



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

TIBBİ BİYOKİMYA

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALIĞINDA
İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRESİN BAĞ DOKUSU
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülşah KÖSE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

RİZE/2025



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

TIBBİ BİYOKİMYA

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALIĞINDA
İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRESİN BAĞ DOKUSU
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülşah KÖSE

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Medeni ARPA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

RİZE/2025

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

“Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalığında İnflamasyon Ve Oksidatif Stresin Bağ Dokusu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemleri kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr.Gülşah KÖSE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilimsel yaklaşımı, titizliği ve yol gösterici katkılarıyla bana rehberlik eden; sabrı ve desteğiyle çalışmamın tamamlanmasında çok büyük emeği olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Medeni ARPA'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim, yaklaşımı ve deneyimiyle mesleki ve akademik bakış açımın gelişmesine katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Hülya KILIÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve akademik gelişimime katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Adnan YILMAZ, Prof. Dr. Yusuf TUTAR, Doç. Dr. Ayşegül SÜMER ve Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAK'a; anabilim dalımız eski öğretim üyesi değerli Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca donanımlı ve deneyimli yaklaşımlarıyla bana rehberlik eden, mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesine katkı sağlayan saygıdeğer Uzm. Dr. Bayram ŞEN'e,

Tez sürecimde klinik verilerin sağlanmasında yardımcı olan, bilimsel görüş ve önerileriyle katkı sağlayan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ünal ŞAHİN ve Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BİRİNCİ'ye, yardımlarını esirgemeyen uyku laboratuvarı teknisyeni Salih ÖZ'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi paylaşımı, dayanışma ve destekleriyle bu süreci daha verimli ve keyifli hale getiren asistan doktor arkadaşlarım Dr. Hacer BİLGİN TOPALOĞLU, Dr. Merve TÜRKER, Dr. Esra YILMAZ, Dr. Kübra SÖNMEZ, Dr. Kevser GÜMÜŞSOY, Dr. Furkan Eren PINARCIK, Dr. Zülal COŞGUN ve Dr. Ceylan ARSLAN DENİZHAN'a,

Tez sürecimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tecrübelerinden faydalandığım sevgili Öğr. Gör. Dr. Sibel MATARACI KARAKAŞ ve Arş. Gör. Eda YILMAZ KUTLU'ya,

Asistanlık sürecim boyunca ilgi ve yardımlarını esirgemeyen teknisyen sorumlumuz Köksal KARACA, tüm diğer değerli laboratuvar teknisyenleri ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgi, sabır ve anlayışlarıyla bana güç veren, her adımda yanımda olduklarını hissettiren, akademik ve mesleki yolculuğum boyunca bana güven duyan, manevi destek veren, üzerimde sonsuz emeği olan sevgili annem Filiz YILMAZ, babam Adem Ali YILMAZ, ablalarım Ebru YILMAZ ve Esra KULELİ, kardeşim Öğr. Gör. Dt. Gizem YILMAZ, yeğenlerim Gülce, İlteriş Kağan, Fatih Tuna ve İldeniz'e,

Varlığıyla güç veren, zor anları aşılabılır yapan, yoğunluğumu anlayışla karşılayan, yorgunluğumu benimle paylaşan, sabrı ve sevgisiyle bu süreci benimle birlikte taşıyan, hayat yolculuğumu anlam ve huzurla paylaştığım sevgili eşim Mert KÖSE'ye,

Bu süreç boyunca varlığı benim için en önemli motivasyon kaynağı olan, sevgisiyle yorgunluğumu unutturan, kalbimi sakinleştirip gücümü tazeleyen, hayatımın en kıymetli parçası canım kızım Güliz'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: TSA-2025-2206

İÇİNDEKİLER

TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR.....	IX
TABLO LİSTESİ	XIII
ŞEKİL LİSTESİ	XIV
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Uyku ve Uyku Hastalıkları Sınıflaması	2
2.2. Obstrüktif Uyku Apnesi	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Risk faktörleri.....	5
2.2.2.1.Cinsiyet.....	5
2.2.2.2. Obezite.....	6
2.2.2.3. Yaş	7
2.2.2.4. Anatomik Faktörler	7
2.2.2.5. Genetik Faktörler	8
2.2.2.6. Diğer faktörler	8
2.2.2.7. Eşlik eden hastalıklar.....	9
2.2.3. Patofizyoloji	9
2.2.3.1. Üst Solunum Yolu Çökebilirliği	9
2.2.3.2. Üst Solunum Yolu Kas Tonusu ve Nöromusküler Kontrol.....	10
2.2.3.3. Uyanma (Arousal) Eşiği.....	10
2.2.3.4. Hipoksemi ve Sistemik Etkileri	11
2.2.4. Klinik Özellikler	11

2.2.4.1. Semptomlar	11
2.2.4.2. Fizik Muayene.....	13
2.2.4.3. Radyolojik Görüntüleme	15
2.2.4.4. Polisomnografi:	15
2.2.5. OUAS Şiddetinin Değerlendirilmesi ve Tanı Kriterleri	18
2.2.6. OUAS Komplikasyonları.....	19
2.2.6.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	20
2.2.6.1.1. Hipertansiyon.....	20
2.2.6.1.2. Koroner Arter Hastalığı	20
2.2.6.1.3. Kalp Yetmezliği.....	21
2.2.6.1.4. Aritmiler	21
2.2.6.2. Pulmoner hastalıklar	21
2.2.6.3. Psikiyatrik sonuçlar	22
2.2.6.4. Endokrinolojik sonuçlar	22
2.2.6.4.1. Obezite, İnsülin Direnci ve T2DM.....	22
2.2.6.5. Böbrek Hastalıkları	22
2.2.6.6. Gastrointestinal Sonuçlar	23
2.2.6.7. Nörolojik Hastalıklar	23
2.2.7. Tedavi.....	23
2.2.7.1. Genel önlemler	23
2.2.7.2. PAP (Pozitif Havayolu Basıncı) Tedavisi.....	24
2.2.7.3. Oral Aparent Tedavisi.....	25
2.2.7.4. Cerrahi tedavi	26
2.2.8. OUAS ve İnflamasyon	26
2.2.8.1. TNF- α	29
2.2.8.2. IL-6.....	30
2.2.8.3. MMP-2 ve MMP-9	30
2.2.8.4. Elastin Yıkım Ürünü Desmozin.....	32
2.2.8.5. Cellular Fibronectin (cFN)	34
2.2.8.6. Syndecan-1 (SDC-1).....	36
2.2.8.7. MDA ve GSH	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40

3.1. Çalışma Grubu, Etik Konular.....	40
3.2. PSG Yöntemi	40
3.3. Dışlama Kriterleri.....	41
3.4. Biyokimyasal Analizler.....	42
3.4.1. ELISA İşlem Basamakları.....	42
3.4.2. GSH Ölçümü.....	48
3.4.3. MDA Ölçümü.....	49
3.4.4. İstatistiksel Analiz.....	51
4.BULGULAR.....	52
5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇLAR	74
7.KAYNAKLAR.....	75

KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apnea-hypopnea index
AHİ	:Apne -Hipopne İndeksi
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
APAP	: Automatic Positive Airway Pressure
ASDA	: American Sleep Disorders Association
BPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cFN	: Cellular Fibronectin
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CRP	: C-Reactive Protein
DM/T2DM	: Diabetes Mellitus
ECM	: Extracellular matrix
EDP	: Elastin-Derived Peptides
EEG	: Elektroensefelografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMG	: Elektromyelografi
EOG	: Elektrookülogram
ESS	: Epworth Sleepiness Scale
FN	:Fibronektin
GAUH	:Gündüz Aşırı Uykululuk Hâli
GC	:Glikokaliks

GER	:Gastroesophageal Reflux
GSH	:Glutasyon
Hb	:Hemoglobin
HDL-K	:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü
HfrEF	:Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
HRP	:Horseradish Peroxidase
HSAT	:Home Sleep Apnea Test
HT	:Hipertansiyon
ICSD	:International Classification of Sleep Disorders
IH	:Intermittant hypoxia
IL-6	: İnterlökin-6
IMG#	: İmmatür Granülosit Sayısı
IMG%	:İmmatür Granülosit Yüzdesi
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL-K	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü
LYM#	:Lenfosit sayısı
MaxO₂	:Maksimum Oksijen Konsantrasyonu
MDA	:Malondialdehit
MinO₂	:Minimum Oksijen Konsantrasyonu
MMP-2	: Matriks Metalloproteinaz-2
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz-9
MONO#	:Monosit sayısı
MPV	:Ortalama trombosit hacmi

MRA	: Mandibular Repositioning Appliance
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa B
NREM	: Non-Rapid Eye Movement
OA	: Oral Aparey
OCST	: Out-of-Center Sleep Testing
ODI	: Oxygen Desaturation Index
OrtO₂	: Ortalama O ₂ konsantrasyonu
OS	: Overlap Sendromu
OSAS	: Obstructive Sleep Apnea Syndrome
OUA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAP	: Pozitif Havayolu Basıncı
PKC	: Protein Kinaz Cf
PLCC	: Büyük Trombosit Sayısı
PLCR	: Büyük Trombosit Oranı
PLT	: Trombosit sayısı
POSA	: Positional Obstructive Sleep Apnea
PSG	: Polisomnografi
RAAS	: Renin-Angiotensin-Aldosterone System
RDI	: Respiratory Disturbance Index
REM	: Rapid Eye Movement
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SaO₂	: Arteriyel oksijen satürasyonu
SDC-1	: Syndecan-1

- SHHS** : Sleep Heart Health Study
- T88** : %88 Oksijen satürasyonunun altında geçen süre yüzdesi
- T90** : %90 Oksijen satürasyonunun altında geçen süre yüzdesi
- TBARS** : Thiobarbituric Acid Reactive Substances
- TG** : Trigliserid
- TNF- α** : Tümör Nekroz Faktörü Alfa
- VEGF** : Vasküler Endotelyal Growth Faktör
- VKİ** : Vücut Kitle İndeksi
- WBC** : White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kullanılan ELISA kitlerinin özellikleri.....	44
Tablo 2. Biyokimyasal analizlerde kullanılan malzeme ve cihazlar.....	51
Tablo 3. OUAS Hastalarında PSG ve Klinik Parametrelerin Şiddet Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4. OUAS Hastalarında Bağ Dokusu Belirteçlerinin Şiddet Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	55
Tablo 5. OUAS Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin Şiddet Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	56
Tablo 6. OUAS Hastalarında PSG ve Klinik Parametrelerin Bağ Dokusu Belirteçleriyle Spearman Korelasyonu.....	58
Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerinin PSG Parametreleriyle Korelasyonu.....	60
Tablo 8. Hematolojik Parametrelerinin PSG Parametreleriyle Korelasyonu.....	61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastaların akış diyagramı.....	41
Şekil 2. TNF- α Konsantrasyon Grafiği.....	44
Şekil 3. IL-6 Konsantrasyon Grafiği.....	45
Şekil 4. MMP-2 Konsantrasyon Grafiği.....	45
Şekil 5. MMP-9 Konsantrasyon Grafiği.....	46
Şekil 6. Cellular Fibronectin Konsantrasyon Grafiği.....	46
Şekil 7. Desmozin Konsantrasyon Grafiği.....	47
Şekil 8. Syndecan-1 Konsantrasyon Grafiği.....	47
Şekil 9. GSH Konsantrasyon Grafiği.....	49
Şekil 10. MDA Konsantrasyon Grafiği.....	50
Şekil 11. OUAS Hastalarında Polisomnografi ve Klinik Parametrelerin Bağ Dokusu Belirteçleriyle Korelasyon Ağı (Hub merkezli boyutlandırma: Mavi=Klinik, Kırmızı=Bağ Doku Belirteçleri).....	59

ÖZET

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALIĞINDA İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRESİN BAĞ DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hastalarında inflamasyon ve oksidatif stresin bağ dokusu üzerine etkilerini biyokimyasal parametreler üzerinden değerlendirmek ve bu biyokimyasal belirteçlerin hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya polisomnografi ile OUAS tanısı konan toplam 70 hasta dahil edildi. Hastalar apne-hipopne indeksi (AHİ) değerlerine göre hafif-orta OUAS (AHİ <30, n=46) ve ağır OUAS (AHİ ≥30, n=24) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Serum örneklerinden inflamatuvar belirteçleri (TNF- α , IL-6), bağ dokusu yıkım ve ekstrasellüler matriks belirteçleri (MMP-2, MMP-9, desmozin, cellular fibronectin (cFN), syndecan-1 (SDC-1)) ELISA yöntemiyle; oksidatif stres belirteçleri (malondialdehit:MDA, glutatyon:GSH) ise spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmalar uygun parametrik ve non-parametrik testlerle yapıldı. Klinik, polisomnografik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Çoklu ilişkiler network analizleriyle görselleştirildi.

Bulgular: Ağır OUAS grubunda inflamatuvar sitokinlerden TNF- α (p=0.037) ve IL-6 (p=0.011) düzeyleri ile bağ dokusu yıkım belirteçlerinden MMP-2 (p=0.010), MMP-9 (p=0.024), desmozin (p=0.015) ve cFN (p=0.001) düzeyleri hafif-orta OUAS grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Buna karşılık SDC-1, GSH ve MDA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Polisomnografik parametreler incelendiğinde ağır OUAS grubunda (AHİ≥30) ODI (p<0.001), desatürasyon sayısı (p<0.001), T88 (p<0.001) ve T90 (p<0.001) değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu; evre 3 uyku süresinin (p<0.001) azaldığı ve evre 2 uyku süresinin (p<0.001) arttığı belirlendi. Korelasyon analizlerinde, OUAS şiddetini yansıtan parametrelerin özellikle MMP-2, MMP-9, desmozin ve cFN ile anlamlı pozitif ilişkiler gösterdiği saptandı. Ayrıca bağ doku belirteçlerinin kendi aralarında güçlü pozitif korelasyonlar sergilediği, network analizlerinde merkezi konumda yer aldığı belirlendi. Bu durum OUAS patofizyolojisinde inflamasyon, hipoksi ve ekstrasellüler matriks yıkımının birbirini tetikleyen bütüncül bir süreç olduğunu düşündürdü.

