet eğitimi sonucu polisomnografik uyku parametrelerini inceleyen birkaç çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri Guimaraes ve ark.'nın yaptıkları orofarengeal egzersizlerin etkisini inceleyen çalışmadır. Orofarengeal egzersizlerin içinde ekspirasyonu destekleyen harf fonasyonu ve balon şişirme gibi egzersizler mevcuttur (127). Guimaraes ve ark. orofarengeal egzersizlerinin bütün etkilerinin REM ve NREM uykuda ortaya çıktığını, istatistiksel anlamlılığa REM uykusunda ulaşıldığını fakat NREM uykusunda ulaşamadığını gözlemlemiştir. Örneklem sayısının az olması nedeniyle NREM uykusunda istatistiksel gelişme meydana gelmediğini ileri sürmüşlerdir (127). Orofarengeal egzersizler ve inspiratuar kuvvet eğitiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise; polisomnografik incelemede uyku parametrelerinde anlamlı bir iyileşme gösterilmemiştir (15). Ağır OUAS tanılı hastalarda EKKE'nin etkisini araştırıldığı önceki çalışmamızda yüksek şiddetli EKKE grubunda NREM AHİ, sırtüstü AHİ, sırtüstü olmayan AHİ, Aİ ve desature kalma süresinde istatistik olarak anlamlı olarak azalma ve uyku etkinliğinde anlamlı artış meydana gelirken, düşük şiddetli EKKE grubunda ise NREM AHİ, Hİ ve desature kalma süresinde azalma ve uyku etkinliğinde iyileşme kaydedilmişti (18). Orta-hafif şiddetli OUAS tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada, inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetindeki artış uykuda ortaya çıkan apne ve hipopnelerin azalmasına katkı sağladığı belirtilmiştir (20). Çalışmamız, orta şiddetli OUAS hastalarda EKKE'nin polisomnografik parametreler ve uyku evrelerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yüksek şiddetli eğitim grubunda NREMAHİ, Hİ, Aİ, sırtüstü

AHİ, sırtüstü olmayan AHİ, düşük şiddetli eğitim grubuna göre anlamlı olarak daha belirgin azalmıştır. Ağır OUAS'lı hastalarda yaptığımız çalışmanın aksine, orta şiddetli OUAS'lı hastalarda yaptığımız bu çalışmada düşük şiddetli EKKE eğitimi alan grupta apne-hipopne oranlarından hiçbirinde istatistiksel anlamlı azalmalar olmadı. Bu sonuç orta şiddetli OUAS tanılı hastalarda yüksek şiddetli EKKE'nin uyku pozisyonuyla ilişkili apne/hipopne olaylarını azalttığını göstermektedir. Yüksek şiddetli eğitim grubunda tedavi sonrası NREM AHİ, düşük şiddetli gruba göre daha azdı, tedavi sonrası REM AHİ ise düşük şiddetli eğitim grubuyla benzerdir. OUAS hastalarında EKKE eğitimi solunum kas kuvvetindeki artışla paralel olarak üst hava yolunun kollabe olma eğilimini azaltmıştır (20). EKKE eğitimi ile üst havayolu dilatatör kas tonusu ve kuvvetindeki artış ile solunum kas kuvvetindeki artışın, gece yaşanan apne hipopne olaylarını önlediğini düşünmekteyiz.

OUAS'lı hastalarda, apneye yanıt olarak gelişen oksijen desaturasyonu ve ardından hiperventilasyon sırasında oksijen saturasyonunun yeniden yükselmesi ile arteriyel oksijen saturasyonunda döngüsel değişiklikler gözlenmektedir (163). Bu fenomene hipoksi/reoksijenasyon adı verilir ve iskemi/reperfüzyon hasarının sekellerinde olduğu gibi aşırı serbest oksijen radikallerinin indüksiyonu yoluyla oksidatif dengeyi değiştirebilmektedir. Bu, OSAS ile ilişkili komplikasyonların gelişmesinin ana nedenlerinden biridir. Saat başına ortalama desaturasyon atak sayısı PSG kullanılarak ölçülebilmekte ve ODİ olarak adlandırılmaktadır. ODİ, OUAS'ın tanısında ve derecelendirilmesinde AHİ kadar önemlidir (163). Yapılan bir çalışmada; OUAS'lı hastalarda AHİ, ODİ, Aİ ve oksidatif stres arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çeşitli uyku bozukluğu solunum parametreleri arasında, oksidatif stres ile en yakından ilişkili olan ODİ'dir (72). Çalışmamızda, yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarında tedavi sonrası ODİ düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Bununla beraber tedavi öncesi grupların ODİ düzeyleri benzer olmasına rağmen, tedavi sonrası yüksek şiddetli eğitim grubunda ODİ düzeyi düşük şiddetli eğitim grubuna göre daha düşüktü. Bu da yüksek şiddetli EKKE tedavisinin ODİ üzerindeki etkisinin, düşük şiddetli eğitime göre daha fazla olduğunu göstermektedir. EKKE ile hem inspiratuar hem ekspiratuar kas kuvvetinin artışı üst hava yolu kollapsını azaltmış olabilir. Bunu AHİ'nin azalmasıyla görebilmekteyiz. Ayrıca, tekrarlı yaşanan apnelerin azalması ile hipoksinin azaldığını buna bağlı olarak ODİ'nin azaldığını düşünmekteyiz. Daha önce

ağır OUAS tanılı hastalarda yaptığımız çalışmada, yüksek şiddetli EKKE'nin hastalık şiddetini ve ilişkili apne hipopne olaylarını azaltmada düşük şiddetli EKKE'ye göre daha etkili olduğunu saptamıştık (18). Fakat orta OUAS'lı hastalarda yaptığımız bu çalışmada ilk kez hastalık şiddetiyle paralel olarak ODİ'indeki iyileşmeleri göstermiş olduk.

Normal uyku mimarisinde, toplam uyku süresinin % 2–5'ini evre N1, % 45–55'ini evre N2, % 15–25'ini evre N3 ve % 20–25'ini REM oluşturmaktadır. Uyku apne sendromunda hastalık şiddeti arttıkça uyku mimarisi de bozulmaktadır. N1 evresindeki artış ve N3 evresindeki uyku ve REM uykusundaki azalma ile sık uyanmalarla uyku bölünmektedir (164). PAP tedavisi ile bu süreler düzenlenebilmektedir. Ertürk ve ark, ağır OUAS hastalarında yaptıkları çalışmada düşük şiddetli eğitim grubunda N1 evre süresinde azalma göstermişlerdir (18). Bizim çalışmamızda da yüksek şiddetli eğitim grubunda N1 evre süresi anlamlı olarak azaldı.

#### **5.4. Oksidatif Stres ve Sistemik İnflamasyon**

OUAS, uyku sırasında solunum kaslarının tutarlı hareketi ile üst solunum yollarının tekrarlayan kısmi veya tam tıkanma epizotları ile karakterize edilmektedir. Apneler ve hipopneler, merkezi sinir sisteminin tekrarlayan aktivasyonunun neden olduğu oksijen saturasyonunda bir azalmaya, kandaki karbondioksit düzeyinde bir artışa ve ardından uyanmalara ve uyku bölünmesine yol açabilmektedir. Sonuç olarak, aralıklı hipoksemi ve buna bağlı olarak reoksijenasyon, ROT üretimine yol açarak, OUAS'lı hastalarda endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasının ana mekanizması olduğu varsayılan sistemik oksidatif strese yol açmaktadır (165). OUAS tanılı hastalarda tekrarlı hipoksi ve reoksijenizasyon döngüleri yıllar içinde oksidatif stres ve sistemik inflamasyon biyobelirteçlerinin kanda artmasına neden olmaktadır (69). Hipoksi/reoksijenizasyon döngülerinden kaynaklanan artan ROT üretimi, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalık ile bağlantılı sitokinleri ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmaktadır (69). Yapılan çalışmalarda, hastalık şiddeti arttıkça TAS seviyesinin anlamlı olarak azaldığı ve TOS seviyesi ve OSI'nin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Kan plazmasındaki antioksidan/oksidan denge AHİ ile korele olarak oksidan tarafa doğru kaymaktadır. Ayrıca çalışmalar gündüz uykululuk şikayetleri ve oksidatif stres arasında güçlü

pozitif ilişki olduğunu belirtmiştir (8). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların tedavi öncesi TAS seviyeleri düşük, TOS ve OSİ seviyeleri yüksek bulundu.

Mitokondriyal oksidatif solunum zincirinin zayıflaması ve hücre ölümü nedeniyle inflamatuvar hücreler ROT üretimini artırmakta ve ROT birikerek lipid üretimini tetiklerken, bu da oksidatif stres hasarını şiddetlendirmektedir. Solunum egzersizleri sağlıklı genç erişkinlerde ve DM, HT ve KOAH hastalarında oksidatif stresi azaltmaktadır (166). Literatürde OUAS tanılı hastalarda solunum kas kuvvet eğitiminin oksidan ve antioksidan kapasite ve oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. PAP tedavisi OUAS hastalarda kullanılan birincil tedavi yöntemidir. Yüksek basınç ile üst hava yollarını açık tutmaya yardımcı olan bu tedavi, koruyucu bir tedavi yöntemidir. Gece yaşanan solunum olaylarını ilk kullanımdan itibaren en aza indiren PAP'ın oksidatif stresi azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (74). PAP tedavisinin oksidatif stres üzerine etkisini araştıran Dikici ve ark., 3 aylık PAP tedavisi ile TAS ve OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artma, TOS seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (167). Çalışmamızda orta şiddetli OUAS'lı hastalarda 12 haftalık yüksek ve düşük şiddetli EKKE ile TOS ve OSİ düzeyleri azalırken, her iki gruptaki etkinin benzer olduğu saptandı. Yüksek şiddetli eğitim grubunda TAS seviyede artış vardı fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. EKKE eğitimi OUAS hastalarında solunum kas kuvvetindeki artışla paralel olarak üst hava yolunun kollabe olma eğilimini azalttığı söylenebilir. Gece yaşanan apne hipopne sayısındaki azalmalar tekrarlı hipoksi ataklarının azalmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Hipoksi ve reoksijenasyon döngülerinin neden olduğu kas hasarı ve ROT üretiminin azaldığı bu sonuçlarla söyleyebiliriz.

CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  inflamasyonla ilişkili belirteçlerdir ve genellikle sistemik inflamasyon ile kas kuvveti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için en sık kullanılan parametrelerdir (168). Son on yılda, inflamasyonun hassas bir belirteci olan C-reaktif protein (CRP), yoğun araştırmaların odak noktası olmuştur. Sağlıklı orta yaşlı erkeklerde yüksek CRP düzeyi, visseral obeziteden bağımsız olarak OUAS ile ilişkilidir (169). Yapılan çalışmalarda yüksek CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  oranları yüksek sistemik inflamasyon ve düşük kas kitlesi ve kuvveti ile ilişki bulunmuştur (168).



Labaratuvar çalışmalarında, TNF- $\alpha$ 'nın kronik inflamasyonda kasılma disfonksiyonu için önemli bir endokrin uyarıcı olduğunu ve kastan ROT ve nitrik oksit (NO) salınımını tetikleyerek, kas lifinin spesifik kuvvetini baskılayıp kas atrofisine yol açabileceğini gösterilmiştir (170). Dolaşımdaki yüksek TNF- $\alpha$  seviyeleri oksidatif stresle tetiklenen bir endokrin mekanizma ile diyafragma kasının kasılma fonksiyonunu bozmaktadır (170). OUAS'lı erişkinlerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek TNF- $\alpha$  konsantrasyonları bulunmuştur (9). OUAS ve obezitesi olan bireylerde serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin obezitesi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar şaşırtıcı olmayan bir şekilde, daha yüksek VKİ puanları ile daha yüksek TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında mütevazi de olsa pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (9, 171). Bunun yanısıra OUAS'lı hastalarda TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri VKİ'den bağımsız olarak AHİ indeksi ile koreledir. Hastalık şiddetinin artması ile TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri artmaktadır (171). Oksidatif stresin yol açtığı sistemik inflamasyon, yaşlanma, obezite ve enerji homeostazisinin bozulması ile iskelet ve solunum kas atrofisi gerçekleşmektedir (172). OUAS'lı hastalarda aralıklı hipoksi, obezite ve yaş gibi faktörlerle sistemik inflamasyon belirteçlerinden CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeyleri yükselmekte ve anti-inflamatuar belirteçlerden IL-10 düzeyi ise azalmaktadır (69, 80, 141). Çalışmamızın başlangıcında çalışmaya katılan hastaların CRP, TNF-a ve IL-6 düzeyleri literatürle uyumlu olarak yüksekti.

OUAS tanılı hastalarda yüksek sistemik inflamasyon ve oksidatif stres seviyeleri ile endotel disfonksiyonu, arteryel sertlik ve kardiyovasküler hastalık riski arasında ilişki oranları yüksektir (10, 171). Yüksek TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP seviyeleri ile karotis intima-media kalınlığı, yüksek lipid profili, arteryel sertlik ve erken ateroskleroz gelişme riski birbirleriyle ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (10). Literatürde OUAS tanılı hastalarda solunum kas kuvvet eğitiminin CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. CPAP tedavisi ile OUAS hastalarında TNF- $\alpha$  değerlerinin azaldığına dair sonuçlar bulunmaktadır (104). Bizim çalışmamızda orta şiddetli OUAS'lı hastalarda düşük ve yüksek şiddetli eğitim gruplarında TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri benzer oranlarda azaldı. Düşük şiddetli eğitim grubunda AHİ'de anlamlı bir azalma olmamasına rağmen sistemik inflamasyonun iyileşmesi önemli bir sonuçtu. Biz bu sonucun, ekspiratuar

kas kuvvet eğitimi ile artan solunum kas kuvveti sonucu azalan apne ve hipopnelere bağlı olarak hipoksi/reoksijenasyon ataklarının ve desature kalma süresinin azalmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

### 5.5. Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesi

Obezite ve OUAS, potansiyel olarak aerobik kapasiteyi ve egzersiz toleransını farklı şekillerde değiştiren faktörlerdir. Obez bireylerde görülen akciğer fonksiyonunda ve solunum kası fonksiyonundaki ilk bozulma, fonksiyonel egzersiz kapasitesindeki ve yaşam kalitesindeki azalmalarla ilişkilidir (12,13). OUAS hastalarında normalden düşük egzersiz toleransının, OUAS ile ilişkili dispne, aralıklı hipoksemi, solunum kas disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon epizodlarından kaynaklandığına dair kanıtlar da vardır (14,15). OUAS'lı obez hastalarda, arteriyel hipertansiyon, kardiyak aritmi ve sistolik disfonksiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar, artan solunum işi, hipoventilasyon ve sedanter yaşam tarzı gibi egzersiz toleransını da sınırlayabilmektedir (173). Orta şiddetli-şiddetli OUAS'lı yapılan bir araştırmada OUAS'lı hastalarda 6DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasitesi normalin altında bulunurken, pulmoner fonksiyonlarla (zorlu vital kapasite ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) egzersiz kapasitesinin ilişkili olduğu saptanmıştır (156). Yaklaşık % 49'u ağır OUAS'lı hastalardan oluşan bir grupta fonksiyonel egzersiz kapasitesinin beklenenin % 80'inden daha az olduğu ve azaldığı saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda her iki gruptaki olguların başlangıç egzersiz kapasitesi korunmuştu ve beklenen değerlerin %100'ünün üzerindeydi. Bu durumu hastalarımızın orta şiddetli sınıfta ve komorbidite görülme oranının düşük olmasına bağlamaktayız.

Ekspirasyon her zaman pasif değildir. Hava yolu direnci normal olan kişiler, egzersiz anında solunumun ekspirasyon fazlarında zorlu-aktif ekspirasyon yapmaktadırlar (174). EKKE'nin terapatik amacı; ayarlanabilir yük dirençli veya eşik basınç cihazları kullanılarak ekspiratuar kas kuvvetini artırarak solunum işi sırasında ekspiratuar eforu azaltmaktır (175). Solunum kas yorgunluğu sadece inspiratuar kaslarda değil, aynı zamanda ekspiratuar kaslarda da meydana gelmektedir (176, 177). Özellikle, sağlıklı kişilerde ekspiratuar kaslar olan karın kaslarının yorgunluğu solunum kas yorgunluğu oluşumunu etkilemektedir. Bu nedenle ekspiratuar kas

eğitimi solunum kas yorgunluğunu önlemede etkilidir (176, 177). Sağlıklı bireylerde 4 haftalık EKKE, ekspiratuar kas kuvvetini artırarak dakika ventilasyonunu azaltmaktadır. Bu durum da egzersiz sırasında solunum efor hissini azaltmaktadır (177, 178). Çalışmamızda yüksek şiddetli ve düşük şiddetli eğitim gruplarında 12 haftalık tedavi sonrası 6DYT mesafesi ve beklenen değerlere göre 6DYT mesafe yüzdesi benzer oranda artarken, 6DYT, test sonundaki dispne, genel yorgunluk ve bacak yorgunluğu düzeyleri benzer oranda azaldı.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, spesifik solunum kası eğitiminin sağlıklı insanlarda solunum kaslarının dayanıklılığını ve gücünü artırabileceğini göstermiştir (96, 179). Yapılan çalışmalarda, solunum kas eğitimlerinin fonksiyonel kapasite ve yorgunluk algılı üzerindeki etkisi, solunum işinin azalması, solunum kas yorgunluğunun gecikmesi, ventilasyon etkinliği veya solunum ve lokomotor kaslar arasındaki kan akışının artışı gibi bir dizi sonuca bağlanmışır (179-181). Literatür gözden geçirildiğinde, yaşlı ve sağlıklı bireylerde periferik kas gücü, solunum fonksiyonu ve solunum kası gücü arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların yapıldığı gözlenmiştir. Simões ve ark. yaşlı bireylerde yürüme mesafesi, solunum kas gücü ve alt ekstremite kas kuvvetinin birbiriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (182). Illi ve ark. sistematik bir derleme ve meta-analizde, solunum kası eğitiminin sağlıklı bireylerin egzersiz performansını geliştirdiğini göstermiştir (183). Biz de alışmamızda EKKE'nin fonksiyonel egzersiz kapasitesindeki artışı ve yorgunluk algısındaki azalmayı, hem solunum hemde periferik kasların oksijen kullanım yeteneğinin artışına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte EKKE ile ÜSY dilatatör kaslarının morfolojik ve mitokondriyal yapısının gelişmesine bağlı olarak uykusa yaşanan hipoksinde azalmasıyla ilişkili olabilir.

Bununla birlikte çalışmamızda, yüksek şiddetli EKKE grubunda tedavi sonrası 6DYT test sonu ve toparlanma SpO<sub>2</sub> yüzdesi düşük şiddetli eğitim grubuna göre daha fazla arttı. Bu durum yüksek şiddetli ekspiratuar kas eğitiminin oksijenizasyon düzeyinde daha fazla gelişmeye yol açtığını göstermektedir.