Sonuç: Bu çalışma, OUAS şiddeti arttıkça sistemik inflamasyonun ve bağ dokusu yıkımının belirginleştiğini göstermektedir. Özellikle MMP-2, MMP-9, desmozin ve cFN düzeylerindeki artış, ekstrasellüler matriks yeniden yapılanmasının OUAS patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Buna karşın oksidatif stres belirteçleri olan GSH ve MDA'nın hastalık şiddetinden bağımsız seyretmesi, kompensatuvar mekanizmalar veya metodolojik faktörlerle ilişkili olabilir. Bulgular, OUAS'nin yalnızca bir solunum bozukluğu değil, inflamasyon ve bağ dokusu metabolizmasındaki değişikliklerle karakterize sistemik bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu; inflamasyon; oksidatif stres; matriks metalloproteinazlar; bağ dokusu; desmozin; hücresel fibronectin

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS ON CONNECTIVE TISSUE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of inflammation and oxidative stress on connective tissue in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and to investigate the relationship between these biochemical markers and disease severity.

Materials and Methods: A total of 70 patients diagnosed with OSAS by polysomnography were included in this study. Patients were divided into two groups according to the apnea–hypopnea index (AHI): mild–moderate OSAS (AHI <30, n=46) and severe OSAS (AHI ≥30, n=24). Serum levels of inflammatory markers (TNF- α , IL-6) and connective tissue and extracellular matrix markers (MMP-2, MMP-9, desmosine, cellular fibronectin (cFN), syndecan-1 (SDC-1)) were measured using ELISA, while oxidative stress markers (malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH)) were determined by spectrophotometric methods. Intergroup comparisons were performed using appropriate parametric and non-parametric tests. Associations between clinical, polysomnographic, and biochemical parameters were analyzed using Spearman correlation analysis. In addition, network analyses were conducted to visualize multidimensional relationships among variables.

Results: Serum levels of the inflammatory cytokines TNF- α (p=0.037) and IL-6 (p=0.011) were significantly higher in the severe OSAS group compared with the mild–moderate group. Among connective tissue degradation markers, MMP-2 (p=0.010), MMP-9 (p=0.024), desmosine (p=0.015), and cFN (p=0.001) levels were also significantly increased in patients with severe OSAS. In contrast, no significant differences were observed between groups with respect to SDC-1, GSH, or MDA levels (p>0.05). Polysomnographic evaluation revealed significantly higher AHI, ODI, desaturation count, T88, and T90 values in the severe OSAS group, accompanied by reduced stage 3 sleep and increased stage 2 sleep duration (p<0.001 for each one). Correlation analyses demonstrated that parameters reflecting OSAS severity were significantly and positively associated with connective tissue degradation markers, inflammatory cytokines, oxygenation indices, and sleep architecture parameters. Furthermore, strong intercorrelations among connective tissue markers and their central positioning in network analyses suggested that inflammation, hypoxia, and extracellular matrix degradation represent interconnected and mutually reinforcing processes in OSAS pathophysiology.

Conclusion: This study demonstrates that increasing OSAS severity is associated with enhanced systemic inflammation and connective tissue degradation. Elevated levels of MMP-2, MMP-9, desmosine, and cFN indicate that extracellular matrix remodeling plays a significant role in OSAS pathogenesis. In contrast, the lack of significant differences in oxidative stress markers such as GSH and MDA may be related to compensatory mechanisms or methodological factors. Overall, these findings support the concept that OSAS is not merely a respiratory disorder but a systemic disease characterized by inflammatory activation and alterations in connective tissue metabolism.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome; inflammation; oxidative stress; matrix metalloproteinases; connective tissue; desmosine; cellular fibronectin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

OUAS, uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayan şekilde kollabe olması sonucu gelişen ve hava akımının kısmi (hipopne) ya da tam (apne) olarak kesilmesiyle seyreden bir hastalıktır (1). Bu solunumsal bozukluklar, sık uyanmalarla birlikte aşırı gündüz uykululuğuna yol açmakta ve aralıklı hipoksi epizotlarını takiben hızlı reoksijenasyon süreçleri ile karakterize edilmektedir (2). OUAS tanısı alan bireylerde iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, inme gibi hastalıkların gelişme riskinin anlamlı düzeyde arttığı bilinmektedir (3, 4).

OUAS hastalarında aralıklı hipoksemiye bağlı olarak ortaya çıkan, tekrarlayan deoksijenasyon ve yeniden oksijenlenme döngülerinin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimini tetiklediği ve bunun sonucunda proteinler, DNA ve lipidlerde yapısal ve fonksiyonel hasar geliştiği gösterilmiştir (5). Ayrıca aralıklı hipoksemimin, proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı, metabolik bozukluklarda artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6).

Alta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, mevcut çalışmalar OUAS hastalarında oksidatif stres ve sistemik inflamasyonun, kardiyovasküler morbidite ile vasküler disfonksiyonun ortaya çıkışı ve ilerlemesinde temel patofizyolojik süreçler arasında yer aldığını düşündürmektedir (7).

Apne-hipopne indeksi gibi geleneksel OUAS şiddet ölçütlerinin, uyku apnesinin fizyolojik sonuçlarını ve gece hipoksemisine bağlı patofizyolojik yükü tam olarak yansıtamadığı; dolayısıyla bu parametrelerin OUAS'a eşlik eden sistemik inflamasyon ve oksidatif stres yükünü ne ölçüde temsil ettiği halen tartışmalıdır. (8)

Bu bağlamda, OUAS 'ta hastalık şiddeti ile oksidatif stres, inflamasyon ve ekstrasellüler matriks yıkımı ile ilişkili biyobelirteçler arasındaki ilişkinin ortaya konulması; hem hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına hem de PSG'ye ek olarak biyokimyasal belirteçlerin klinik kullanım potansiyelinin değerlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, OUAS tanısı alan bireylerde hastalık şiddeti ile TNF- α , IL-6, MMP-2, MMP-9, MDA, GSH, hücrel fibronektin, syndecan-1 ve desmozin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Böylece elde edilen bulguların, OUAS'a eşlik eden sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler hasar mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlaması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku ve Uyku Hastalıkları Sınıflaması

Uyku, bireyin dış uyaranlarla (ses, ışık veya temas) sonlandırılabilen ya da belirli bir sürenin sonunda kendiliğinden sona eren, fizyolojik temelli bir bilinçsizlik durumudur (9).

Uyku, hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği Non-REM (NREM) uyku ile hızlı göz hareketleriyle karakterize REM uyku dönemlerinin periyodik olarak birbirini izlemesi şeklinde organize bir yapıya sahiptir. İnsanlarda, uyanıklık dönemini takiben uyku genellikle NREM uykusunun ardışık evreleri ile başlamakta ve bunu REM uykusu izlemektedir. Uyku başlangıcından yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM dönemi ortaya çıkar. Uykuya dalıştan ilk REM döneminin sonuna kadar geçen süre bir uyku döngüsü (siklus) olarak tanımlanmakta olup, bu döngünün süresi bireyler arasında 90–120 dakika arasında değişkenlik göstermektedir. NREM ve REM dönemlerinden oluşan bu döngü, bir gece boyunca genellikle 4–6 kez tekrarlanmaktadır (10).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM), uyku ve uyku ile ilişkili olayların skorlanmasına yönelik standart kurallar, terminoloji ve teknik kriterleri içeren bir kılavuz yayınlamış olup, günümüzde polisomnografik değerlendirmelerde bu kriterler esas alınmaktadır (11). Buna göre NREM uyku üç evreden (N1, N2, N3); toplam uyku, uyanıklık (W), nonREM evre 1 (N1), nonREM evre 2 (N2), nonREM evre 3 (N3) ve REM (R) olarak 5 evreden oluşmaktadır. Bu sınıflamaya göre, sağlıklı bireylerde tüm gece uykusunun yaklaşık %2–5'i N1, %45–55'i N2, %20–25'i N3 ve %20–25'i REM uykusundan oluşmaktadır (12). Uyku evrelerinin sınıflandırılması; elektroensefalografi (EEG) bulguları, oküler hareketler ve kas tonusundaki değişiklikler esas alınarak yapılmaktadır (10).

Düzenli ve sağlıklı uyku, yaşam kalitesinin korunması ve genel sağlık durumunun sürdürülmesi açısından vazgeçilmezdir (13). Organizmanın yenilenmesi, büyüme ve gelişim süreçlerinin desteklenmesi, metabolik dengenin sağlanması, nöronal plastisite, öğrenme ve bellek işlevleri açısından kritik rol üstlenmektedir (9). Karmaşık bir biyolojik süreç olan uyku, organizmanın tüm sistemlerini etkiler; bunun kalitesinde veya bütünlüğünde meydana gelen bozulmalar çeşitli patolojik tabloların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

Uyku bozukluklarına ilişkin ilk sınıflama, 1979 yılında Amerikan Uyku Bozuklukları Derneği (American Sleep Disorders Association, ASDA) tarafından *Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders* başlığıyla yayımlanmıştır (14). Bu sınıflama, 1991 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) tarafından gözden geçirilmiş ve *International Classification of Sleep Disorders-1 (ICSD-1)* adıyla güncellenmiştir (15). 2005 yılında bu sınıflamanın patofizyoloji temelli ikinci versiyonu olan ICSD-2 yayınlanmıştır. 2011 yılında ICSD-2 revize edilmiş ve 2014 yılında daha kapsamlı bir yapı sunan ICSD-3 geliştirilmiştir. ICSD-3'ün ardından uyku tıbbı alanındaki bilgi birikimi hızla artmış ve çok sayıda bilimsel çalışma literatürde yer almıştır. Son olarak Haziran 2023'te ICSD-3 Text Revision (ICSD-3-TR) yayımlanmıştır.

ICSD-3-TR'ye göre uyku bozuklukları yedi ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamanın ikinci sırasında “Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları” yer almaktadır (16):

1. İnsomniler
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
3. Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
4. Sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. Diğer uyku hastalıkları

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tanısında altın standart yöntem polisomnografi (PSG) olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte kesin tanı, PSG'nin hastanın klinik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri ve semptomlarının birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır (17). Uyku sırasında ortaya çıkan tüm solunumsal anormallikler, uluslararası sınıflama sistemlerinde beş ana kategoride “*uyku ile ilişkili solunum bozuklukları*” başlığı altında sınıflandırılmaktadır (16):

- 1.Obstrüktif uyku apne bozuklukları
- 2.Santral uyku apne sendromları
- 3.Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları
- 4.Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu
- 5.İzole semptom ve varyantlar
 - Horlama
 - Katatreni (uyku ilişkili inleme)

2.2. Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA), uykunun herhangi bir evresinde üst solunum yolunun tekrarlayan şekilde daralması veya tamamen kapanmasıyla ortaya çıkan, fizyolojik ve klinik açıdan önemli bir uyku bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, solunumun kesintiye uğramasıyla birlikte oksijen düzeylerinde düşüşe ve uyku mimarisinin bozulmasına neden olur; sonuç olarak bireyde gündüz saatlerinde belirgin uykululuk hali, iş performansında azalma gibi durumlar gelişebilir. Her iki terim aynı patofizyolojik süreci tanımlasa da, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) ifadesi sistemik etkileri vurgulamak açısından daha yaygın biçimde kullanılırken, OUA ifadesi daha çok klinik bir tanı olarak kullanılır. Tanı sürecinde klinik bulguların yanı sıra objektif değerlendirme yöntemlerine de ihtiyaç duyulur. Bu amaçla altın standart olarak kabul edilen PSG'nin yanı sıra daha az hassas olan Home Sleep Apnea Test (HSAT) veya merkez dışı uyku testleri (OCST) gibi alternatif yöntemler de tanılarda süreçte yer alabilir (18).

2.2.1. Epidemiyoloji

Obstrüktif uyku apnesi her yaş grubunda görülebilmektedir (19). Prevalans verileri büyük ölçüde erişkin popülasyon üzerinde gerçekleştirilen kesitsel araştırmalardan elde edilmiştir (11). OUAS prevalansına ilişkin tahminler; uyku ile ilişkili solunumsal olayların tanımlanma biçimine, sıklıklarına ve hastalık tanısında kullanılan kriterlere önemli ölçüde bağlıdır (19).

1990'lı yıllarda ABD'de yürütülen toplum temelli çalışmalarda, AHİ eşik değeri 5 olay/saat olarak kabul edildiğinde, OUAS prevalansı kadınlarda %9, erkeklerde ise %24; ancak gündüz aşırı uykululuk kriteri eklendiğinde bu oran

kadınlarda %2, erkeklerde ise %4 olarak bildirilmiştir (20). Bu durumun, OUAS'lı bireylerin önemli bir kısmının gündüz uykululuğunu bildirmemesiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (19).

Sonraki çalışmalarda prevalans oranlarının arttığı, orta yaş grubundaki (30–70 yaş) kadınlarda %17'ye, erkeklerde ise %34'e ulaştığı rapor edilmiştir (21). Bu artış, son 20 yıl içerisinde yetişkin popülasyonda gözlenen vücut kitle indeksi (VKİ) yükselişi ile ilişkilendirilerek dünya genelinde yaklaşık bir milyar kişinin OUAS'lı olduğu ve bu bireylerin büyük çoğunluğunun tanısız olduğu öne sürülmektedir (22). *Türkiye Yetişkin Nüfusunda Uyku Bozuklukları Epidemiyolojisi* çalışmasında 5021 kişilik bir örnekleme uykü şikayetlerinin yaygınlığı araştırılmış ve tahmini OUAS prevalansı %14 olarak rapor edilmiştir (14).

2.2.2. Risk faktörleri

OUAS, üst solunum yolunun daralması veya tıkanmasıyla ilişkili çeşitli etmenler sonucunda gelişebilmektedir. Bu duruma zemin hazırlayan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar arasında en belirgin olanlar erkek cinsiyet ve obezite olarak öne çıkmaktadır. OUAS gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörleri şunlardır: Cinsiyet, obezite, yaş, ırk, anatomik faktörler, genetik faktörler, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri ve eşlik eden hastalıklar (14).

2.2.2.1. Cinsiyet

Genel popülasyon verileri, OUAS'ın erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar erkeklerde premenopozal dönemdeki kadınlardan yaklaşık 2–4 kat daha sık görüldüğünü bildirmektedir (22). Kadınlarda bu, özellikle östrojen ve progesteronun üst solunum yolu açıklığını ve solunumsal kontrolü koruyucu etkisiyle ilişkilendirilmiştir (23, 24). Nitekim menopoz sonrasında kadınlarda OUAS prevalansı ve şiddetinin belirgin biçimde arttığı ve 65 yaş üzerinde erkeklere yaklaştığı gösterilmiştir (24).

Hormonlar dışında anatomik ve fizyolojik farklılıklar da cinsiyete bağlı etkiye katkı sağlar. Erkeklerin boyun çevresi daha geniş olup üst havayolu etrafında daha fazla yağ birikimine neden olduğu için üst solunum yolu kollapsa daha yatkındır. Kadınlarda ise daha avantajlı bir kraniofasial yapı ve periferik yağ dağılımı sayesinde kısmen OUAS'tan korunabilirler (23-25). Ayrıca kadın hastalarda ventilatuar kontrol

sistemi daha stabil olabilmektedir (26). Bu hormonal ve fizyolojik etkenler sonucunda, kadınlarda apne-hipopne epizodlarının süresi daha kısa ve toplam AHİ değerleri, benzer özellikteki erkeklere oranla daha düşük olabilmektedir (23, 27).

Cinsiyete bağlı olarak OUAS'ın klinik özellikleri ve semptom profili de farklılık göstermektedir. Erkek hastalar, genellikle gürültülü horlama, eşleri tarafından gözlenen apne atakları ve gündüz aşırı uyku hali gibi klasik belirtilerle başvurmaktadır; bu hastalarda AHİ değerleri daha yüksektir (28, 29). Kadın hastalarda ise apne/hipopne sıklıkla REM uykusu sırasında yoğunlaşmakta ve bu durum gece boyunca daha düşük ortalama AHİ değeriyle sonuçlanmaktadır (30). Bununla birlikte REM dönemindeki solunum olayları kadınlarda belirgin oksijen desatürasyonuna ve uyku bölünmesi gibi durumlara yol açarak önemli klinik etkiler oluşturur.

Sonuç olarak, cinsiyet hem OUAS'ın görülme sıklığını hem de klinik seyrini şekillendirmekte; hormonal, anatomik ve fizyolojik farklılıklar ile uyku evresi ve semptom paternlerindeki değişimler, erkek ve kadınlarda farklı OUAS fenotiplerine yol açmaktadır.

2.2.2.2. Obezite

Obezite, OUAS için en önemli risk faktörlerinden biridir (31). Literatürde OUAS hastalarının büyük çoğunluğunun obez olduğu gösterilmiştir (32). Bazı çalışmalarda bu oran en az %70 olarak bildirilmiş ve vücut ağırlığındaki %10'luk bir artışın, OUAS gelişme riskini yaklaşık altı kat artırdığı tespit edilmiştir (33). Genel yetişkin popülasyonda OUAS prevalansı yaklaşık %25 iken, obez bireylerde bu oran %45'e kadar çıkmaktadır (34). Obezitenin OUAS üzerindeki etkisi, özellikle belirli bölgelerdeki yağ birikimiyle ilişkilidir. Üst solunum yolunu çevreleyen dokularda biriken yağ, havayolu lümenini daraltarak kollapsa yatkınlığı artırmakta; bu durum apne gelişimini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca toraks çevresindeki yağ birikimi (trunkal obezite), göğüs duvarı kompliyansını ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltarak oksijen ihtiyacını artırabilir. OUAS'lı bireylerde visceral obezite de sıklıkla görülmektedir. Obezitenin yaygınlaşması, OUAS prevalansını gelecekte daha da artırma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle kilo verme, özellikle obez OUAS hastalarında, AHİ değerlerini düşürerek hastalığın şiddetini azaltan etkili bir tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir.

2.2.2.3. Yaş

Yaş ilerledikçe OUAS prevalansı anlamlı şekilde artmaktadır. Özellikle 65 yaş üzerindeki bireylerde OUAS görülme sıklığı, 30–64 yaş grubuna kıyasla yaklaşık 2–3 kat daha fazladır (35). Veriler, yaşlanmaya bağlı anatomik yeniden şekillenme, kas etkinliğinde azalma ve uyku sürdürme mekanizmalarındaki zayıflamanın, ileri yaş grubunda OUAS riskini yükselten başlıca etmenler olduğunu düşündürmektedir (36). İleri yaş kadınlarda östrojen ve progesteron düzeylerindeki düşüş, üst havayolu kas tonusunun azalmasına ve havayolu direncinin artmasına neden olarak postmenopozal kadınlarda OUAS riskini yükseltmektedir (37, 38) . Bu nedenle, postmenopozal dönemde kadınlardaki OUAS sıklığı, premenopozal döneme göre yaklaşık iki kat artmakta ve benzer yaştaki erkeklerle eşitlenmektedir (39).

Sonuç olarak yaşlanma, hem erkeklerde hem de kadınlarda OUAS riskini artıran; anatomik, hormonal ve fizyolojik değişimlerle hastalığın patofizyolojisini etkileyen kritik bir faktördür.

2.2.2.4. Anatomik Faktörler

Obstrüktif uyku apnesi gelişiminde üst solunum yolunun boyutu ve yapısal özellikleri belirleyici rol oynamaktadır; dilin büyük hacimli olması (makroglossi), yumuşak damağın uzun ve aşağı yerleşimli olması, farenks yan duvarlarının kalınlaşması veya mandibulanın geride konumlanması (retrognati), üst havayolu açıklığını azaltarak uyku sırasında havayolu çökmesine zemin hazırlar. Benzer şekilde, havayolu basıncının artışına neden olan kronik nazal tıkanıklık ve artmış nazal direnç de apne ataklarını tetikleyebilir (40). Erişkin OUAS hastalarında, özellikle obeziteye bağlı olarak dil kökü çevresi ve yumuşak damak bölgesinde biriken yumuşak dokular, faringeal açıklığın daralmasına yol açmakta ve bu durum üst havayolunun çökme riskini artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (41).

Çocukluk çağında ise OUAS genellikle adenotonsiller hipertrofiye bağlı olarak gelişmektedir. Özellikle 2–8 yaş arası dönemde tonsil ve adenoid dokularının nispi büyüklüğü, çocuklarda üst havayolunu daraltan başlıca faktörlerden biridir. Bu nedenle pediatrik OUAS olgularında ilk tedavi seçeneği genellikle adenotonsillektomidir (42).

Cinsiyete özgü anatomik farklılıklar da OUAS riskini etkilemektedir. Erkeklerin üst havayolu çapı kadınlara göre daha geniş olsa da, orofarinkslerinin daha

uzun ve yumuşak olması ile dil kökü çevresinde daha fazla yağ dokusu birikimi, havayolu kollapsına yatkınlığı artırmaktadır (43). Kadınlarda ise üst havayolu boyutu daha küçük olmasına rağmen dokuların daha rijit olması kollapsa karşı direnç sağlar. Ayrıca östrojen ve progesteron gibi hormonlar, üst havayolu kas tonusunu destekleyerek menopoz öncesi dönemde kadınları OUAS'a karşı koruyucu etki gösterir (23).

2.2.2.5. Genetik Faktörler

Obstrüktif uyku apne sendromu gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı, aile ve ikiz çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Araştırmalar, AHİ değerlerindeki bireysel farklılıkların yaklaşık %40'ının kalıtsal etkenlere bağlı olduğunu göstermektedir (44). Ancak bu genetik yatkınlık, hastalık riskini çoğunlukla dolaylı yollarla etkilemektedir. Obezite, kraniyofasiyal yapı ve üst solunum yolundaki kasların sinirsel kontrolü gibi ara fenotipler, genetik etkilerin OUAS gelişimine katkı sunduğu başlıca mekanizmalar arasında olabileceği raporlanmıştır (45). OUAS'un genetik altyapısı oldukça karmaşık olup, tek bir gen varyantı ile açıklanması mümkün değildir. Mevcut bulgular, hastalığın poligenik ve heterojen bir yapıya sahip olduğunu; birden fazla genetik varyantın çevresel faktörlerle etkileşerek hastalık riskine küçük fakat anlamlı katkılar sunduğunu ortaya koymaktadır (45, 46).

2.2.2.6. Diğer faktörler

Sigara kullanımı, alkol tüketimi ve sedatif/hipnotik ilaçlar, OUAS açısından önemli çevresel ve yaşam tarzı risk faktörleri arasında yer almaktadır. Aktif veya pasif sigara maruziyeti, üst solunum yolu mukozasında inflamasyona neden olarak ve solunum kontrolünü bozarak OUAS riskini artırmaktadır (47). Alkol tüketimi, özellikle uyku öncesinde alındığında, genioglossus kas tonusunu azaltarak üst havayolunun daralmasına ve apne ataklarının şiddetlenmesine yol açabilir (48). Benzer şekilde, sedatif ve hipnotik ilaçlar faringeal kas tonusunu düşürerek uyanma refleksini geciktirebilir; bu nedenle OUAS'lı bireylerde bu ilaçların kullanımı genellikle önerilmemektedir. Literatürde, bu tür çevresel ve davranışsal etkenlerin OUAS gelişiminde anlamlı bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (49).

2.2.2.7. Eşlik eden hastalıklar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, farklı organ sistemlerini tutan birçok hastalıkla birlikte sıkça görülmektedir; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik solunum sistemi hastalıkları ile birlikteliği oldukça yüksektir (50). Benzer şekilde, OUAS'lı bireylerde endokrin sistem bozuklukları, özellikle diabetes mellitus (T2DM) ve hipotiroidi, genel popülasyona kıyasla daha sık rapor edilmektedir (51). Ayrıca amyotrofik lateral skleroz ve multiple skleroz gibi nöromusküler hastalıklara sahip bireylerde OUAS prevalansının normal popülasyondan belirgin şekilde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (52). Son olarak, OUAS tanısı almış bireylerde depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığının da arttığı gösterilmiştir (53).

2.2.3. Patofizyoloji

OUAS, tekrarlayan apne veya hipopneler ile karakterize olduğundan, kandaki oksijen düzeyinin düşmesine (hipoksemi) ve kısa süreli uyanmalara (arousal) neden olur. Her apne epizodunda azalan oksijen ve artan karbondioksit düzeyleri, beyin tarafından algılanarak solunumun yeniden başlatılması için uyanıklık tepkisi oluşturulur. Bu tekrarlayan hipoksemi ve uyanmalar, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak gece boyunca kalp hızı ve kan basıncında dalgalanmalara yol açar. Uzun vadede ise bu fizyolojik stres, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonu tetikleyerek kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskini artıran bir dizi patofizyolojik süreci başlatır (54).

2.2.3.1. Üst Solunum Yolu Çökebilirliği

Üst solunum yolunun çökebilirliği, farengial yapının uyku sırasında kolaylıkla daralması veya tamamen kapanması eğilimini ifade eder. OUAS'lı bireylerde, sıklıkla anatomik olarak dar ya da yapısal olarak çökme eğiliminde olan bir üst hava yolu mevcuttur. Obeziteye bağlı olarak boyun çevresinde artan yağ dokusu, dil ve yumuşak damak hacmindeki büyüme ile birlikte mandibular retrognati gibi kraniofasiyal anomaliler, faringeal boşluğu daraltarak uyku sırasında hava yolu kollapsı riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Nitekim görüntüleme yöntemleriyle yapılan çalışmalarda, OUAS hastalarında daralmış üst hava yolu, uzamış yumuşak damak ve aşağı yerleşimli hyoid kemik gibi karakteristik anatomik varyasyonlar saptanmıştır.

Uyanıklık halinde, solunum kaslarının kompensatör aktivitesi bu anatomik darlıkları kısmen telafi edebilmekteyken, uykuya geçişle birlikte kas tonusunun fizyolojik olarak azalması, yapısal olarak savunmasız bölgelerde hava yolunun çökmesine ve tekrarlayan apne epizotlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (55)

2.2.3.2. Üst Solunum Yolu Kas Tonusu ve Nöromüsküler Kontrol

Üst solunum yolunun açıklığını sürdüren temel yapılar, dil ve yumuşak damak çevresindeki dilatör kaslardır. Uyanıklık hâlinde, beyin korteksinden ve beyin sapındaki solunum merkezlerinden gelen sinyaller aracılığıyla bu kaslar aktif olarak kasılır ve faringeal açıklığın korunmasını sağlar. Ancak uykuya geçişle birlikte, özellikle beyin sapı ve retiküler aktivasyon sisteminden gelen uyarıların azalması sonucu, bu kasların tonusu belirgin şekilde düşer, özellikle anatomik olarak daralmaya yatkın bireylerde hava yolunun daralmasına veya tamamen çökmesine neden olur (54). Nitekim, genioglossus gibi kritik dilatör kasların aktivitesinin uykuya geçiş sırasında yaklaşık %30 oranında azaldığı gösterilmiştir (56). Bu fizyolojik gevşeme, inspirasyon sırasında oluşan negatif basınçla birleştiğinde, hava yolunun kollapsına zemin hazırlamaktadır.