OUAS tanılı hastalarda gece yaşanan tekrarlı hipoksi atakları ve uyanmalara bağlı olarak sempatik sinir aktivasyonu artmaktadır. Bir alışmada OUAS'lı erkek hastalarda yüksek sempatik sinir aktivasyonu ile DKB ilişkili bulunmuştur. Ayrıca gündüz uykululuk hali belirten OUAS'lı erkeklerde, sempatik sinir sistemi

aktivasyonu artışı ile yüksek DKB'nın olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonucun KVH mortalite ve morbidite oranını artırabileceği kanısına varılmıştır (184). 2017 yılında yayınlanan bir sistematik derleme; düşük yoğunluklarda uygulanan İKE'nin KH değişkenliği analizi ile değerlendirildiğinde, DM, HT, KKY ve gastroözofageal reflü hastalarında kronik olarak parasempatik modülasyonda bir artışı ve/veya sempatik kardiyak modülasyonun azalmasını destekleyebileceği belirtilmiştir (185). Solunum egzersizleri, kardiyovasküler otonomik yanıtları iyileştirebilmektedir çünkü solunum paterninde değişiklikler kardiyovasküler sistem üzerinde bir etkiye sahiptir. Solunum fazları sırasında, tidal volümde, intratorasik basınçta ve venöz dönüşte ossilasyonlar meydana gelmekte ve bu da bireysel solunum paternlerine göre barorefleks aktivitede farklı stimülasyonlara yol açmaktadır (186, 187). Laciuga ve ark. tek seanslık MEP'in % 75'i şiddetindeki EKKE eğitiminin, sağlıklı genç yetişkinlerde, KH, SKB ve DKB'ını akut olarak etkilemediği gösterilmiştir (188). Bizim çalışmamızda yüksek şiddetli EKKE eğitimi alan hastalarda başlangıç DKB ve toparlanma KH anlamlı olarak azaldı. Tedavi süresinin 12 hafta olmasının KH ve KB'ındaki etkilerinin daha net görmemizi sağladığını düşünmekteyiz. Bu etkinin gece yaşana solunum olaylarının azalması ve buna bağlı olarak sempatik sinir aktivasyonunun azalmasıyla da ilişkili olabilir.

### **5.6. Hastalıkla İlişkili Semptomlar ve Uyku Kalitesi**

Apnesi veya hipopnesi olan hastanın solunum paterni hastayı uyandırma eğiliminde olduğundan, OUA'nın semptomlar, uyku kalitesi ve süresi ile ilişkili olduğu için tedavinin etkisini göstermek adına sorgulamak önemlidir. OUAS tanılı hastalarda kliniğe başvuru sebepleri gündüz ve gece yaşadıkları semptomlardır. Horlama ve tanıklı apne klinikte en sık karşılaşılan semptomlardır (40). Hastalık ile ilişkili semptomlar, OUAS hastalık riski ile de ilişkilidir (189). Semptomların yoğunluğunun klinik tanı ve tedavi kararında önemli bir yeri vardır (33, 190). Bizim çalışmamızda da her iki grupta benzer şekilde horlama, tanıklı apne, halsizlik, unutkanlık, karar vermede zorluk, gece terlemesi, konsantrasyon eksikliği, sabah ağızda kuruluk, nokturnal öksürük, sabah baş ağrısı, hafıza zayıflık, uykuda boğulma hissi, işitme kaybı semptomları vardı.

OUAS'lı hastalarda verilecek tedavi ile ilk önce semptomların azalması beklenmektedir. Orta şiddetli OUAS hastaları semptom sorgulamasına göre; yan yatış pozisyonlaması, diyet ve ağız içi aparat tedavisine yönlendirilmektedirler. Semptom yükü fazla olan ve iş ve ya trafik kazası olay geçmişi olan hastalara tedavi olarak CPAP önerilmektedir (16, 33). CPAP tedavisini reddeden ya da uyum gösteremeyen hastalarda rehabilitasyon uygulamaları henüz pratikte yaygın olarak kullanılmasa da literatürde bu konuda pek çok yayın bulunmaktadır. Özellikle solunum kas kuvvet eğitimleri ve multifonksiyonel tedaviler semptomları azalmada etkili bulunmuştur (99). Literatürde ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin semptomlara etkisini araştıran bir çalışma bulunmaktadır. Ertürk ve ark. ağır OUAS tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada; yüksek ve düşük şiddetli EKKE alan gruplarda halsizlik, horlama, sabah baş ağrısı ve uykuda boğulma hissi semptomlarının benzer olarak azaldığını belirtmişlerdir (18). Çalışmamızda orta şiddetli OUAS hastalarında yüksek şiddetli eğitim grubunda halsizlik, horlama, sabah ağız kuruluğu, uykuda boğulma hissi, unutkanlık, gece terlemesi ve tanıklı apne düşük şiddetli eğitim grubuna göre daha fazla oranda azalmıştır. Horlama, tanıklı apne, sabah ağız kuruluğu ve boğulma hissinin azalmasının, üst hava yolu kas tonusunun ve kuvvetinin artışıyla ilişkili olarak AHİ, ODİ, ve desature kalma süresinin artışıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Yine apne/hipopnelerin azalmasıyla ilişkili olarak sempatik aktivasyonun da azalması gece terlemelerinin azalmasına katkı sağlamış olabilir. Ekpiratuar kas kuvvet eğitimi ile nöroplastisitenin geliştiğine birkaç yayında bahsedilmiştir (93, 175, 191). Gece artan sağlıklı uyku süresi ile beyin omurilik sıvısı aracılığı ile beta amiloid proteinlerin beyinden uzaklaştırılmış olmasının unutkanlığı azaltmış olabileceği düşünülmektedir (192).

Literatürde OUAS'lı hastalarda EKKE ile hastalık şiddetinde azalmanın yanı sıra gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddetinde bir azalma ve uyku kalitesinde iyileşme olduğu belirtilmiştir (18, 20). Bu semptomlardaki iyileşme subjektif ölçümlerle gösterilmiştir. Yüksek ve düşük şiddetli EKKE'nin, ağır OUAS hastalarda gündüz uykululuk hali, yorgunluk şiddeti ve uyku kalitesi üzerindeki iyileştirici etkileri benzer bulunmuştur (18). Bir çalışma gündüz uykululuk şikayetleri ve oksidatif stres arasında güçlü pozitif ilişki olduğunu belirtmiştir (71). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki grupta gündüz uykululuk hali, uyku bozukluğu,

gündüz semptomları ve yorgunluk şiddeti azalırken, sübjektif uyku kalitesi benzer şekilde arttı. Solunum kas kuvvetinin artmasına bağlı olarak anlamlı olmasa da AHİ indeksindeki azalmalara bağlı olarak bu gruptaki hastalarında solunum iş yükü azalmış ve ODİ oranlarının azalmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu da kan örneklerinde oksidatif stres ve sistemik inflamasyon düzeylerinin azalmasıyla sonuçlanmış olabilir. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda gündüz uyku hali, yorgunluk ve hastalıkla ilişkili semptomların azalmasını bu iyileşme etkilerinin sonucu olarak ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Sadece yüksek şiddetli eğitim grubunda tedavi sonrası uyku süresi ve uyku etkinliği artmıştır. yüksek şiddetli eğitim grubundaki apne/hipopne indeksindeki azalma yüzde oranının düşük şiddetli eğitim grubundan daha fazla olmasıyla ilişkili olarak yüksek şiddetli eğitim grubunda uyku süresi ve uyku etkinliğinin daha fazla arttığını düşünmekteyiz.

Çalışmaya katılan hastalarımız tedaviyi etkili, pratik buldular. Uygulama süresinin kısa olmasının tercih etme sebebi olduğunu belirttiler. Uygulama süresi kısa, kullanışlı ve kısa sürede etki alınabilecek bir tedavi yöntemi olduğu için hastalarımız EKKE 12 hafta sonunda devam ettirmek istediler. Hastalarımız seansların ortalama % 94'üne katılarak iyi bir uyum gösterdiler.

### **5.7. Limitasyonlar ve Sonuç**

Çalışmamızın ilk limitasyonu, EKKE'nin fonasyon süresi, tek nefeste söylenen kelime sayısı üzerindeki etkilerini değerlendirmememizdir. OUAS hastalarda unutkanlık, konsantrasyon eksikliği yada hafızada zayıflık gibi semptomlar görülmektedir. Bizim çalışmamıza katılan hastalarımızda bu belirtiler mevcuttu. Bizim çalışmamıza katılan hastalarımızda bu semptomlar iyileşmesine rağmen, EKKE tedavisinin OUAS hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini objektif bir yöntem ile değerlendirmememiz çalışmamızın diğer limitasyonudur.

Orta şiddetli OUAS tanılı hastalarda % 30 ve % 60 iş yüklerinde EKKE'nin oksidatif stres, sistemik inflamasyon, hastalık şiddeti, egzersiz kapasitesi üzerine etkisini inceleyen ve bu iki farklı eğitimin oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve egzersiz kapasitesi üzerine etkinliğini karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yönleridir.