2.2.3.3. Uyanma (Arousal) Eşiği

Arousal eşiği, solunumun zorlandığı durumlarda beyin tarafından uyanıklık yanıtının başlatılması için gerekli olan uyaran şiddetini tanımlar. OUAS olan bireylerde bu eşik düzeyi, hastalığın klinik seyrini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (57). Düşük arousal eşiğine sahip bireylerde, üst solunum yolunda meydana gelen kısmi daralma beyin tarafından hızla algılanır ve uyanıklık tepkisiyle apne sonlandırılır. Bu refleks, hava yolunun yeniden açılmasını sağlasa da, sık tekrarlayan mikro-uyanıklıklar nedeniyle uyku bütünlüğü bozulur ve gündüz aşırı uykululuk gibi semptomlar ortaya çıkar. Yüksek arousal eşiği olan bireylerde ise solunum durmasına rağmen beyin daha geç uyanır; bu durum apne süresinin uzamasına ve oksijen desatürasyonunun derinleşmesine neden olur. Son dönem çalışmalarda, OUAS hastalarının yaklaşık üçte birinde düşük arousal eşiğinin saptandığı ve bu alt fenotipin, tekrarlayan mikro-uyanıklıklar aracılığıyla hastalığın şiddetini artıran önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (54) .

2.2.3.4. Hipoksemi ve Sistemik Etkileri

OUAS'ın karakteristik özelliklerinden biri olan tekrarlayan gece hipoksemisi, organizmada çeşitli savunma ve stres yanıtlarını tetikleyen önemli bir fizyopatolojik süreçtir. Her apne epizodunun ardından yeniden başlayan solunumla birlikte oksijen düzeyinde ani bir artış meydana gelir. Bu döngüsel oksijen düşüş ve yükselişleri, "intermittan hipoksi (IH)" olarak tanımlanır ve dokularda küçük çaplı reperfüzyon hasarlarına yol açarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır. Bu durum, oksidatif stresin artmasına ve inflamatuvar yolların aktivasyonuna neden olur (58).

Tekrarlayan hipoksemi atakları ve buna eşlik eden uyku fragmantasyonu, sempatik sinir sistemi aktivitesinin kronik olarak artışına zemin hazırlar. Bu artış, gece boyunca taşikardi ve hipertansif atakların oluşmasına neden olabilir. Nitekim kronik OUAS hastalarında, gece süresince artmış katekolamin düzeyleri ve endotel disfonksiyonu sıklıkla saptanmaktadır (59). Bu fizyolojik değişiklikler, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, insülin direnci ve serebrovasküler olaylar gibi uzun dönemli kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (54). Sonuç olarak, hipoksemi ve onu takip eden reperfüzyon, OUAS'ın sistemik etkilerinin merkezinde yer almakta; kardiyovasküler, nörolojik ve metabolik pek çok hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

2.2.4. Klinik Özellikler

2.2.4.1. Semptomlar

OUAS'ta tekrarlayan faringeal kollapslar, özellikle kısmi düzeyde gerçekleştiğinde, üst havayolu direncinde artışa yol açarak yüksek sesli horlama şeklinde kendini gösterebilir. Horlama, OUAS'nin en sık bildirilen semptomlarından biri olup, olguların yaklaşık %70-95'inde gözlenmektedir. Ancak, genel popülasyonda da yaygın olarak görüldüğü için, tanı koydurucu özgüllüğü sınırlıdır (60). Horlama, çoğu zaman bireyin kendisinden çok çevresindekiler tarafından fark edilen sosyal bir sorun olarak öne çıkar ve hastaların sağlık kuruluşlarına başvurmalarındaki temel nedenlerden biridir. Tam faringeal kollaps durumunda ise hava akımının tamamen kesilmesiyle birlikte tanıklı apne epizotları meydana gelir (11). Nadir durumlarda, bireyler apne sırasında uyanarak nefes alamama ya da boğulma hissi gibi subjektif semptomlar tarif edebilirler (14).

Gündüz aşırı uykululuk hâli (GAUH), OUAS'ın en sık karşılaşılan semptomlarından biridir. Gece boyunca tekrarlayan apne epizotları ve bu olaylara eşlik eden uyanıklık tepkileri, uyku yapısının bozulmasına ve dolayısıyla uyku kalitesinin azalmasına neden olur. Bu durum, bireylerde gündüz saatlerinde istemsiz uyuklamalara ve dikkat dağınıklığına yol açar. ICSD-3'te GAUH, bireyin gündüz saatlerinde dikkatini ve uyanıklığını sürdürmemesi ve bu durumun en az üç ay süreyle her gün devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (16). GAUH, yalnızca bireyin bilişsel işlevlerini ve ruh hâlini olumsuz etkilemekle kalmaz; aynı zamanda iş verimliliğini düşürür, yaşam kalitesini azaltır ve motorlu taşıt kullanımı sırasında kaza riskini artırır (61). Bununla birlikte, GAUH her OUAS hastasında gözlenmeyebilir, bu nedenle yokluğu hastalığı dışlamaz (62).

GAUH'nin değerlendirilmesinde hem öznel hem de nesnel ölçüm araçları kullanılmaktadır. Her ne kadar bu alanda altın standart bir yöntem bulunmasa da, en yaygın ve pratik kullanılan değerlendirme aracı Epworth Uykululuk Ölçeği'dir (Epworth Sleepiness Scale, ESS) (63). Ancak, ESS gibi öz değerlendirme temelli testlerin bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu testler, OUAS şiddetiyle zayıf korelasyon gösterebilir, uyku ataklarının yanlış algılanmasına neden olabilir ve yanıltıcı sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, hastanın yakın çevresinden alınan bilgiler, özellikle partner gözlemleri, değerlendirme sürecine önemli katkı sağlar (64).

ESS, bireylerin gündüz uykululuk düzeylerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, toplam sekiz maddeden oluşan öz bildirim temelli bir anket aracıdır. Katılımcılardan, olağan ve aşırı yorgun olmadıkları bir günde, çeşitli gündelik durumlarda uykuya dalma olasılıklarını değerlendirmeleri istenir. Her bir madde için 0 (hiçbir zaman) ile 3 (yüksek olasılık) arasında puanlama yapılır. Elde edilen toplam puan 0 ile 24 arasında değişmekte olup, 10 ve üzeri puanlar GAUH varlığına işaret etmektedir (65). ESS'de yer alan değerlendirme durumları şunlardır:

1. Otururken kitap veya gazete okuma
2. Televizyon izleme
3. Tiyatroda veya toplantıda pasif bir şekilde oturma
4. Arabada yolcu olarak kısa süreli seyahat etme
5. Öğleden sonra fırsat bulup uzanarak dinlenme
6. Biriyle konuşma sırasında oturma

7. Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra sessizce oturma
8. Trafikte birkaç dakika duraklama (örneğin kırmızı ışıkta bekleme)

GAUH, inflamatuvar belirteçler ve kardiyovasküler komplikasyonlarla anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir (66). Bunu yanı sıra bozulmuş bir uyku düzeni, sabah ağız kuruluğu ve genellikle uyandıktan sonraki ilk yarım saatte kaybolan baş ağrıları gözlenmektedir (67). Ayrıca, nörobilişsel işlevlerde azalma, dikkat ve konsantrasyon güçlüğü, hafıza zayıflığı, bilişsel performans düşüklüğü, sinirlilik, ruh hâli dalgalanmaları ve kişilik değişiklikleri gibi psikolojik belirtiler de yaygındır (68). Diğer sık görülen semptomlarından biri de gece terlemeleridir. Bu durum, özellikle göğüs ve ense bölgesinde belirginleşen anormal motor aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkar (69). Noktüri, hastaların önemli bir kısmında gözlenen başka bir semptomdur. Her ne kadar çoğu hasta bu durumu sık uyanmalarla ilişkilendirse de, noktürinin aslında hastalığın ileri evrelerinde sık rastlanan tipik bir bulgu olduğu düşünülmektedir (70). Bu durumun, apne epizotları sırasında plevral basınçta meydana gelen belirgin negatif dalgalanmaların sağ atriyum duvarında gerilme oluşturması ve bunun sonucunda atriyal natriüretik peptit (ANP) salınımının artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca, çocukluk çağında daha sık gözlenen noktürnal enürezis, erişkin OUAS olgularının yaklaşık %5'inde de rapor edilmiştir (71).

OUAS sırasında tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklıkları, belirgin negatif intratorasik basınç dalgalanmalarına ve artmış inspiratuar çabaya neden olur. Bu fizyolojik değişiklikler, alt özofagus sfinkterinin bariyer fonksiyonunu zayıflatarak gastroözofageal reflü (GER) epizotlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir (72). Klinik gözlemler, OUAS'lı bireylerin reflü semptomları açısından yüksek risk taşıdığını göstermektedir. Nitekim yapılan çalışmalar, OUAS hastalarının yaklaşık %40-60'ında gastroözofageal reflü varlığına işaret etmektedir (73).

2.2.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede ilk olarak VKİ değerlendirilir; çünkü obezite, OUAS gelişimi ve ilerlemesi açısından iyi bilinen bir risk faktörüdür (14). Özellikle VKİ'nin 30'un üzerinde olması, OUAS riskini anlamlı düzeyde artırmakta; buna karşılık kilo kaybı, hastalığın şiddetini azaltabilecek etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (74). Ayrıca boyun çevresi ölçümü, erişkin bireylerde OUAS

ilişkili başka önemli bir antropometrik parametredir (75). Geniş boyun çevresi, artmış VKİ ile ilişkili olup boyun bölgesindeki yağ birikimi üst havayolu lümeninde daralmaya ve havayolunun kolaylıkla kollabe olmasına neden olarak OUAS gelişme riskini arttırmaktadır (76, 77). Özellikle 40 cm'nin (>16 inç) üzerindeki boyun çevresi, horlama ve OUAS ile anlamlı şekilde ilişkilidir (74). Bununla birlikte, boyun çevresi tek başına OUAS için güvenilir bir prediktör değildir (78). Ancak bu ölçüm, diğer klinik, antropometrik veya sefalometrik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde tanısal duyarlılığa anlamlı ölçüde katkı sağlamaktadır (74).

OUAS şüphesi bulunan bireylerde, üst solunum yolunun ayrıntılı muayenesi, hava geçişini engelleyebilecek yapısal bozuklukların veya patolojik oluşumların belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Bu değerlendirme, nazal pasajlardan başlayarak larinks seviyesinin altına kadar olan tüm üst solunum yolunu kapsayacak şekilde gerçekleştirilir. Muayene, yalnızca istirahat hâlinde değil, aynı zamanda hastanın negatif intratorasik basınç oluşturduğu manevralar sırasında ya da belirli fonasyonların yapılması esnasında uygulanarak dinamik hava yolu davranışları da gözlemlenir (14).

Maksillofasiyal anatominin incelenmesi kapsamında, dental oklüzyonun durumu gözden geçirilir; posterior hava yolunu daraltabilen retrognati veya mikrognati/hipognati gibi gelişimsel anomaliler ile prognati veya maksilla hipoplazisi gibi skeletal bozukluklar araştırılarak gerektiğinde sefalometrik radyografilerle ölçümler yapılır (14, 79, 80). Nazal tıkanıklığın OUAS ile olan ilişkisi iyi raporlanmıştır ve bu tür obstrüksiyonların giderilmesinin hem uyku kalitesini hem de sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisine uyumu artırabileceği gösterilmiştir (81). Bu nedenle dış burun deformiteleri, septum deviasyonu, alt konka hipertrofisi, nazal valv kollapsı ve inflamasyon bulguları gibi patolojiler araştırılır. Nazofaringeal bölge endoskopik olarak, adenoid hipertrofisi, konka hipertrofisi veya hava yolunu daraltabilecek diğer kitlelerin varlığını değerlendirmek için incelenir (14). Orofaringeal bölgenin değerlendirilmesinde ise hava yolu açıklığını öngörmeye yardımcı olan bazı sınıflandırma sistemlerinden yararlanır. Bu bağlamda Mallampati Sınıflaması veya Friedman Dil Pozisyonu yöntemleriyle hastanın oturur pozisyonda dilini dışarı çıkardığı veya çıkarmadığı durumda yumuşak damak, uvula ve tonsillerin görünürlüğü değerlendirilir (82, 83). Hipofarinks ve larinks muayenesinde, dil kökü

hipertrofisi, epiglotun morfolojik özellikleri ve pozisyonu, vokal kordların hareket kabiliyeti ile kitle, lezyon ya da yapısal anomalilerin varlığı değerlendirilir (14). OUAS cerrahisi öncesinde, üst solunum yolunun dinamik özelliklerinin değerlendirilmesinde velofaringeal kapanma paterninin gözlemlenmesi ve Müller Manevrası gibi fonksiyonel testler ile hava yolu çökme eğiliminin lokalizasyonu ve derecesi belirlenerek cerrahi müdahale sırasında karşılaşılabilecek olası zorluklar öngörülür (14).

2.2.4.3. Radyolojik Görüntüleme

OUAS'ta kraniofasiyal yapıların ve üst hava yoluyla ilişkili yumuşak dokuların değerlendirilmesinde radyografik sefalometri kullanılabilir. Ancak, OUAS taramasında birincil tanı aracı olarak önerilmemekte, daha çok ortognatik cerrahi planlamasında tamamlayıcı bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılmaktadır (84). Dinamik hava yolu değerlendirmesinde ultra hızlı görüntüleme sağlayan Cine-BT ile somnofloroskopi kullanılabilir. Ancak Cine-BT, horlama ile OUAS'ı ayırt etme konusunda yeterli değildir ve somnofloroskopi, ise apne ve horlamayı ayırt edebilse de, yüksek radyasyon maruziyeti ve sınırlı anatomik çözünürlük gibi dezavantajları nedeniyle klinik kullanımları kısıtlıdır. Uyku-MR, yumuşak dokuların detaylı anatomik analizini mümkün kılar ancak bu yüksek maliyet ve hastaların cihaz içinde uykuya dalmakta yaşadığı zorluklar gibi pratik sınırlamaları vardır (85). Sonuç olarak, her ne kadar görüntüleme yöntemleri cerrahi planlama süreçlerinde anatomik değerlendirmede faydalı olsa da OUAS tanısında rutin kullanım için önerilmemektedir (74).