Sonuç olarak; orta şiddetli OUAS'lı hastalarda 12 haftalık yüksek ve düşük şiddetli EKKE, solunum kas kuvveti, egzersiz kapasitesi ve uyku kalitesini arttırırken, sistemik inflamasyon ve oksidatif stresi anlamı olarak azaltmaktadır. Bununla beraber, yüksek şiddetli EKKE, hastalık şiddetini, uykudaki solunum olaylarını ve hastalıkla ilişkili semptomları düşük şiddetli eğitime göre daha fazla azaltmıştır. Orta şiddetli OUAS'lu hastaların tedavisinde % 60 iş yükündeki yüksek şiddetli EKKE, hastalık şiddeti, hastalıkla ilişkili semptomlar, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonu azaltmada düşük şiddetli eğitime göre daha etkilidir. Ayrıca orta OUAS'lı hastalarda EKKE tedavisi pratik, uygulanabilir, etkili bir fizyoterapi ve rehabilitasyon yöntemidir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Merkezi'nde orta şiddetli OUAS tanısı yeni konulan, göğüs hastalıkları uzmanı tarafından fizyoterapist tarafından yönlendirilen çalışmaya katılmayı kabul eden erkek hastalar dahil edildi. CPAP tedavi almayan orta OUAS'lı hastalarda yüksek ve düşük şiddetli ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin hastalık şiddeti, uykuda yaşanan solunum olayları, uyku evreleri, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite, hastalıkla ilişkili semptomlar, gündüz uyku hali, yorgunluk şiddeti ve uyku kalitesine etkisini değerlendirmek ve bu farklı şiddetlerdeki EKKE tedavisinin etkilerini karşılaştırmak amaçlandı. Çalışmaya 16'sı yüksek şiddetli eğitim ve 15'i düşük şiddetli eğitim grubunda olmak üzere toplam 31 orta şiddetli OUAS'lı birey dahil edildi. Yüksek şiddetli eğitim grubuna maksimum ekspiratuar basıncın (MEP) % 60'ında, düşük şiddetli eğitim grubuna MEP'in % 30'unda eğitim verildi. EKKE, evde 7 gün/hafta, günde bir defa 25 soluk, her 5 solukta bir 1 dk dinlenme döngüsü şeklinde uygulandı. Hastalar iki haftada bir kontrole çağırıldı. MEP ölçümleri tekrarlanıp yeni eğitim iş yükü hesaplandı. 12 haftalık eğitimin sonunda hastalar tekrar değerlendirildi.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şu şekildedir;

1- Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarındaki bireylerin yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, VKİ, sigara kullanım durumu, çalışma durumu, hastalık şiddeti ve komorbid hastalık sayısı açısından benzer olması grupların karşılaştırmalı çalışma için uygun örneklem olduğunu göstermektedir.

2- Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının başlangıçta ölçülen solunum kas kuvvetlerinin, hastalık şiddetlerinin, uykuda yaşanan solunum olaylarının, uyku evreleri oranlarının, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon düzeylerinin, fonksiyonel egzersiz kapasitelerinin, hastalıkla ilişkili semptomlarının, gündüz uyku hali, yorgunluk şiddeti ve uyku kalitesi düzeylerinin benzer olması grupların karşılaştırmalı çalışma için uygun örneklem olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda başlangıçta her iki grupta inspiratuar kas kuvveti korunurken, ekspiratuar kas kuvveti beklenenin % 80'nin altındaydı. 12 haftalık yüksek şiddetli ve düşük şiddetli eğitim sonrası orta şiddetli OUAS tanılı hastalarda ekspiratuar kas kuvvet artışıyla birlikte inspiratuar kas kuvveti artışı da sağlanmıştır. Çalışmamızda



grupların solunum kas kuvveti artışındaki etkileri benzerdi. İspiratuar kas kuvvetindeki artışı, zorlu ekspirasyon öncesi alınan derin inspirasyona bağlı olarak ve ya kuvvet yayılımı prensibine göre ekspiratuar kas kuvvetindeki artış inspiratuar kas kuvvetindeki artışı tetiklemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

**3-** 12 haftalık yüksek şiddetli eğitim ile AHİ indeksinde % 53,94 oranında anlamlı bir azalma görülürken, düşük şiddetli eğitim ile sadece % 27'lik bir azalma sağlandı. Buna göre, orta şiddetli OUAS hastalarında 12 haftalık MEP'in yüksek şiddetli EKKE'nin, düşük şiddetli eğitime göre hastalık şiddetini azaltmada daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

**4-** Yüksek şiddetli EKKE grubunda NREM ve REM uyku evrelerinde ve sırtüstü ve sırtüstü olmayan uyku pozisyonlarında AHİ değerinde azalma sağlandı. Apne ve hipopne indekslerinde de bu azalmalar anlamlıydı. Uykuda yaşanan apne/hipopne olaylarının azalmasının, üst havayolu kas kuvvetini ve tonusunun artışına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

**5-** Her iki grupta ODİ benzer oranda azaldı. Fakat yüksek şiddetli eğitim grubundaki tedavi sonu ODİ değeri düşük şiddetli gruba göre daha düşüktü. Bununla birlikte tedavi sonrası desature kalma süresi düşük şiddetli eğitim grubuna kıyasla yüksek şiddetli eğitim grubunda daha düşük bulundu. Biz bu etkiyi inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetinin artışı üst havayolunun kollabe olma eğilimini azaltmasına ve bu sayede gece yaşanan apne ve hipopne olaylarının azalmasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Apne ve hipopnelerin azalması gece yaşanan desaturasyon olaylarını azaltmış olabilir.

**6-** AHİ'deki azalmalar çalışmaya katılan bireylerin hastalık şiddetiyle ilişkili sınıflamalarını değiştirdi. Yüksek şiddetli eğitim grubunda orta şiddetli OUAS grubu hastaların hafif OUAS ve normal uyku sınıflamasına doğru iyileştiği gözlemlendi. Bunun aksine düşük şiddetli eğitim grubunda bazı hastaların orta şiddetli OUAS sınıflamasından ağır OUAS sınıflamasına geçmesi, düşük şiddetli eğitimin hastalık sınıflamasını iyileştirmede yeterli olamayabildiğini göstermektedir.

**7-** Orta şiddetli OUAS'lı hastalarda 12 haftalık yüksek ve düşük şiddetli EKKE ile TOS ve OSİ düzeyleri anlamlı olarak azaldı. Yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının etkisi benzerdi. Uykudaki solunum olaylarındaki iyileşmelerin yansıması olarak oksidatif stresin de azaldığını düşünmekteyiz.

**8-** Orta şiddetli OUAS'lı hastalarda 12 haftalık düşük ve yüksek şiddetli ekpiratuar kas kuvvet eğitiminin sonunda her iki tedavi grubunda da CRP ve IL-10 düzeyleri anlamlı olarak değişmez iken, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin azaldığı gösterildi. Bu da orta şiddetli OUAS'lı hastalarda hastalık şiddeti ve uykudaki solunum olaylarında iyileşmelerle beraber yüksek ve düşük şiddetli EKKE ile sistemik inflamasyonun azaltılabileceğini göstermektedir. EKKE ile sistemik inflamasyonun ve oksidatif stresin azalması önemli bir sonuçtur. Sistemik inflamasyondaki düşüşün, ÜSY kas kuvvetindeki artışlara bağlı olarak hipoksi/ reoksijenasyon döngülerinin azalmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

**9-** Çalışmaya katılan bireylerin yüksek ve düşük şiddetli EKKE ile apne-hipopne olaylarının azalmasına bağlı hipoksi ataklarının azalması sonucunda, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonda meydana gelen iyileşmeyle ilişkili olarak iskelet ve solunum kas disfonksiyonunun azaldığını düşünmekteyiz. Kasın mitokondri ve morfolojik yapısındaki iyileşmelerin bir sonucu olarak egzersiz sonrası ve toparlanmadaki nefes darlığı algılaması, genel yorgunluk ve bacak yorgunluğu algısının azaldığını düşünmekteyiz.

**10-** Çalışmamızda, yüksek ve düşük şiddetli eğitim gruplarının her ikisinde de yorgunluk algısının azalmasının yanısıra yürüme mesafesinde de artış kaydedildi. Egzersiz kapasitesindeki artışı, solunum olaylarındaki iyileşmeye, desature kalınan sürenin, ODI'nin, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres biyobelirteçlerinin azalmasına ve sonuç olarak kasların oksijen kullanım kapasitesindeki artışa bağlayabiliriz. Aynı zamanda hastaların dispne, genel yorgunluk ve bacak yorgunluğunun azalması da bu sonucu etkilemiştir.

**11-** Yüksek şiddetli eğitim grubunda halsizlik, horlama, sabah ağız kuruluğu, uykuda boğulma hissi, unutkanlık, gece terlemesi ve tanıklı apne düşük şiddetli eğitim grubundan daha fazla oranda azaldı. Horlama, tanıklı apne, sabah ağız kuruluğu ve boğulma hissini azalmasının üst hava yolu kas tonusunun ve kuvvetinin artışıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Semptomlardaki azalmanın, AHİ, ODI, oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve desature kalma süresinin azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Yine apne/hipopnelerin azalmasıyla ilişkili olarak sempatik aktivasyonun da azalması gece terlemelerinin azalmasına katkı sağlamış olabilir.

**12-** Her iki grubun subjektif uyku kalitesi, gündüz uykululuk hali ve yorgunluk şiddeti parametrelerindeki iyileşmeler benzerdi. Yüksek şiddetli eğitim grubundaki apne/hipopne indeksindeki, ODİ ve desature kalma süresindeki, oksidatif stres ve sistemik inflamasyondaki azalmaların semptomlara yansıdığını düşünmekteyiz.

**13-** Çalışmamız genel olarak EKKE 'nin orta şiddetli OUAS tanılı hastalarda hastalık şiddetini azaltırken, aynı zamanda sistemik olarak oksidatif stresi ve sistemik inflamasyonu da azaltmada etkili bir yöntem olduğu sonucuna ulaşmıştır.

**14-** Orta OUAS'lı erkek hastalarda 12 haftalık MEP'in % 60'ı iş yükünde uygulanan EKKE tedavisi ile VKİ'inde azalma olmamasına rağmen, inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetini artırarak, hastalık şiddetini, uykudaki solunum olaylarını, sistemik inflamasyonu, oksidatif stresi azaltmakta, egzersiz kapasitesini artırarak hastalıkla ilişkili semptomları ve yorgunluk algısını MEP'in % 30'u iş yükündeki EKKE tedavisine kıyasla daha fazla azaltır.

Sonuç olarak, orta şiddetli OUAS tanısı alan erkek hastalarda 12 haftalık haftada 7 gün, 5 set\*5 soluk, % 60 iş yükünde EKKE tedavisi % 30 iş yükündeki eğitime kıyasla daha etkilidir. Orta OUAS erkek hastalarda 12 haftalık % 60 iş yükünde uygulanan EKKE tedavisi inspiratuar ve ekspiratuar kas kuvvetini artırarak, hastalık şiddetini, uykudaki solunum olaylarını, sistemik inflamasyon ve oksidatif stresi azaltmakta, egzersiz kapasitesini artırarak hastalıkla ilişkili semptomları ve yorgunluk algısını azalttı. Bununla birlikte yüksek şiddetli EKKE hastalık şiddetini ve ilişkili semptomları azaltmakta düşük şiddetli EKKE tedavisine kıyasla daha etkilidir. EKKE tedavisi ile hastaların hastalık şiddetinin yanı sıra sistemik inflamasyon ve oksidatif stres düzeyinin azalması ile ileri kardiyovasküler ve metabolik hastalık riski azaltılabilir. Yüksek şiddetli EKKE tedavisi ile hastalıkla ilişkili semptomlar ve yorgunluk algılamalarının azaltılması ile uyku kalitelerinin artması sağlanabilir. Bu çalışma orta şiddetli OUAS tanılı hastalarda EKKE tedavisinin sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve egzersiz kapasitesi üzerine etkisini inceleyen ve farklı iş yüklerindeki EKKE tedavisinin etkilerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamız orta şiddetli OUAS tanılı hastaların tedavisinin EKKE gibi PAP tedavisine göre ucuz, pratik ve yan etkisi olmayan bir fizyoterapi yöntemi ile yapılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın sonucunda elde edilen bilgiler, orta şiddetli OUAS'lı hastalarda

araştırma yapan fizyoterapistlere bu konu ile ilgili ileri çalışmalar yapılması için yol gösterici olacaktır. Orta şiddetli OUAS hastalarda, hastalık şiddetini azaltan, sistemik iyileşme etkisi olan, ucuz ve pratik fizyoterapi yöntemleri pulmoner rehabilitasyon programlarına eklenebilir. Gelecekteki çalışmalarda ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin etki süresi için bir yıllık takip çalışmalarına ve EKKE'nin diğer solunum kas kuvvet eğitim yöntemlerinin etkileriyle karşılaştırıldığı araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):261-72.
2. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-400.
3. Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G, Ferlito S, et al. Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *J Clin Med*. 2021;10(2):277.
4. Fiedorczuk P, Stróżyński A, Olszewska E. Is the Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Associated With Cardiovascular Complications?-Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(11):3734.
5. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Logını M, Proietti F, Passali GC, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(6):420-425.
6. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2013;17(2):549-555.
7. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res*. 2019;28(5):e12770.
8. Cofta S, Winiarska HM, Płóciniczak A, Bielawska L, Brożek A, Piorunek T, et al. Oxidative Stress Markers and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1222:27-35.
9. Imani MM, Sadeghi M, Khazaie H, Emami M, Sadeghi Bahmani D, Brand S. Serum and Plasma Tumor Necrosis Factor Alpha Levels in Individuals with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Life (Basel)*. 2020;10(6):87.
10. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11).
11. Ermakov AV, Konkova MS, Kostyuk SV, Izevskaya VL, Baranova A, Veiko NN. Oxidized extracellular DNA as a stress signal in human cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:649747.
12. Borges YG, Cipriano LHC, Aires R, Zovico PVC, Campos FV, Araujo MTM, et al. Oxidative stress and inflammatory profiles in obstructive sleep apnea: are short-term CPAP or aerobic exercise therapies effective?. *Sleep Breath*. 2020;24(2):541-549.
13. Wang XT, Zhao G, Tu L, Yue Z, Liu Z, Han J, et al. Continuous Positive Airway Pressure Effectively Alleviates Arrhythmias in Patients with Obstructive Sleep Apnea: Possible Relationship with Counteracting Oxidative Stress. *Curr Med Sci*. 2019;39(1):52-58.

14. Wuttiamporn K, Khrisanapant W, Boonsawat W, Pasurivong O, Intarapoka B, Thomas Reese JJ. Oxidative Stress and Inflammation after Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea. *Sleep and Hypnosis - International Journal*. 2018;20:275-82.
15. Erturk N, Calik-Kutukcu E, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Caliskan H, et al. The effectiveness of oropharyngeal exercises compared to inspiratory muscle training in obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Heart Lung*. 2020;49(6):940-8.
16. Hsu B, Emperumal CP, Grbach VX, Padilla M, Enciso R. Effects of respiratory muscle therapy on obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(5):785-801.
17. Torres-Castro R, Solis-Navarro L, Puppo H, Alcaraz-Serrano V, Vasconcello-Castillo L, Vilaro J, et al. Respiratory Muscle Training in Patients with Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clocks Sleep*. 2022;4(2):219-29.
18. Erturk N, Celik A, Calik Kutukcu E. High- and low-intensity expiratory muscle strength training in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome using non-invasive mechanical ventilation: A double-blinded, randomized controlled trial. *Heart Lung*. 2023;61:29-36.
19. Wheeler KM, Chiara T, Sapienza CM. Surface electromyographic activity of the submental muscles during swallow and expiratory pressure threshold training tasks. *Dysphagia*. 2007;22(2):108-16.
20. Kuo YC, Song TT, Bernard JR, Liao YH. Short-term expiratory muscle strength training attenuates sleep apnea and improves sleep quality in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;243:86-91.
21. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone*. 2000;2(5):1-15.
22. Bonnet MH, Berry RB, Arand DL. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol* (1985). 1991;71(3):1112-8.
23. Sprecher KE, Koscik RL, Carlsson CM, Zetterberg H, Blennow K, Okonkwo OC, et al. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology*. 2017;89(5):445-53.
24. Svenningsson AL, Stomrud E, Insel PS, Mattsson N, Palmqvist S, Hansson O. Beta-amyloid pathology and hippocampal atrophy are independently associated with memory function in cognitively healthy elderly. *Sci Rep*. 2019;9(1):11180.
25. Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Sleep and immune system. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(2):160-70.
26. Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Chest*. 2017;152(4):880-92.

27. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr, J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
28. Schulz H. Phasic or transient? Comment on the terminology of the AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):752.
29. Smiley A, Wolter S, Nissan D. Mechanisms of Association of Sleep and Metabolic Syndrome. *J Med Clin Res Rev*. 2019; 3(3): 1-9.
30. Köktürk O. Uygunun izlenmesi. Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999;3(47):372-80.
31. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(2):159-63.
32. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med*. 2017;13(5):665-6.
33. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
34. Arnaud C, Bochaton T, Pepin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(5):350-8.
35. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev*. 2018;37:45-59.
36. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
37. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-98.
38. Derneği Türk Uyku Tıbbı. Türkiye'de erişkin toplumda uyku epidemiyolojisi araştırması ilk sonuçları 2010: Türk Uyku Tıbbı Derneği; 2010.
39. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291(16):2013-6.
40. Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 2021;199(2):87-101.
41. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):9-33.
42. Valarelli LP, Corradi AMB, Grechi TH, Eckeli AL, Aragon DC, Kupper DS, et al. Cephalometric, muscular and swallowing changes in patients with OSAS. *J Oral Rehabil*. 2018;45(9):692-701.

43. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
44. Horner RL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(5):289-98.
45. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(4):369-75.
46. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax.* 1998;53 Suppl 3(Suppl 3):S25-8.
47. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med.* 1997;241(1):11-8.
48. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews.* 2017;34:70-81.
49. Lima AM, Franco CM, Castro CM, Bezerra Ade A, Ataide L, Jr, Halpern A. Obstructive sleep apnea contribution to oxidative stress in obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(4):668-76.
50. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1151-8.
51. Zeng X, Ren Y, Wu K, Yang Q, Zhang S, Wang D, et al. Association Between Smoking Behavior and Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nicotine & Tobacco Research.* 2023;25(3):364-71.
52. Kim Kyung S, Kim Jun H, Park Sung Y, Won H-R, Lee H-J, Yang Hoon S, et al. Smoking Induces Oropharyngeal Narrowing and Increases the Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 08(04):367-74.
53. Cao M, Javaheri S. Effects of Chronic Opioid Use on Sleep and Wake. *Sleep Med Clin.* 2018;13(2):271-81.
54. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2018;42:38-46.
55. Petit A, Karila L, Estellat C, Moisan D, Reynaud M, D'Ortho MP, et al. Sleep disorders in Internet addiction. *Presse Med.* 2016;45(12 Pt 1):1170-1177.
56. Pitta RM, Cerazi BG, Queiroga L, Ritti Dias RM, Mello MT, Cesena FHY, et al. Are physical inactivity, sitting time and screen time associated with obstructive sleep apnea in adults? A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2022;140(2):171-81.
57. Igelström H, Emtner M, Lindberg E, Åsenlöf P. Physical activity and sedentary time in persons with obstructive sleep apnea and overweight enrolled in a