2.2.4.4. Polisomnografi:

Polisomnografi (PSG), uykuda solunum bozukluklarının tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem; uyku boyunca nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar, fizyolojik ve fiziksel birçok parametrenin, genellikle tüm gece süresince, eş zamanlı ve kesintisiz olarak kaydedilmesi esasına dayanır (12) ve AASM kılavuzuna göre uygulanır. Bu kılavuz, tüm akredite uyku merkezlerinde kullanılmakta ve güncellenmektedir. Kılavuzda, kullanılacak sensör tipleri, bunların yerleştirilme biçimleri ile uyku, solunum olayları, kardiyak olaylar ve ekstremiteler hareketlerinin nasıl skorlanacağı ayrıntılı şekilde açıklanmıştır (74, 86).

AASM nin 2023 te yayınladığı versiyon 3.0 klavuzuna göre, PSG’de mutlaka olması gereken elektrot ve sensörler şu şekilde sıralanmıştır:

- Elektroensefalogram (EEG): Uyku, uyanıklık ve uyku sırasında meydana gelen biyopotansiyellerin değerlendirilmesi için kullanılır.

- Elektrokülogram (EOG): Uykudaki yavaş (NREM) ve hızlı(REM) göz hareketlerinin tespit edilmesinde EOG elektrotları kullanılır (14).

- Çene Elektromiyogramı (EMG): Submental EMG kayıtları, özellikle REM uykusu olmak üzere uyku evrelerinin puanlanması için gereklidir. Tipik olarak, submental EMG tonusu REM uykusu sırasında en düşüktür.

- Bacak EMG: İki taraflı bacak EMG kayıtları, uyku sırasında periyodik uzuv hareketlerini teşhis etmek için kullanılır.

- Hava akımı sinyali: Günümüzde hava akışı bir termistör veya bir nazal basınç monitörü yardımıyla ölçülmektedir. Termistör, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında problarda oluşan ısı değişikliklerine bağlı olarak elektriksel iletkenlikteki değişimleri kaydeder (87). Güncel önerilere göre, apnelerin tespitinde oronazal termal sensörün kullanılmalı ve hipopnelerin saptanabilmesi için nazal basınç transdüseri ile birlikte uygulanması gereklidir (88).

- Solunum eforu sinyali: Günümüzde solunum eforunun izlenmesi ve kaydedilmesi için önerilen yöntem özofageal manometri veya indüktans pletismografisidir. Özofageal basınç ölçümleri inspiratuvar eforun hassas ve niteliksel bir göstergesidir. Ancak, PSG uygulaması sırasında birçok birey tarafından iyi tolere edilmediği için çoğu uyku laboratuvarında tercih edilen yöntem indüktans pletismografisidir. Respiratuvar indüktans pletismografisi, göğüs duvarı ve abdominal yüzey hareketlerinden solunum eforunu ölçer (88).

- Oksijen Saturasyonu: Arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) , puls oksimetri (parmak ucu veya kulak) probu ile ölçülür (12).

- Vücut Pozisyonu: Bu sensör ile hastanın pozisyonu (sırt üstü, sağ, sol, yan, yüz üstü) kaydedilir (14). Özellikle sırtüstü (supin) pozisyonda horlama ve apne ataklarının şiddetlendiği sıkça gözlenir (89).

- Elektrokardiografi (EKG): Uyku esnasında ortaya çıkan kalp hızı değişkenliği, ritim izleminde kullanılır (12).

• Video kaydı (Polisomnografi ile senkronize, sesli kayıt): Vücut pozisyon sensörlerinin ölçümleri her zaman hastanın gerçek pozisyonunu doğru yansıtmayabilir. Bu nedenle uyku teknisyenleri eş zamanlı olarak kamera/video kaydı ile hastanın uyku pozisyonunu takip eder ve sensör verilerinin doğruluğunu teyit ederler (87).

PSG ölçümlerinde değerlendirilen solunum olayları şunlardır:

Apne: Ağız ve burundan hava akımının en az 10 saniye süreyle tamamen durmasıdır. Tanı için aşağıdaki üç kriterin karşılanması gerekir:

1. Termal sensörle ölçülen hava akımında %90'dan fazla azalma,
2. Bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi,
3. Sürenin %90'ının bu azalmayı içermesi.

Bu tanım kapsamında oksijen desatürasyonu ya da arousal şartı aranmaz (74).

Obstrüktif apne: Solunum çabasının devam etmesine, karın ve göğüste hareketler olmasına karşın hava akımının olmamasıdır.

Santral apne: Hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır.

Mikst apne: Başlangıçta santral apne şeklinde olup, sonrasında solunum çabası başlamasına rağmen hava akımının olmaması durumudur (9).

Hipopne: AASM tarafından önerilen tanım; nazal basınç sensörü (tercih edilen sensör), pozitif havayolu basıncı (PAP) cihazı akım sensörü veya alternatif bir hipopne sensörü kullanılarak, olay öncesi bazal değere göre en az %30 oranında sinyal azalması, bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ve bu azalmaya \geq %3 oksijen desatürasyonu veya EEG ile saptanan bir arousal eşlik etmesi durumu şeklindedir. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) tarafından ise nazal basınç sensörü, PAP cihazı akım sensörü veya alternatif bir hipopne sensörü ile, olay öncesi bazal değere göre en az %30 oranında sinyal azalması, bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ve bu azalmaya \geq %4 oksijen desatürasyonu eşlik etmesi şeklinde tanımlanmaktadır (74).

Arousal: Uyku sırasında ani şekilde daha yüzeysel bir uyku evresine veya uyanıklığa geçiştir. Apne ve hipopne olaylarını sonlandırır (9). EEG ile tanı konulur (90).

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Hem apne hem de hipopnelerin uyku ile ilişkili solunum bozuklukları açısından benzer etkileri olması nedeniyle, bu olayların

toplamının toplam uyku süresine (saat cinsinden) bölünmesiyle tanımlanır: $AHI = (Apne + Hipopne) / \text{Toplam Uyku Süresi (saat)}$

Solunum Çabasına Bağlı Uyanıklıklar (RERA): Respiratory Effort-Related Arousal) : Apne veya hipopne kriterlerini karşılamayan, ancak artan solunum çabasıyla ya da inspiratuar akım sinyalinin düzleşmesiyle karakterize olan ve uykudan uyanmayla sonuçlanan, en az 10 saniye süren soluk dizilerini tanımlar. AASM tarafından önerilen hipopne tanımında, arousal ile ilişkili hipopnelerin de tanınmasına olanak tanınmıştır. Bu sayede, RERA sınıflaması olmadan daha önce gözden kaçabilecek birçok olayın belirlenmesi mümkün hale gelmiştir (74).

Solunum Olay İndeksi (REI:Respiratory Event Index) : Evde uyku testi (HSAT) ile elde edilen verilerle, apne ve hipopne sayıları toplamının, tahmini toplam kayıt süresi ne bölünmesiyle hesaplanır. Bu ölçüm, genellikle EEG monitörizasyonu içermeyen ev tipi test cihazları ile elde edildiğinden, uyarılmalarla karakterize edilen RERA'lar ve hipopneler güvenilir şekilde tanımlanamaz.

Solunumsal Bozukluk İndeksi (RDI: Respiratory Disturbance Index) : $[Apne + Hipopne + RERA] / \text{toplam uyku süresi (saat)}$ formülüyle tanımlanır. RERA'ların dahil edilmesi nedeniyle, aynı eşik değerler kullanıldığında RDI, AHI'ye kıyasla daha fazla hastayı OSA tanısı alacak şekilde sınıflandırabilir. Bazı çalışmalarda, AHI'nin kardiyovasküler sonuçlarla daha güçlü korelasyon gösterdiği, buna karşılık RDI'nin ise gündüz uykululuğu ve uyku bölünmesine bağlı semptomlarla daha iyi ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Çoğu polisomnografi raporunda hem AHI hem de RDI verileri birlikte sunulmaktadır (91).

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODI) : Saatte meydana gelen ortalama desatürasyon atağı sayısını ifade eder. Desatürasyon atakları, ortalama oksijen saturasyonunda (son 120 saniye içinde) en az 10 saniye süren %3 veya daha fazla bir düşüş olarak tanımlanır (92).

2.2.5. OUAS Şiddetinin Değerlendirilmesi ve Tanı Kriterleri

OUAS şiddeti, PSG sırasında elde edilen parametrelere göre belirlenmektedir. Klinik uygulamada en sık kullanılan ölçütler AHI ve RDI'dir. Farklı şekilde hesaplandıkları için bazı hastalarda RDI değerleri AHI'den daha yüksek bulunabilir (49).

Şiddet sınıflandırmasında AHİ veya RDI değerleri temel alınır: Hafif OUAS AHİ/RDI ≥ 5 – <15 , Orta OUAS ≥ 15 – <30 , Ağır OUAS ise >30 olay/saat ile tanımlanır. Normal uykuda AHİ veya RDI ≤ 5 olarak kabul edilmektedir (93).

Tanı Kriterleri

A ve **B**'nin birlikte bulunması veya **C** kriterinin tek başına sağlanması tanı koydurur.

A. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığı:

1.Hastada uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk veya insomnia semptomları bulunması.

2.Hastanın nefesini tutarak, nefessiz kalarak veya boğulur gibi uyanması.

3.Yatak partneri veya başka bir gözlemcinin, hastanın uykusu sırasında alışılmış horlama, solunum duraklamaları veya her ikisini birden bildirmesi.

4.Hastada hipertansiyon, duygudurum bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabetes mellitus tanısının bulunması.

B. PSG veya OCST aşağıdakileri göstermelidir:

1.Uykunun bir saati boyunca PSG veya OCST sırasında saatte 5 veya daha fazla, baskın olarak obstrüktif solunum olayı (obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya solunum çabası ile ilişkili uyanmalar (RERA' lar).

VEYA

C. PSG veya OCST aşağıdakileri göstermelidir:

1.Uykunun bir saati boyunca PSG veya OCST sırasında saatte 15 veya daha fazla, baskın olarak obstrüktif solunum olayı (apneler, hipopneler veya RERA' lar) (19).

2.2.6. OUAS Komplikasyonları

OUAS, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere tüm sistemleri etkileyen morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan önemli bir sağlık sorunudur. Obstrüktif apne ve hipopneler ile karakterize OUAS'ta tekrarlayan bu epizotlar, intratorasik basınç dalgalanmaları, intermittan hipoksi, kronik hiperkapni ve sık uyku bölünmelerine neden olarak birçok sistemde komplikasyona yol açar (12).

2.2.6.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

2.2.6.1.1. Hipertansiyon

OUAS ile ilişkili hipertansiyonun patofizyolojisi oldukça karmaşık olup sempatik tonus artışı, periferik vazokonstriksiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ve baroreseptör reflekslerindeki bozulmalar gibi birçok mekanizmaya dayanmaktadır. Apneik epizotlar sırasında gelişen hipoksemi, karotis cisimciği kemoreseptörlerini uyararak medüller kardiyorespiratuvar merkezlerde sempatik aktiviteyi artırır. Bu durum gece boyunca tekrarlayan katekolamin salınımına ve apne sonrası dönemde belirginleşen kan basıncı yükselmelerine neden olur (94). Normal bireylerde gece uykuda kan basıncında %10'luk bir azalma olur (Dipping fenomeni) (12). OUAS'ta ise dipping fenomeni sıklıkla kaybolmakta, bu da kardiyovasküler olayların (koroner spazm, anjina, aritmi vb.) tetiklenmesine katkıda bulunmaktadır (95). OUAS ve hipertansiyon arasındaki ilişki çift yönlüdür (94). İki hastalıkta da yaş, artmış VKİ, aile öyküsü ve erkek cinsiyet gibi birçok ortak risk faktörleri mevcuttur. Araştırmalar OUAS'ın sadece HT için bir yatkınlık faktörü olmadığını, aynı zamanda hipertansif hastalarda OUAS görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (96, 97).

2.2.6.1.2. Koroner Arter Hastalığı

Obstrüktif uyku apnesi, koroner arter hastalığı (KAH) ve miyokard iskemisi dâhil olmak üzere birçok kardiyovasküler durum ile ilişkilendirilmiştir. Bununla ilişkili olabilecek çeşitli patofizyolojik mekanizmalar arasında sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, metabolik düzensizlikler, insülin direnci ve hiperkoagülabilité yer almaktadır. Ayrıca, OUAS'da tekrarlayan hipoksi ve yeniden oksijenlenme epizodları artmış oksidatif stres ve sistemik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizmaların ateroskleroz ve miyokard iskemisi riskini artırabileceği öne sürülmektedir (74).

Gözlemsel bir kohortta 1400'den fazla OUAS'lı hastanın geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar veya ölüm riskinin iki kat arttığı bildirilmiştir (98). Bu da OUAS'ın koroner olay riskini bağımsız şekilde artırabileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada koroner plak hacmi, yüksek AHİ grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (99).

2.2.6.1.3. Kalp Yetmezliği

Yapılan araştırmalar, OUAS ile kalp yetmezliği gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu ve bu riskin, OUAS'ın şiddeti arttıka yükseldiğini ortaya koymuştur (100). OUAS, özellikle azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF) hastalarında daha yaygındır ve prevalans oranları %12 ile %53 arasında değişmektedir (101) Yaş ve obezite gibi ortak risk faktörleri dışında, OUAS'ın kalp yetmezliğinde yüksek prevalansını açıklamak için öne sürülen mekanizmalardan biri de gece boyunca vücuttaki sıvı dağılımındaki değişikliklerdir. Supin pozisyonda alt ekstremitelerden üst solunum yollarına doğru olan sıvı kayması; boyun çevresinde artışa, farenks lümen çapında daralmaya ve dolayısıyla AHİ değerlerinde yükselmeye yol açmaktadır (102).

2.2.6.1.4. Aritmiler

OUAS hastalarında, başta atriyal fibrilasyon (AF) olmak üzere aritmiler sıkça görülür (24). alışmalar, OUAS'ın özellikle atriyal fibrilasyonun başlangıcı ve tekrarlaması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (19). Patofizyolojik açıdan OUAS ile AF arasındaki bağlantı hem kronik yapısal değişiklikler (atriyal genişleme, iletimde yavaşlama) hem de akut aritmojenik etkiler (intrasik basınç dalgalanmaları, hipoksemi, hiperkapni ve sempatik aktivitede artış) ile açıklanmaktadır (103). Sleep Heart Health Study (SHHS)'de RDI ≥ 30 olan katılımcıların, RDI < 5 olanlara kıyasla, yaş, cinsiyet, VKİ ve kardiyovasküler komorbiditeler için düzeltme yapıldıktan sonra AF için 4 kat daha yüksek risk taşıdığı bulunmuştur (104). OUAS ve ventriküler aritmi ilişkisi hakkındaki literatür nispeten daha azdır ve birbirinden farklıdır (105). şiddetli OUAS'ta ani kardiyak ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir (106).

2.2.6.2. Pulmoner hastalıklar

KOAH ile OUAS'ın aynı bireyde birlikte görülmesi Overlap Sendromu (OS) olarak adlandırılmaktadır (107). OS klinik seyri her iki hastalığın tek başına görülmesine kıyasla çok daha ağır seyreder (11) Ayrıca OS, kardiyovasküler komplikasyonlar (pulmoner hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, sağ ventrikül disfonksiyonu), KOAH alevlenmeleri, artmış hastane yatış oranları ve yaşam kalitesinde bozulma ile yakından ilişkilidir (74).

2.2.6.3. Psikiyatrik sonuçlar

OUAS'lı hastalarda uyku mimarisindeki bozulmalar; sık arousallar, noktürnal hipoksemi, yüzeysel uyku dönemlerinin, artışı derin uykunun azalması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu durumun klinik yansımaları arasında gündüz yorgunluğu, sabah baş ağrısı, libido azalması ve konsantrasyon güçlüğü yer alır. Ayrıca, depresyon başta olmak üzere bilişsel fonksiyonlarda gerileme, mevcut psikiyatrik hastalıkların belirginleşmesi ve yaşam kalitesinde düşüş sık gözlenen sonuçlardır. GAUH baskın olan hastalarda depresyon riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12, 108).

2.2.6.4. Endokrinolojik sonuçlar

2.2.6.4.1. Obezite, İnsülin Direnci ve T2DM

Obezite, OSA için en yaygın risk faktörüdür ve OSA hastalarının %70'inden fazlasında bulunur (33). Obezite ve OUAS arasındaki ilişki iki yönlüdür (74). OUAS uykuyu bölerek kronik yetersiz uykuya ve aşırı gündüz uykululuğuna sebep olur. Bu da fiziksel aktiviteyi düşürür, iştah artışına neden olarak kilo alımına yol açar. OUAS hastalarında görülen düzensiz ve yetersiz uyku, gündüz aşırı uykululuk, toplam uyku süresinde artış, fiziksel aktivite ve enerji harcamasında azalma ile sonuçlanır. Bu süreç, kilo alımı, yağ dokusu artışı ile obezitenin ilerlemesine neden olarak insülin direncinin ve hiperglisemi görülme sıklığının artmasına, dolayısıyla T2DM'ye yol açmaktadır (110). OUAS ve insülin direnci arasındaki ilişki obez olmayan hastalar için de geçerlidir. Çeşitli popülasyonlardan elde edilen veriler, AHI'nin insülin direnci ve T2DM için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (109). OUAS'lı hastalarda artan insülin direnci için aralıklı hipoksemi ve oksidatif stres suçlanan faktörlerdendir (110).

2.2.6.5. Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıkları ve OUAS, arteriyel hipertansiyon, T2DM, obezite ve ileri yaş gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler. Bu faktörlerin her biri, diğerinin başlangıcına ve ilerlemesine bağımsız bir katkıda bulunabilir (111). OUAS'ta gerçekleşen aralıklı hipoksi, gece tekrarlayan kan basıncı yükseklikleri, sempatik hiperaktivite, renin-anjiyotensin sisteminin hiperaktivasyonu, oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi çeşitli mekanizmalar böbreği etkileyebilir. Hastalarda noktüri sık olup proteinüri de görülebilir (11, 24).

2.2.6.6. Gastrointestinal Sonuçlar

Apneler sırasında artan negatif basıncı , mide içeriğinin yukarı doğru hareket etmesine ve reflüye neden olur.(12) Ayrıca, ağır OUAS'lı hastalarda NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (112).

2.2.6.7. Nörolojik Hastalıklar

OUAS, istirahatteki beyin kan akımını azaltır, otonöregülasyonu bozarak ve serebrovasküler rezervi azaltarak beyin kan akımını düzenleyen kontrol mekanizmalarına etki eder. Normal serebrovasküler kontroldeki bu değişiklikler beyin fonksiyonunu etkiler ve beyni iskemik olaylara karşı daha savunmasız hale getirir (113). İnmeli hastalarda %45-90 oranında OUAS saptanmıştır (11).Çalışmalar, OUAS'ın sonraki inme riskini artırdığını ve yaşlılarda beyin atrofisine ve demansa katkıda bulunduğunu göstermektedir (114, 115).

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Genel önlemler

OUAS'ın primer tedavisinde PAP tedavileri, ağız içi apareyler ve cerrahi yöntemler yer almaktadır. Ayrıca obezite, alkol ve sigara kullanımı ile sırtüstü yatış gibi değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik yaşam tarzı düzenlemeleri de tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Özellikle hafif ve orta şiddette OUAS olgularında, ciddi komorbidite yoksa yaşam tarzı değişiklikleri ilk basamak tedavi seçeneği olabilir. Ancak ağır olgularda veya ek sistemik hastalıkların varlığında genel önlemler tek başına yeterli olmayıp primer tedavilerle birlikte ele alınmalıdır (14).

Kilo kaybı, AHI ve OUAS şiddetinde bir azalma ile ilişkilidir (116). Bu nedenle, OUAS 'lı aşırı kilolu/obez hastalar için kilo verme, tavsiye edilmektedir. Kilo kaybı, hafif olgular için de etkili olabilir. Kilo vermeyi başaramayan ciddi obez OUAS hastaları, kontrendikasyon yoksa bariatrik cerrahi için değerlendirilmelidir (117). Kilo kaybı, yalnızca OUAS'ın kontrolünde değil, aynı zamanda eşlik eden HT, T2DM, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi komorbid durumların düzelmesinde de etkilidir. Bu iyileşmeler, hastaların OUAS'a bağlı morbidite ve mortalite riskini belirgin şekilde azaltmaktadır (14). Hastaların egzersiz de dahil olmak üzere kapsamlı bir yaşam tarzı değişimi programına katılmaları önerilmektedir (118).

OUAS'ta hava yolu tıkanıklığı atakları, neredeyse tüm hastalarda sırtüstü pozisyonda, sırtüstü olmayan vücut pozisyonlarına kıyasla daha sık ve daha şiddetlidir (119). Yerçekiminin etkisiyle sırtüstü uyku pozisyonunda üst solunum yolu yapısında meydana gelen değişiklikler, horlama ve apne epizodlarının artmasına yol açmaktadır (120) Sırtüstü pozisyonda yan pozisyona kıyasla solunum bozuklukları artış gösteren OUAS hastaları, pozisyonel OUAS olarak tanımlanmaktadır. Pozisyonel olmayan hastalarda solunum olayları uykunun tüm pozisyonlarında görülür (74). Pozisyonel terapi, kişinin uyku sırasında yan yatmasına yardımcı olan bir müdahaledir. Kişinin sırtına dönmesini engelleyen tenis topu gibi bir cisim yerleştirilmesi, özel yastıklar veya kişi sırtüstü döndüğünde titreşen alarmlar önerilebilir (121). Pozisyonel terapi, pozisyonel OUAS'nın yönetimi için uygun maliyetli ve invaziv olmayan bir tedavi yaklaşımı sunar. Bu yaklaşım, hafif ve orta şiddet OUAS veya basit horlama gibi pozisyonel bağımlılığı olan hastalar için faydalı olabilir (122). Yapılan bir meta-analizde, toplam uyku süresi, uyku etkinliği ve uyanıklık indeksi açısından pozisyonel tedavinin PAP'a üstünlüğü bulunmamıştır (123). Pozisyonel tedavi, hasta uyumu açısından genellikle iyi olup PAP'a kıyasla gece daha uzun kullanım süresi ile avantaj sağlamaktadır (124).

Alkol, üst hava yolu dilatör kaslarının tonusunu azaltarak nazal ve faringeal direnci yükseltir, arousal yanıtını zayıflatır ve apne ataklarının sayısı ile süresini artırır. Sigara kullanımı, üst solunum yolunda inflamasyonu tetikleyerek OUAS gelişimine katkıda bulunabilir ya da mevcut OUAS'ın şiddetini artırabilir (14). Bu nedenle kafein, nikotin ve alkol tüketiminin sınırlandırılması ve özellikle uykuya yakın zamanlarda kullanımının önlenmesi, solunum düzeni ve uyku kalitesi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca uyku ortamının ses, ışık, sıcaklık, nem açısından düzenlenmesi uyku kalitesini artırır (12).

2.2.7.2. PAP (Pozitif Havayolu Basıncı) Tedavisi

PAP tedavisi, OUAS tedavisinde halen en önemli ve etkili yöntemdir. İlk olarak Sullivan tarafından 1981'de tanımlanan PAP, AHİ'yi düşürmede etkilidir (125). CPAP cihazı; oda havasını belirlenen basınçta, bir hortum ve maske aracılığıyla hastaya ileten, motoru sayesinde sürekli pozitif basınç sağlayan bir tedavi aracıdır. Bu mekanizma ile üst solunum yolunu açık tutarak pnömatik atelleme etkisi oluşturur (126). Uyku sırasında nazal, oral veya oronazal arayüz yoluyla uygulanan PAP, OUAS

için tercih edilen tedavi yöntemidir (125). Üst solunum yollarına uygulanan pozitif basınç, nefes alma sırasında çökmeye yol açan en önemli etken olan negatif basıncı ortadan kaldırarak apne, hipopne, horlamaları engeller. Böylece gece boyunca yeterli oksijen saturasyonu sağlanır, arousalların önüne geçilerek uyku sürekliliği korunur ve uyku evrelerin dağılımı ve süreleri normal yapısına ulaşır. Bu sorunların düzelmesi, OUAS ilişkili çeşitli sorunların üzerine de olumlu etkiler yapar. (12) Bir sistematik derleme, CPAP'in hastalık şiddetinde klinik olarak anlamlı bir azalma sağladığını, AHI'yi düzelttiğini, subjektif uykululukta ve kan basıncında iyileşme sağladığını göstermiştir. (127)

PAP, sürekli (CPAP: Continuous Positive Airway Pressure), çift seviyeli (BPAP: Bilevel Positive Airway Pressure) veya otomatik titrasyonlu (APAP: Auto-adjusting Positive Airway Pressure) modlarda uygulanabilir (128). Hastanın gereksinimlerine göre tedavi şekline karar verilir. CPAP cihazı, hem inspirasyon hem de ekspirasyon sırasında sabit bir basınç sağlar. Basınç değeri gece boyunca aynıdır. APAP cihazları; apne, hipopne, akım kısıtlılığı ve horlama gibi solunumsal olayları algılayarak basıncı otomatik olarak ayarlar. Bu sayede hasta için gerekli olan en düşük etkin basınç düzeyi sağlanmış olur. Hastaların ihtiyaç duymadıkları dönemlerde gereksiz yüksek basınca maruz kalmamaları için, özellikle sırtüstü pozisyonda ve REM uykusunda solunum bozuklukları artış gösteren olgularda APAP tercih edilmelidir. CPAP tedavisi sırasında bazı hastalar yüksek basınçta ekspirasyon yapmakta zorlanabilir ve bu durumu tolere edemezler. Literatür esas olarak CPAP tedavisini desteklemekle birlikte, yüksek basınç gereksinimi olan, sabit basınca karşı ekspirasyonda zorluk yaşayan veya eşlik eden santral hipoventilasyonu bulunan olgularda BPAP, isteğe bağlı bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (129). Genellikle OUAS tanısı konduktan sonra CPAP, laboratuvar ortamında yapılan titrasyon polisomnografisi ile başlatılır (74).

2.2.7.3. Oral Aparey Tedavisi

Kişiye özel hazırlanmış oral apareyler (OA), üst havayolunu genişleterek ve/veya üst havayolu kollaps eğilimini azaltarak uyku sırasında havayolu açıklığını iyileştirebilir (130). OUAS tedavisinde çeşitli OA cihazları ve tasarımları kullanılmıştır. En yaygın iki tasarım, dil tutucu apareyler ve ortodontik/mandibular ilerletici apareylerdir (131). Mandibulayı yeniden konumlandıran apareyler (MRA:

Mandibular Repositioning Appliance), üst ve alt dişleri kaplayarak mandibulayı istirahat pozisyonuna göre ileri bir konumda tutar. Dil tutucu apareyler (TRD: Tongue Retaining Device) ise yalnızca dili öne alarak sabitler, mandibulayı yeniden konumlandırmaz (128). OA tedavilerinin sonuçları, dar retroglossal hava yolu, mandibular retrüzyon ve kısa ön yüz yüksekliği gibi belirli kraniofasiyal yapılara sahip hastalarda daha olumlu olma eğilimindedir (132).