- randomized controlled trial for enhanced physical activity and healthy eating. *Sleep and Breathing*. 2013;17(4):1257-66.
58. Codoner-Franch P, Gombert M. Circadian rhythms in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2018;24(38):4297-303.
  59. Igelstrom H, Emtner M, Lindberg E, Asenlof P. Physical activity and sedentary time in persons with obstructive sleep apnea and overweight enrolled in a randomized controlled trial for enhanced physical activity and healthy eating. *Sleep Breath*. 2013;17(4):1257-66.
  60. Simpson L, McArdle N, Eastwood PR, Ward KL, Cooper MN, Wilson AC, et al. Physical inactivity is associated with moderate-severe obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(10):1091-9.
  61. Shao C, Qi H, Lang R, Yu B, Tang Y, Zhang L, et al. Clinical Features and Contributing Factors of Excessive Daytime Sleepiness in Chinese Obstructive Sleep Apnea Patients: The Role of Comorbid Symptoms and Polysomnographic Variables. *Can Respir J*. 2019;2019:5476372.
  62. Romero E, Krakow B, Haynes P, Ulibarri V. Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2010;14(4):337-43.
  63. Li J, Covassin N, Bock JM, Mohamed EA, Pappoppula LP, Shafi C, et al. Excessive Daytime Sleepiness and Cardiovascular Mortality in US Adults: A NHANES 2005-2008 Follow-Up Study. *Nat Sci Sleep*. 2021;13:1049-59.
  64. Yaremchuk K. Why and When to Treat Snoring. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2020;53(3):351-65.
  65. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39(1):44-84.
  66. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
  67. May AM, Mehra R. Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(5):531-44.
  68. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 2000;108(8):652-9.
  69. Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G, Ferlito S, et al. Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):277.
  70. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(11):1106-1114.
  71. Cofta S, Winiarska HM, Plociniczak A, Bielawska L, Brozek A, Piorunek T, et al. Oxidative Stress Markers and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1222:27-35.
  72. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2005;127(5):1674-9.

73. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, et al. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:909-20.
74. Stanek A, Brozyna-Tkaczyk K, Myslinski W. Oxidative Stress Markers among Obstructive Sleep Apnea Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:9681595.
75. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5).
76. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(3):409-16.
77. Çayakar A. What is Tumor Necrosis Factor Alpha? *Turkiye Klinikleri J Intern Med* 2018;2(3):67-76.
78. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.
79. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23-63.
80. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(10):1003-12.
81. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep.* 2009;32(2):200-4.
82. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25.
83. Li M, Li X, Lu Y. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology.* 2018;159(7):2670-5.
84. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):338-51.
85. Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2005;72(4):395-401.
86. Lacedonia D, Nigro E, Matera MG, Scudiero O, Monaco ML, Polito R, et al. Evaluation of adiponectin profile in Italian patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;40:104-8.
87. Light M, McCowen K, Malhotra A, Mesarwi OA. Sleep apnea, metabolic disease, and the cutting edge of therapy. *Metabolism.* 2018;84:94-8.
88. Ceccato F, Bernkopf E, Scaroni C. Sleep apnea syndrome in endocrine clinics. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(8):827-34.
89. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med.* 2010;31(2):221-34.

90. Tingting X, Danming Y, Xin C. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(2):335-46.
91. Cheng S, Stark CD, Stark RJ. Sleep apnoea and the neurologist. *Pract Neurol*. 2017;17(1):21-7.
92. Liu X, Ma Y, Ouyang R, Zeng Z, Zhan Z, Lu H, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):229.
93. Cipolli C, Mazzetti M, Plazzi G. Sleep-dependent memory consolidation in patients with sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2013;17(2):91-103.
94. Mamedov AA, Timoschenko TV, Slynko AY. Cephalometric CBCT analysis of the upper airways. *Stomatologiya*. 2022;101(5):31-6.
95. Ikeda K, Ogura M, Oshima T, Suzuki H, Higano S, Takahashi S, et al. Quantitative assessment of the pharyngeal airway by dynamic magnetic resonance imaging in obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(2):183-9.
96. Pauloski BR, Yahnke KM. Using Ultrasound to Document the Effects of Expiratory Muscle Strength Training (EMST) on the Geniohyoid Muscle. *Dysphagia*. 2022;37(4):788-99.
97. Salamanca F, Costantini F, Bianchi A, Amaina T, Colombo E, Zibordi F. Identification of obstructive sites and patterns in obstructive sleep apnoea syndrome by sleep endoscopy in 614 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013;33(4):261-6.
98. Rundo JV, Downey R, 3rd. Polysomnography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:381-92.
99. Verbraecken J, Dieltjens M, Op de Beeck S, Vroegop A, Braem M, Vanderveken O, et al. Non-CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(3):220164.
100. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rossner S, Granath F, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b4609.
101. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep*. 1984;7(2):110-4.
102. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Genel Önlemler ve Medikal Tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2002;1(50):119-24.
103. Bignold JJ, Deans-Costi G, Goldsworthy MR, Robertson CA, McEvoy D, Catcheside PG, et al. Poor long-term patient compliance with the tennis ball technique for treating positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(5):428-30.
104. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in

- patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64(1):67-73.
105. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):686-92.
  106. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):824-30.
  107. Oyama J, Yamamoto H, Maeda T, Ito A, Node K, Makino N. Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol*. 2012;35(4):231-6.
  108. Luo Y, Zhang F-R, Wu J-L, Jiang X-J. Efficacy of continuous positive airway pressure on TNF- $\alpha$  in obstructive sleep apnea patients: A meta-analysis. *Plos one*. 2023;18(3):e0282172.
  109. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827.
  110. Sutherland K, Takaya H, Qian J, Petocz P, Ng AT, Cistulli PA. Oral Appliance Treatment Response and Polysomnographic Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(8):861-8.
  111. Smith DF, Cohen AP, Ishman SL. Surgical management of OSA in adults. *Chest*. 2015;147(6):1681-90.
  112. Zhou N, Ho JPTF, Huang Z, Spijker R, de Vries N, Aarab G, et al. Maxillomandibular advancement versus multilevel surgery for treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2021;57:101471.
  113. Rubio-Bueno P, Landete P, Ardanza B, Vázquez L, Soriano JB, Wix R, et al. Maxillomandibular advancement as the initial treatment of obstructive sleep apnoea: Is the mandibular occlusal plane the key? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;46(11):1363-71.
  114. Olson MD, Junna MR. Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):91-9.
  115. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vaies N, Cornelius J, froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(2):139-149.
  116. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards B, et al. The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1267-1276.

117. Hedner J, Stenlof K, Zou D, Hoff E, Hansen C, Kuhn K, et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Exploring Safety and Tolerability of Sulthiame in Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(12):1461-9.
118. Beitler JR, Awad KM, Bakker JP, Edwards BA, DeYoung P, Djonlagic I, et al. Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(11):1199-204.
119. Adimi Naghan P, Aloosh O, Torang HA, Malekmohammad M. Can 6-minute walk test predict severity of obstructive sleep apnea syndrome? *Sleep Science and Practice*. 2017;1(1):17.
120. Plywaczewski R, Stoklosa A, Bielen P, Bednarek M, Czerniawska J, Jonczak L, et al. Six-minute walk test in obstructive sleep apnoea. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76(2):75-82.
121. Vitacca M, Paneroni M, Braghiroli A, Baibi B, Aliani M, Guido P, et al. Exercise capacity and comorbidities in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(4):531-538
122. Adimi P, Aloosh O, Torang H, Malekmohammad M. Can 6-minute walk test predict severity of obstructive sleep apnea syndrome? *Sleep Science and Practice*. 2017;1.
123. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of Exercise Training on Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Lung*. 2014;192(1):175-84.
124. Desplan M, Mercier J, Sabaté M, Ninot G, Prefaut C, Dauvilliers Y. A comprehensive rehabilitation program improves disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a pilot randomized controlled study. *Sleep Med*. 2014;15(8):906-12.
125. Lins-Filho OL, Pedrosa RP, Gomes JML, Dantas Moraes SL, Vasconcelos BCE, Lemos CAA, et al. Effect of exercise training on subjective parameters in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*. 2020;69:1-7.
126. Longlalerng K, Sonsuwan N, Uthaikhup S, Kietwatanachareon S, Kamsaiyai W, Panyasak D, et al. High-intensity interval training combined with resistance training improved apnea-hypopnea index but did not modify oxygen desaturation index and oxygen saturation nadir in obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2020;24(2):571-580.
127. Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):962-6.
128. Rueda JR, Mugueta-Aguinaga I, Vilaro J, Rueda-Etxebarria M. Myofunctional therapy (oropharyngeal exercises) for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11:CD013449.
129. Ieto V, Kayamori F, Montes MI, Hirata RP, Gregorio MG, Alencar AM, et al. Effects of Oropharyngeal Exercises on Snoring: A Randomized Trial. *Chest*. 2015;148(3):683-91.