2.2.7.4. Cerrahi tedavi

Obstrüktif uyku apnesi, burundan vokal kordlara kadar uzanan üst solunum yolunda gelişen mekanik ve dinamik tıkanıklıklarla ilişkili bir hastalıktır. Cerrahi girişimler, kollapsa en yatkın bölgeler olan orofarenks ve hipofarenkste yoğunlaşmaktadır. Cerrahinin temel amacı; obstrüksiyon oluşturan segmentin by-pass edilmesi, genişletilmesi veya yeniden şekillendirilmesiyle hava akışının sağlanmasıdır. Üst hava yolundaki daralmanın ayrıntılı muayene, endoskopi ile düzeyinin belirlenmesi önemlidir. Cerrahi yaklaşım da bu bulgulara göre planlanır (14).

2.2.8. OUAS ve İnflamasyon

OUAS'lı hastalarda, anatomik darlığa ek olarak oluşan lokal inflamasyon, orofarenks kaslarında fonksiyon bozukluğu, reflekslerde zayıflama ve üst hava yolunun kolayca kollabe olmasına yol açarak apne süresi ve sıklığını artırabilmektedir (133). Bu hastaların uvula mukozasında, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu ve interstisyel ödem ile karakterize bir inflamasyon olduğu ve bunun mukoza kalınlığını artırarak üst solunum yolunun daralmasına neden olabileceği belirtilmiştir (134). Bunun dışında üst solunum yolu epitelinde lenfosit infiltrasyonu ile bağ dokusu yoğunluğunun arttığı saptanmış ve bu durumun horlamaya bağlı artmış vibrasyon travmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (135).

OUAS'ta sistemik inflamatuvar sürecin kökeninde yatan mekanizmalar tam aydınlatılamamıştır. Uyku bölünmesi ve yoksunluğunun yanı sıra, desatürasyonu hızlı reoksijenasyonun izlediği kısa döngülerle seyreden intermitan hipoksinin bu sürecin başlatılmasında büyük olasılıkla kilit rol oynadığı düşünülmektedir (136). Tekrarlayan hipoksi-reoksijenasyon döngüleri, sistemik oksidatif stresin artışına katkıda bulunarak inflamatuvar süreçlerle ilişkili biyobelirteçlerin artışını tetikler (137). Bu tablo, artan reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu veya yetersiz kalan antioksidan mekanizmalar

ile açıklanmaktadır (138). OUAS hastalarında bu dengesizlik sonucunda yükselmiş oksidatif stres düzeyleri raporlanmıştır (139).

Çeşitli araştırmalar, ROS'un yalnızca metabolik süreçlerin zararlı yan ürünleri olmadığını, aynı zamanda hücresel düzeyde önemli sinyal molekülleri olarak görev yaptığını ortaya koymuştur. ROS, birçok sinyal yolunda ikincil haberci rolü üstlenerek fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde etkin bir konumda yer alır (140). Ancak hücre içi ROS düzeylerindeki dengenin bozulması, bazı sinyal yollarının aşırı uyarılmasına, bazılarının ise baskılanmasına yol açabilir. Bu durum gen ekspresyonunun ve protein fonksiyonlarının değişmesine neden olarak sinyal iletiminde, enzim aktivitelerinde, hücre zarının bütünlüğünde ve hücreler arası iletişimde bozulmalar oluşturabilir (141).

Artmış intraselüler ROS'un çok sayıda nükleer transkripsiyon faktörünü aktive edebildiği gösterilmiştir (54). Aralıklı hipoksinin NF- κ B (nuclear factor kappa b) aracılı inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek E-selektin, P-selektin, ICAM (intercellular adhesion molecule), VCAM (vascular cell adhesion molecule) gibi adezyon moleküllerinin yanı sıra adipokinler ve proinflamatuvar sitokinlerin [TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve CRP] aşırı ekspresyonunu indüklemektedir. Bu inflamatuvar süreçlerin uyarılması, endotel hücreleri ile birlikte immün sistem hücrelerinin (lökositler, monositler ve T lenfositleri) ve trombositlerin aktive olmasına neden olur. Aktive edilen bu hücreler daha fazla ROS üretimiyle oksidatif stresi artırır; aynı zamanda adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak doku hasarını pekiştirir ve inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir (142). Bunlar dikkate alındığında, OUAS fizyopatolojisinde ve eşlik eden komorbid durumlarda inflamasyonun varlığının hastalığın ilerleyişine katkı sağlayan önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir (143).

ROS, hastalığın erken evrelerinden itibaren vasküler endotelde biyomoleküler değişimlere yol açarak endotel hasarına neden olur; bu durum, OUAS'ta mikrovasküler hasarın başlıca nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (144) Aralıklı hipoksi, lökosit, trombosit ve endotel hücrelerini aktive ederek sitokin, adezyon molekülü ve ROS üretimini artırır. Oluşan bu dengesizlik, nitrik oksidin (NO) tüketilmesine, endotel fonksiyonunun bozulmasına ve aterosklerotik sürecin başlamasına yol açar. Azalan NO düzeyleri ise adezyon moleküllerinin ekspresyonunu daha da artırarak lökosit-endotel etkileşimini güçlendirir; böylelikle süreç ateroskleroz

ve kardiyovasküler morbidite ile sonlanır (145). Literatürdeki veriler, IH koşullarında inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinden özellikle NF- κ B aktivasyonunun, OUAS ile ilişkili ateroskleroz patogenezinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir (136).

OUAS'lı hastalarda TNF- α , IL-6, IL-8 ve CRP düzeylerinin artışıyla karakterize kronik düşük dereceli bir sistemik inflamasyon varlığı ortaya konmuştur (146). OUAS ve inflamasyon ilişkisini değerlendiren bir meta-analizde, kontrol grubuna kıyasla OUAS hastalarında CRP, TNF- α , IL-6, IL-8, ICAM, VCAM ve selektin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle IL-1, IL-6 ve CRP en belirgin inflamasyon belirteçleri olarak tanımlanmış; bu parametrelerin hastaların yaşı, VKİ ve AHİ ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (147).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), hem ekstrasellüler matriksin (ECM) yapısal hücreleri hem de inflamatuvar hücreler tarafından sentezlenen endojen proteolitik enzimlerdir (148). Bu çinko-bağımlı proteazlar, ECM'in yıkımı ve yeniden şekillenmesinde görev alır (149). Fizyolojik olarak MMP'ler embriyogenez, anjiyogenez, ovulasyon, endometriyal proliferasyon, trombosit agregasyonu, apoptoz, yara iyileşmesi ve doku yeniden yapılanması gibi birçok süreçte aktif rol oynar (150). Bununla birlikte, MMP'lerin anormal ekspresyonu inflamatuvar hastalıklar, otoimmün bozukluklar, ateroskleroz, kardiyovasküler rahatsızlıklar ve maligniteler gibi çeşitli patolojik süreçlere katkıda bulunabilir (148). Ayrıca MMP-9 gen polimorfizmleri tip 2 diyabet riskini artıran genetik faktörlerden biri olarak tanımlanmıştır (151).

Araştırmalar, hipoksi sırasında MMP ekspresyonu, sekresyonu ve aktivitesinin belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur. OUAS'a özgü aralıklı hipoksi ve bunu izleyen reoksijenasyon dönemleri ROS artışına neden olarak ECM MMP'lerinin salınımını uyarır. Bu nedenle MMP'lerin, OUAS'ta aralıklı hipoksiye bağlı üst solunum yolu doku hasarı sürecinde önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir (148).

MMP'lerin substratları arasında kollajen, elastin, laminin ve fibronectin gibi ECM bileşenleri yer alır (152). Bu enzimler, özellikle kollajen gibi yapısal proteinlerin hidrolizi yoluyla ECM yeniden yapılanmasını ve apoptoz süreçlerini düzenler. OUAS sürecinde endotel hasarına bağlı olarak damar duvarında yeniden yapılanma başlar; bu sürecin ilk aşamalarından biri ECM ve bazal membranın degradasyonudur (148).

MMP'lerin uyarılmış aktivitesi kollajen, elastin ve diğer ECM proteinlerinin kaybına neden olarak aterosklerotik plağın nekrotik çekirdeğinin oluşumunu

kolaylaştırır (153). Bir meta-analizde OUAS hastalarının plazmasında MMP düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu artış, HT, sol ventrikül hipertrofisi, intima-media kalınlaşması, aterosklerotik plak varlığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi OUAS'a eşlik eden komplikasyonlarla da ilişkilendirilmiştir (154). Dolayısıyla MMP'ler, OUAS'ta hem vasküler hem de doku düzeyinde hasarın gelişiminde önemli katkılarda bulunan biyokimyasal araçlardır.

2.2.8.1. TNF- α

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), başlıca mononükleer fagosit/makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve diğer bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir (155). Bu sitokin, konak savunmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol üstlenmekte olup; maligniteler, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gibi pek çok patolojik sürecin gelişiminde etkili bir aracı molekül olarak görev yapmaktadır (147). TNF- α , lökositlerin vasküler endotele yapışmasını kolaylaştıran hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmak suretiyle aterosklerotik süreçleri desteklemektedir (156).

Yaşlanma süreci, proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artışla paralel seyretmektedir. Bununla birlikte, yaşla birlikte artan yağ dokusu ve yeniden dağılımı, adipokin ve sitokin sekresyonunda dengesizliklere neden olarak TNF- α başta olmak üzere sistemik ve lokal inflamasyon belirteçlerinin yükselmesine yol açabilir (157). TNF- α 'nın uygunsuz salınımı, OUAS dahil olmak üzere pek çok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (158). Yapılan çalışmalarda, OUAS'lı hastalarda TNF- α düzeylerinin genellikle sağlıklı bireylere kıyasla yüksek, CPAP tedavisi sonrasında ise anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (159). TNF- α düzeyleri, OUAS şiddetinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak da öne çıkarılmıştır. Ancak ülkeler, bölgeler, örneklem büyüklüğü, eşlik eden hastalıklar, örnek türleri ve ölçüm yöntemleri arasındaki heterojenite nedeniyle TNF- α ile OUAS ilişkisini değerlendiren çalışmalar arasında tutarlılık sağlanamamıştır. Yaklaşık 50 çalışmayı kapsayan geniş ölçekli bir meta-analiz, OUAS'lı bireylerde TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre ortalama 1,77 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışma ayrıca yaş arttıkça TNF- α düzeylerinin yükseldiğini ve bu artışın OUAS şiddetiyle doğru orantılı olduğunu göstermiştir (158).

2.2.8.2. IL-6

IL-6, T lenfositlerinin proliferasyonu, B lenfositlerinin farklılaşması ve immüoglobulin salgılanmasının uyarılması gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip, pleiotropik bir sitokindir (160). Monositler, fibroblastlar, lenfositler ve glial hücreler başta olmak üzere birçok immün hücre tarafından üretilmekte; ayrıca çeşitli endokrin ve parankimal hücreler tarafından da sentezlenmektedir (161).

IL-6, doku hasarı veya enfeksiyon sonrası inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak salınır ve karaciğerde CRP, serum amiloid A (SAA), fibrinojen ve haptoglobin gibi akut faz reaktanlarının üretimini indükler. Aynı zamanda kemik iliğinde megakaryosit olgunlaşmasını destekleyerek trombosit sayısını artırır; TNF- α ve IL-1 ile birlikte pirojenik etki göstererek ateş yanıtının düzenlenmesinde görev alır (162). Ayrıca, obez bireylerde visceral yağ dokusu, önemli bir IL-6 kaynağı olarak işlev görür (147).

OUAS sırasında tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon döngüleri, inflamatuvar kaskadları aktive ederek IL-6 salınımının artmasına yol açar. Bu artış, vasküler inflamasyonun şiddetlenmesiyle birlikte OUAS'a eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli bir katkı sağlar (163). Çeşitli vaka çalışmaları, OUAS'lı bireylerde IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu artışın AHİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (164, 165).

Yapılan kapsamlı bir meta-analizde, OUAS hastalarının IL-6 düzeyleri, kontrol bireylerden anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (166). Ek olarak, bir klinik çalışmada OUAS grubunda IL-6 seviyeleri belirgin yüksek bulunmuş; CPAP tedavisinin bir ay uygulanması sonrasında bu düzeylerde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (165).

2.2.8.3. MMP-2 ve MMP-9

MMP-2 (jelatinaz A) ve MMP-9 (jelatinaz B), çinko (Zn^{2+}) ve bakır (Cu^{2+}) bağımlı endopeptidazlar olup, Tip IV kollajen, elastin ve fibronektin gibi ECM bileşenlerinin yıkımında görev alırlar. Bu enzimler, ECM'nin yeniden şekillenmesi, doku onarımı ve vasküler yeniden yapılanma gibi fizyolojik süreçlerde temel işlevlere sahiptir. Reaktif oksijen türlerinin ise hem hücresel hem de in vivo sistemlerde MMP düzeylerini düzenleyen önemli ara mediatörlerden oldukları gösterilmiştir (167).

ROS'a yanıt olarak aktifleşen NF- κ B, MMP-9 ekspresyonunun artmasına neden olur (168).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda görülen aralıklı hipoksi, monositleri aktive ederek MMP-9 ve TNF- α gibi proinflamatuvar mediatörlerin sentezini artırır (169). MMP-9, OUAS, HT, koroner arter hastalığı ve inme gibi durumlarda ortak patolojik mekanizma işlev görür; bu birliktelik, enzimlerin inflamasyon, ECM yeniden yapılanması ve vasküler disfonksiyondaki belirleyici rolünü destekler (170).