130. Moawd SA, Azab AR, Alrawaili SM, Abdelbasset WK. Inspiratory Muscle Training in Obstructive Sleep Apnea Associating Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Control Study. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5036585.
131. Lin HC, Chiang LL, Ong JH, Tsai KI, Hung CH, Lin CY. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with obstructive sleep apnea: a randomized experimental study. *Sleep and Breathing.* 2020;24(1):201-9.
132. Chien MY, Wu YT, Lee PL, Chang YJ, Yang PC. Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010;35(2):373-380.
133. Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest.* 1991;99(3):600-8.
134. Krause-Sorio B, An E, Aguila AP, Martinez F, Aysola RS, Macey PM. Inspiratory Muscle Training for Obstructive Sleep Apnea: Protocol Development and Feasibility of Home Practice by Sedentary Adults. *Front Physiol.* 2021;12:737493.
135. Souza AKF, Dornelas de Andrade A, de Medeiros AIC, de Aguiar MIR, Rocha TDS, Pedrosa RP, et al. Effectiveness of inspiratory muscle training on sleep and functional capacity to exercise in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep Breath.* 2018;22(3):631-9.
136. Patchett KK, Hausenblas HA, Sapienza CM. Expiratory muscle strength training for dysphagia in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Preventive Medicine and Healthcare* 2017;1(3):1013-22.
137. Templeman L, Roberts F. Effectiveness of expiratory muscle strength training on expiratory strength, pulmonary function and cough in the adult population: a systematic review. *Physiotherapy.* 2020;106:43-51.
138. Suresh K. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(1):8-11.
139. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99(5):696-702.
140. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J.* 2019;53(6).
141. Wali SO, Al-Mughales J, Alhejaili F, Manzar MD, Alsallum F, Almojaddidi H, et al. The utility of proinflammatory markers in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2021;25(2):545-53.
142. Hong SH, Yang HI, Kim DI, Gonzales TI, Brage S, Jeon JY. Validation of Submaximal Step Tests and the 6-Min Walk Test for Predicting Maximal Oxygen Consumption in Young and Healthy Participants. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23).

143. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447-78.
144. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.* 2008;12(2):161-8.
145. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res.* 2007;30(1):81-85.
146. Agargun MY, Kara H, Anlar O. The validity and reliability of the Pittsburg Sleep Quality Index. *Turk Psikiyatri Derg.* 1996;2:107-115.
147. Hayran M. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. Ankara. Omega Araştırma. 2011.
148. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
149. Kuvat N, Tanriverdi H, Armutcu F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: A new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk. *Clin Respir J.* 2020;14(7):595-604.
150. Lee SD, Ju G, Choi JA, Kim JW, Yoon IY. The association of oxidative stress with central obesity in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(2):511-7.
151. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284(23):3015-21.
152. Fröhlich M, Sund M, Löwel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men: Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J.* 2003;24(14):1365-72.
153. Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, Mohammed A, Ashbrook L, Auckley D, et al. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022.
154. Simpson L, McArdle N, Eastwood PR, Ward KL, Cooper MN, Wilson AC, et al. Physical Inactivity Is Associated with Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(10):1091-9.
155. Geovanini GR, Lorenzi-Filho G. Cardiac rhythm disorders in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 34): S4221-S30.
156. Carvalho T, Soares AF, Climaco DCS, Secundo IV, Lima AMJ. Correlation of lung function and respiratory muscle strength with functional exercise capacity in obese individuals with obstructive sleep apnea syndrome. *J Bras Pneumol.* 2018;44(4):279-84.

157. Fusetti M, Fioretti AB, Valenti M, Masedu F, Lauriello M, Pagliarella M. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32(5):320-5.
158. Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Ward K, Luo YM, Polkey MI, et al. Increased load on the respiratory muscles in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;171(1):54-60.
159. Mateika JH, Syed Z. Intermittent hypoxia, respiratory plasticity and sleep apnea in humans: present knowledge and future investigations. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;188(3):289-300.
160. Torun Parmaksız E, Salepçi B, Kırnal N, Fidan A, Cömert S, Coşkun E, et al. Expiratory and Inspiratory Muscle Functions in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2016;3:65-8.
161. Neves LF, Reis MH, Plentz RD, Matte DL, Coronel CC, Sbruzzi G. Expiratory and expiratory plus inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength in subjects with COPD: systematic review. *Respiratory care.* 2014;59(9):1381-8.
162. Yanagisawa Y, Matsuo Y, Shuntoh H, Mitamura M, Horiuchi N. Change in tongue morphology in response to expiratory resistance loading investigated by magnetic resonance imaging. *J Phys Ther Sci.* 2013;25(6):667-9.
163. Temirbekov D, Güneş S, Yazıcı ZM, Sayın İ. The Ignored Parameter in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: The Oxygen Desaturation Index. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018;56(1):1-6.
164. Bianchi MT, Cash SS, Mietus J, Peng CK, Thomas R. Obstructive sleep apnea alters sleep stage transition dynamics. *PLoS One.* 2010;5(6): e11356.
165. Stanek A, Brożyna-Tkaczyk K, Myśliński W. Oxidative Stress Markers among Obstructive Sleep Apnea Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 9681595.
166. Li TT, Wang HY, Zhang H, Zhang PP, Zhang MC, Feng HY, et al. Effect of breathing exercises on oxidative stress biomarkers in humans: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1121036.
167. Dikici Y. Obstruktif Uyku Apne Sendromunda CPAP/BPAP Kullanımının Oksidatif Stres Üzerine Etkisi [Doktora tezi]. Mersin: Mersin Üniversitesi. 2010.
168. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews.* 2020;64:101185.
169. Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest.* 2009;135(4):950-956.
170. Li X, Moody MR, Engel D, Walker S, Clubb Jr FJ, Sivassubramanian N, et al. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation.* 2000;102(14):1690-1696.



171. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28(2):87-91.
172. Ji Y, Li M, Chang M, Liu R, Qiu J, Wang K, et al. Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(9):1686.
173. Ryan S. Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *J Physiol*. 2017;595(8):2423-30.
174. Ulubay G. Respiratory Mass Physiology And Muscle Power Measurement. *Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2017;10:37-46.
175. Laciuga H, Rosenbek JC, Davenport PW, Sapienza CM. Functional outcomes associated with expiratory muscle strength training: narrative review. *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(4):535-46.
176. Tsukamoto T, Maruyama H, Kato M, Uchida M, Kubo A. Characteristics of respiratory muscle fatigue upon inhalation resistance with a maximal inspiratory mouth pressure of 50. *J Phys Ther Sci*. 2019;31(4):318-25.
177. Tsukamoto T, Kato M, Kurita Y, Uchida M, Kubo A, Maruyama H. The Efficacy of Expiratory Muscle Training during Inspiratory Load in Healthy Adult Males: A Randomized Controlled Trial. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):933.
178. Suzuki S, Sato M, Okubo T. Expiratory muscle training and sensation of respiratory effort during exercise in normal subjects. *Thorax*. 1995;50(4):366-370.
179. Sheel AW. Respiratory Muscle Training in Healthy Individuals. *Sports Medicine*. 2002;32(9):567-81.
180. Welch JF, Kipp S, Sheel AW. Respiratory muscles during exercise: mechanics, energetics, and fatigue. *Current Opinion in Physiology*. 2019;10:102-9.
181. Romer LM, Polkey MI. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *Journal of Applied Physiology*. 2008;104(3):879-88.
182. Simões LA, Dias JM, Marinho KC, Pinto CL, Britto RR. Relationship between functional capacity assessed by walking test and respiratory and lower limb muscle function in community-dwelling elders. *Rev Bras Fisioter*. 2010;14(1):24-30.
183. Illi SK, Held U, Frank I, Spengler CM. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2012;42(8):707-24.
184. Chen B, Somers VK, Sun Q, Dai Y, Li Y. Implications of sympathetic activation for objective versus self-reported daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2022;45(7).

185. de Abreu RM, Rehder-Santos P, Minatel V, Dos Santos GL, Catai AM. Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review. *Auton Neurosci*. 2017;208:29-35.
186. Jones CU, Sangthong B, Pachirat O, Jones DA. Slow breathing training reduces resting blood pressure and the pressure responses to exercise. *Physiol Res*. 2015;64(5):673-82.
187. Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M, et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714-8.
188. Laciuga H, Davenport P, Sapienza C. The acute effects of a single session of expiratory muscle strength training on blood pressure, heart rate, and oxygen saturation in healthy adults. *Front Physiol*. 2012;3:48.
189. Patel SR. Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med*. 2019;171(11): Itc81-itc96.
190. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician*. 2016;94(5):355-60.
191. Sapienza CM, Wheeler K. Respiratory muscle strength training: functional outcomes versus plasticity. *Semin Speech Lang*. 2006;27(4):236-44.
192. Wilckens KA, Tudorascu DL, Snitz BE, Price JC, Aizenstein H, Lopez OL, et al. Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall. *Neurobiol Aging*. 2018;71:142-148.

## 8. EKLER

### EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU

Sayı: 24237859- 940  
Konu: Etik Kurul Onayı

15.12.2021

Sayın; Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKÇÜ  
Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyonu ABD

“Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Faklı Şiddetlerde Uygulanan Ekspiratuar Kas Kuvvet Eğitiminin Sistemik İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin İncelenmesi” başlıklı etik kurul 2021/363 protokol numaralı çalışma önerisi raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Faruk AYDIN  
Etik kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi |

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Faklı Şiddetlerde Uygulanan Ekspiratuar Kas Kuvvet Eğitiminin Sistemik İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin İncelenmesi"		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2021 /363		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ebru ÇALIK KÜTÜKÇÜ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyonu		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Fzt.Nurel ERTÜRK, Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin YAMAN, Uzm.dr.Sevim KAHRAMAN YAMAN, Uzm.Dr.Adem ÇELİK		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	TEZ <input checked="" type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No: 10</b>	<b>Tarih:13.12.2021</b>
	Doç.Dr.Ebru ÇALIK KÜTÜKÇÜ'nün sorumluluğunda yürütülmesi planlanan Uzm. Fzt. Nurel ERTÜRK'e ait "Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Faklı Şiddetlerde Uygulanan Ekspiratuar Kas Kuvvet Eğitiminin Sistemik İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin İncelenmesi" başlıklı 2021/363 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

<b>KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU</b>	
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Prof. Dr. Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU Başkan Yrd.:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. S. Murat KESİM Raportör:	Tıbbi Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Prof. Dr. Şafak ERSÖZ Üye:	Tıbbi Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nazım Ercüment BEYHUN Üye:	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Demet SAĞLAM AYKUT Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	OYLAMAYA KATILMADI

\* :Araştırma ile İlişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

İş  
Ma  
: C  
cu  
ris

**EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu**

**ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI: OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA FARKLI ŞİDDETLERDE UYGULANAN EKSPİRATUAR KAS KUVVET EĞİTİMİNİN SİSTEMİK İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ ÇALIŞMASI İÇİN AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU**

*(Fizyoterapistin Beyanı)*

Obstrüktif uyku apne sendromunda ekspiratuar kas kuvvet eğitiminin etkilerini araştıran klinik ve bilimsel çalışmalara yol gösterecek yeni bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Farklı Şiddetlerde Uygulanan Ekspiratuar Kas Kuvvet Eğitiminin Sistemik İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin İncelenmesi**” dir.

Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesinde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz Uzm. Fizyoterapist Nurel Ertürk tarafından da solunum kas kuvvetiniz, egzersiz kapasiteniz, hastalıkla ilişkili semptomlarınız, gündüz uyku hali, yorgunluk şiddetiniz ve uyku kaliteniz değerlendirilecektir. Solunum kaslarınızın kas kuvvetini arttırmak için size ücretsiz olarak küçük bir cihaz verilecektir. Fizyoterapist tarafından cihazı nasıl kullanacağınıza dair bir eğitim alacaksınız. Solunum egzersizleri ev egzersizleri olup uzaktan takipleri yapılacaktır. Fizyoterapistiniz tarafından haftalık telefon görüşmeleri ile danışmanlık verilip takiplerinizi yapılacaktır. Tedavi başlangıcından itibaren 2 haftada bir hastaneye gelip solunum kas kuvvet değerlendirmesi tekrarlanıp cihazınız için yeni ayarlar yapılacaktır.

Çalışmaya Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Merkezinde Polisomnografi ile orta OUAS tanısı konulan hastalar alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

**Değerlendirmeler sırasında oluşabilecek riskler:** Düşünülen herhangi bir risk bulunmamaktadır.

**Yapılacak değerlendirmelerin ve tedavilerin getireceği olası yararları:**

Hastaların;

- Solunum kaslarınız kuvvetlenebilir ve bu da uykuda solunumunuzun durma süresinin azalmasını sağlayabilir.
- Horlama, halsizlik gündüz uykululuk gibi semptomlarınız azalabilir.
- Yürüme mesafesiniz artabilir.
- Yorgunluk şikayetleriniz azalabilir.
- Hastalık şiddetiniz azalabilir.
- Ayrıca bu çalışma obstrüktif uyku apne sendromlu hastalara uygulanan kardiyopulmoner rehabilitasyon programlarına ışık tutucu olacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

*Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Sayın Uzm.Fizyoterapist Nurel Ertürk tarafından Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.*

Eğer bu araştırmaya katılırsam fizyoterapist ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sorun ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte 05056637544 no'lu telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun fizyoterapi programıma ve fizyoterapist ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. *Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.* Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

<b>Katılımcı:</b>	<b>Görüşme tanığı:</b>	<b>Katılımcı ile görüşen fizyoterapist:</b>
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı, soyadı:
Adres:	Adres:	Adres:
Tel.	Tel.	Tel.
İmza:	İmza:	İmza:



**EK-3: Dijital Makbuz****Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Nurel Ertürk  
Ödev başlığı: OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA FARKLI ...  
Gönderi Başlığı: OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA FARKLI ...  
Dosya adı: turnitin\_s\_nav\_sonras.docx  
Dosya boyutu: 613.53K  
Sayfa sayısı: 110  
Kelime sayısı: 21,762  
Karakter sayısı: 146,169  
Gönderim Tarihi: 21-Haz-2023 09:17ÖÖ (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2120166553



**EK-4: Orjinallik Raporu**

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA FARKLI  
ŞİDDETLERDE UYGULANAN EKSPİRATUAR KAS KUVVET  
EĞİTİMİNİN SİSTEMİK İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES  
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

## ORJİNALLİK RAPORU

% <b>13</b>	% <b>13</b>	% <b>2</b>	% <b>4</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>6</b>
<b>2</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>3</b>	<b>www.solunum.org.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>dspace.gazi.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>docplayer.biz.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>avesis.hacettepe.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to Hacettepe University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>

EK-5: Tez Çalışması ile İlgili Bildiriler



11<sup>TH</sup>

INTERNATIONAL MEDICINE AND  
HEALTH SCIENCES RESEARCHES  
CONGRESS

24 - 25  
DECEMBER

2022  
UTSAK

**CONFERENCE  
ABSTRACTS**  
*ÖZET KİTAPÇIĞI*



[www.utsakcongress.com](http://www.utsakcongress.com)

Presentation ID / Sunum No: 571

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9910-6336

| 95

## Orta Şiddetli Ouas'lı Hastalarda Altı Dakika Yürüme Testindeki Kalp Hızı Toparlanması İle İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Uzman Nurel Ertürk<sup>1</sup>, Dr. Adem Çelik<sup>2</sup>, Doç.Dr. Ebru Çalık Kütükcü<sup>3</sup><sup>1</sup>Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi<sup>2</sup>Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Bölümü, Uyku Ünitesi<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kalp ve Solunum Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

\*Corresponding author: Nurel Ertürk

**Özet:** Konu ve Amaç: 6 dakika yürüme testinin (6DYT) kalp hızı toparlanması (KHT), otonomik fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon ile ilişkili olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıkların da belirleyicisidir. Obstrüktif uyku apne sendromlu (OUAS) hastalarda otonom disfonksiyon görülmektedir. Bu çalışmada, orta şiddetli OUAS hastalarında 6DYT'deki toparlanma verileri ile polisomnografi test parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Yöntemler : 33 orta şiddetli OUAS' lu hastanın polisomnografi kayıtları incelendi. 6DYT başlangıç, bitiş kalp hızı (KH) ve 3. dakikak (dk) toparlanma kalp hızı (KHT3), sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB), dispne, yorgunluk ve bacak yorgunluğu verileri ve yürüme mesafesi kaydedildi. Hastaların 6DYT'deki KHT, zirve KH ile test bitiminden 3 dk sonraki KH arasındaki fark olarak hesaplandı. 6DYT parametreleri ile polisomnografi sonuçları arasındaki ilişki analiz edildi. Bulgular: 6DYT KHT ile apne-hipopne indeksi (AHI) ( $r=-0.420$ ,  $p=0.015$ ), AHINREM ( $r=-0.441$ ,  $p=0.010$ ) ve apne indeksi ( $r=-0.524$ ,  $p=0.002$ ) arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı. Supine AHI ile 6DYT yürüme mesafesi ( $r=-0.457$ ,  $p=0.007$ ) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı. 6DYT SKB fark değeri ile genel yorgunluk ( $r=0.525$ ,  $p=0.002$ ), dispne ( $r=0.668$ ,  $p<0.001$ ) ve bacak yorgunluğu ( $r=0.752$ ,  $p<0.001$ ) değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Sonuç: Orta şiddetli OUAS' lı hastalarda AHI ve apne indeksi arttıkça kalp hızı toparlanması olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca orta OUAS' lı hastalarda egzersizle sistolik kan basıncı arttıkça yorgunluk ve dispne algılaması da artmaktadır. Bu da, orta OUAS hastalarda otonomik disfonksiyon bozukluğunun varlığına işaret etmekte ve rehabilitasyon uygulamalarında bu duruma dikkat çekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Kalp Hızı Toparlanması, Sistolik Kan Basıncı, 6 Dakikalık Yürüme Testi

### Investigation of Factors Related to Heart Rate Recovery in the Six minute Walk Test in Patients With Moderate Severe Osas

**Abstract:** Subject and Purpose: The 6-minute walk test (6MWT) is associated with heart rate recovery (HRR), autonomic dysfunction, and inflammation, as well as a predictor of cardiovascular diseases. Autonomic dysfunction is observed in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). In this

study, we aimed to examine the relationship between 6MWT recovery values and polysomnography test parameters in moderate OSAS patients. Methods: Polysomnography records of 33 moderate OSAS patients were analyzed. 6MWT start, end heart rate (HR) and 3 minute (min) recovery heart rate (HRR3), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), dyspnea, fatigue and leg fatigue data and walking distance were recorded. The patients' HRR at 6MWT was calculated as the difference between peak HR and HR 3 minutes after the end of the test. The relationship between 6MWT parameters and polysomnography results was analysed. Results: 6MWT HRR was statistically significantly correlated with apnea-hypopnea index (AHI) ( $r=-0.420$ ,  $p=0.015$ ), AHINREM ( $r=-0.441$ ,  $p=0.010$ ) and apnea index ( $r=-0.524$ ,  $p=0.002$ ), respectively. There was a statistically significant correlation between supine AHI and 6MWT walking distance ( $r=-0.457$ ,  $p=0.007$ ). There was a statistically significant correlation between 6MWT SBP difference value and changes in general fatigue ( $r=0.525$ ,  $p=0.002$ ), dyspnea ( $r=0.668$ ,  $p<0.001$ ) and leg fatigue ( $r=0.752$ ,  $p<0.001$ ). Conclusion: In patients with moderate OSAS, heart rate recovery is negatively affected as AHI and apnea index increase. In addition, the perception of fatigue and dyspnea increases with the increase in systolic blood pressure with exercise in patients with moderate OSAS. This indicates the presence of autonomic dysfunction in moderate OSAS patients and draws attention to this situation in rehabilitation practices.

| 96

**Keywords:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Heart Rate Recovery, Systolic Blood Pressure, 6-Minute Walk Test



## 9. ÖZGEÇMİŞ