OUAS sürecinde gelişen endotel hasarı, damar duvarında yeniden yapılanma sürecini başlatır. Bu sürecin erken evrelerinden birisi de, bazal membran ve ECM'nin degradasyonudur. Vasküler bazal membranın ana yapısal bileşenini oluşturan Tip IV kollajene karşı MMP-2 ve MMP-9 yüksek substrat aktivitesi gösterir. Yüksek afinite özellikleri sayesinde vasküler düz kas hücre proliferasyonunu uyarır, intimal tabakada monosit infiltrasyonunu kolaylaştırır ve damar duvarında yapısal bozulmaların ortaya çıkmasına katkıda bulunur (148).

Yapılan meta-analizler, OUAS hastalarında MMP-9 düzeylerinin kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu artışın hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (171). Ayrıca bazı çalışmalarda MMP-9 düzeylerinin genellikle OUAS'ın şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği; bazı araştırmalarda ise bu ilişkinin anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir (154, 172-174). Bununla birlikte, çoğu bulgu özellikle şiddetli OUAS olgularında MMP-9 düzeylerinin yüksek olduğunu doğrulamaktadır (175, 176). Yeni tanı konmuş ağır OUAS hastalarıyla yapılan bir prospektif çalışmada, kısa dönem CPAP tedavisinin MMP-9 serum düzeylerinde anlamlı bir azalma sağladığı, ancak beş yıllık takipte bu etkinin sürdürülemediği ve MMP-9 düzeylerinin yeniden yükseldiği tespit edilmiştir (177).

MMP-2 de benzer şekilde oksidatif stresle yakından ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalık süreçlerinde önemli bir biyokimyasal düzenleyici olarak tanımlanmıştır (178). Genel olarak değerlendirildiğinde, hem MMP-2 hem de MMP-9 düzeylerindeki artışın OUAS'ta görülen oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve damar yeniden şekillenmesiyle yakından ilişkili olduğu; bu enzimlerin aynı zamanda kardiyovasküler morbiditelerin biyobelirteçleri olarak potansiyel klinik değer taşıdığı düşünülmektedir.

Kardiyovasküler alanda en kapsamlı araştırılan MMP'lerden biri olan MMP-2'nin OUAS ile hipoksemi derecesi arasında anlamlı bir ilişkiyi yansıttığı bildirilmiştir (179).

Deneyel hayvan çalışmalarında MMP-2 ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki görülmüştür (180, 181). Ancak OUAS'ta MMP-2 düzeyleri üzerine yapılan klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır ve mevcut sonuçlar arasında tutarsızlık bulunmaktadır (154, 173, 174, 176, 179).

Genel olarak değerlendirildiğinde, hem MMP-2 hem de MMP-9 düzeylerindeki artışın OUAS'ta görülen oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve damar yeniden şekillenmesiyle yakından ilişkili olduğu; bu enzimlerin aynı zamanda kardiyovasküler morbiditelerin biyobelirteçleri olarak potansiyel klinik değer taşıdığı düşünülmektedir.

2.2.8.4. Elastin Yıkım Ürünü Desmozin

Elastin, dokuların ve organların esneklik ve dayanıklılığını sağlayan temel bir ECM bileşenidir. Kollajenlere kıyasla yaklaşık 1000 kat daha fazla esneklik gösterir ve bu özelliği sayesinde canlı dokuların tekrarlayan gerilme ve gevşeme hareketlerine karşı dirençli olmasını sağlar (182). Elastin, özellikle elastik özellikteki dokularda yoğun olarak bulunur. Bu dokular arasında aorta ve büyük arterler (kuru kütlelerin %28–32'si), akciğerler (%3–7), elastik bağlar (%50), tendonlar (%4) ve deri (%2–3) yer alırken; ayrıca karaciğer ve miyokarda da elastik lifler bulunur (183, 184) (184).

Elastin çoğunlukla hidrofobik karakterli küçük amino asitlerden (glisin, valin, alanin ve prolin) oluşur. Elastin polimeri, yaklaşık 60 kDa'lık tropoelastin adı verilen çözünebilen monomerlerden meydana gelir. Elastojenik hücreler olarak bilinen düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri in vivo ortamda tropoelastin sentezleyip salgılayabilir (185). Tropoelastin, tek bir gen (ELN geni; 7. kromozom) tarafından kodlanır ve hidrofobik bölgeler ile hidrofilik çapraz bağ bölgeleri dönüşümlü olarak dizilim gösterir (184). Hidrofilik çapraz bağ bölgeleri alanin ve lizin açısından zengindir; lizil oksidaz (LOX) aracılığıyla desmozin ve izodesmozin bağlarının oluşması bu bölgelerde gerçekleşir ve çözünmeyen elastin için gereklidir (186).

Elastogenez, endoplazmik retikulumda sentezlenen tropoelastinlerin hücre dışına salınarak fibrillin içeren mikrofibril iskelesine yerleşmesiyle başlar. Tropoelastinler, belirli sıcaklık ve konsantrasyon koşullarında koaservasyon süreciyle agregatlar oluşturur; bu yapı, lizin kalıntılarının uygun hizalanmasını sağlayarak çapraz bağlanmaya zemin hazırlar (187). Hücre yüzeyinde elastin bağlayıcı protein (EBP) gibi şaperonlar ile etkileşim sonucu tropoelastinler düzenli biçimde mikrofibril ağına yerleştirilir. LOX enzimi lizin kalıntılarının oksidatif deaminasyonu yoluyla allysin üretir; bu bileşiklerin kondensasyonu desmozin ve izodesmosin gibi elastine özgü, kalıcı çapraz bağların oluşumuna neden olur (188, 189). Elastinin yapısal bütünlüğü, bitişik peptid zincirlerindeki lizin kalıntılarının yoğunlaşmasıyla sentezlenen desmozin ve izodesmozin çapraz bağlarına bağlıdır (190).

Elastinin yıkımı fizyolojik koşullarda sınırlıdır; ancak inflamasyon ve yaşlanma ile birlikte proteaz ekspresyonu artarak elastin parçalanmasını hızlandırabilir (191). Elastini parçalayan başlıca enzim grupları arasında matriks metalloproteinazlar (MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-12, MMP-14) ile çeşitli serin, aspartik ve sistein proteazlar yer alır (192). Bu elastolitik enzimler fibroblastlar, makrofajlar, trombositler ve lökositler gibi farklı hücre tipleri tarafından sentezlenir ve elastinin mekanik özelliklerini değiştirir.

Elastin yıkımının göstergelerinden olan desmozin ve izodesmozin, LOX'un katalize ettiği oksidasyon sonrası dört lizin kalıntısının birleşmesiyle oluşur ve yalnızca olgun elastinde bulunur. Bu nedenle, dolaşımdaki desmozin düzeyleri elastin degradasyonunun güvenilir biyobelirteçleri olarak kabul edilir (193). Özellikle akciğer dokusunda inflamasyon sırasında nötrofiller, makrofajlar ve diğer hücrelerin salgıladığı elastaz ve metalloproteazlar elastini parçalayabilir. Desmozin, artmış akciğer elastin yıkımının belirteci olarak KOAH çalışmalarında da geniş biçimde kullanılmıştır (194). Vasküler elastin yıkımının ise ateroskleroz, aort anevrizması, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (195-197). MMP-2 ve katepsin-S, vasküler elastin yıkımında önemli enzimler olarak tanımlanmıştır; bu durum hem kronik böbrek hastalığında (197) hem de akciğer hastalıklarında (198) gösterilmiştir.

OUAS ile çeşitli oküler patolojiler, özellikle floppy eyelid sendromu (FES), arasında güçlü ilişkiler bildirilmiştir (199). FES, obez erkeklerde sık görülen ve

papiller tarsal konjonktivite ile ilişkili palpebral laksisite bozukluğudur (200). Literatüre göre bu hastaların %90–100’ünde OUAS eşlik etmektedir (199). Bir meta-analizde OUAS hastalarının FES gelişim riskinin dört kattan fazla olduğu gösterilmiştir (201). Uyku sırasında mekanik stres, yüzüstü pozisyon ve göz ovuşturma gibi faktörlerin tarsal doku hasarına, MMP aktivasyonuna ve elastik lif yıkımına yol açtığı düşünülmektedir (202). Histolojik incelemeler, FES’li hastalarda tarsal plaklarda elastin kaybı ve artmış elastolitik proteaz ekspresyonunu göstermiştir (203). Benzer biçimde hipoksi ve reperfüzyon döngülerinin MMP ekspresyonunu uyardığı da bildirilmiştir (204) .

Elastik lif degradasyonu üzerine yapılan diğer çalışmalar, OUAS hastalarında sistemik düzeyde elastinin azaldığını göstermektedir. 2016’da yapılan bir araştırmada OUAS’lı bireylerden alınan uvulopalatofaringoplasti dokularında ve göz örneklerinde belirgin elastin kaybı ve lif parçalanması gözlenmiştir (205). Trabeküler ağ, periorbital doku ve optik sinir bölgelerinde elastin miktarının azalması, OUAS’ta sistemik bir elastin patolojisinin varlığına işaret etmektedir.

2.2.8.5. Cellular Fibronectin (cFN)

Fibronektin (FN), doku onarımında kritik işlevler üstlenen ve organizmada yaygın bulunan bir ECM glikoproteindir. Hem hücreler arasında düzenler hem de doku organizasyonu ile ECM bileşiminin şekillenmesinde yapısal bir iskelet görevi görür (206). Hücre adezyonu, göçü, büyümesi, proliferasyonu ve doku iyileşmesi gibi çok sayıda biyolojik sürecin temel bileşenlerinden biridir (207). FN, çok alanlı bir glikoproteindir ve tekrarlayan modüler yapılardan oluşur: 12 adet FN tip I tekrar bölgesi (FNI), 2 adet FN tip II tekrar bölgesi (FNII), 15 adet konstitutif olarak eksprese edilen FN tip III (FNIII) ve iki alternatif eklenmiş FNIII domaini (EIIIA ve EIIB olarak adlandırılır). Bu modüler yapı, FN’nin çok yönlü etkileşim kapasitesini belirler. Söz konusu bölgeler, hem diğer ECM bileşenleriyle hem de hücre yüzey reseptörleriyle spesifik bağlanma özelliklerine sahiptir (208).

Plazma fibronektini, hepatositler tarafından sentezlenir ve dolaşıma çözünür, kompakt ve inaktif bir formda salınır. Doku hasarı oluştuğunda bu plazma formu fibrin pıhtısına entegre olarak hemostatik süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunur. Bu süreçte FN, trombosit adezyonu ve agregasyonunu destekler; aynı zamanda geçici ECM’nin temelini oluşturarak cFN’nin bağlanması için öncül bir yapı sağlar. Plazma

fibronektininin bu erken faz rolü, hasar sonrası doku onarımının başlatılmasında kritik önem taşır. Ayrıca plazma fibronektini, EIIIA (EDA) ve EIIIB (EDB) domainlerini içermez (209).

Hücrel fibronektin ise fibroblastlar, endotel hücreleri, kondrositler, sinovyal hücreler ve miyositler dâhil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından sentezlenir (210). cFN, değişken oranlarda EDA ve/veya EDB domainlerini taşır ve normal koşullarda dolaşımında oldukça düşük düzeylerde bulunur (211). Ancak damar hasarı, inflamasyon, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve inme gibi patolojik durumlarda cFN düzeylerinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (206). EDA ve EDB izoformlarının artışı, özellikle yara iyileşmesi ve fibrotik doku yeniden yapılanması süreçlerinde dikkat çekicidir. Bu izoformlar, ECM'nin hem mekanik hem biyokimyasal özelliklerini değiştirerek hücre adezyonu, migrasyonu ve farklılaşmasını düzenler (206). FN'nin ekspresyon modeli, doku onarımı ve fibrozis gibi fizyolojik süreçlerde dinamik olarak değiştiği gibi, patolojik inflamasyon ve tümör progresyonu gibi durumlarda da yeniden şekillenir.

FN, aterosklerotik lezyonlarda ve miyokard enfarktüsü bölgelerinde yüksek düzeyde saptanmıştır (212). Normal erişkin arterlerde tunika media tabakasında bulunmayan EDA-FN izoformunun aterosklerotik plaklarda ortaya çıkması, vasküler düz kas hücrelerinin kontraktif fenotipten fibroblast benzeri bir fenotipe dönüşümünde etkili olabileceğini göstermektedir (213). Bu fenotipik değişim, damar duvarı yeniden yapılanması ve patolojik ECM birikiminin önemli bir bileşenini oluşturur.

Çok sayıda çalışma, ateroskleroz, tip 2 diyabet ve akut iskemik inme vakalarında dolaşımında EDA-FN düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini göstermiştir (212). EDA-FN'nin, kronik inflamatuvar süreçlerin sürdürülmesinde ve endotel disfonksiyonunun ilerlemesinde aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca bu izoformun dolaşımdaki temel kaynağı olarak vasküler düz kas hücrelerinin öne çıktığı belirtilmiştir (207).

Sonuç olarak, fibronektin ve özellikle EDA-FN izoformu, hem akut hem de kronik vasküler patolojilerde, hücrel yeniden yapılanma ve inflamasyonun biyokimyasal belirteci olarak değerlendirilmektedir. ECM dinamiğindeki değişiklikler üzerinden FN düzeylerindeki artış, aterosklerotik sürecin patogenezinde önemli bir yer tutar.

2.2.8.6. Syndecan-1 (SDC-1)

Syndecanlar, birçok hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfat içeren proteoglikanlardır. Bu moleküller, heparan sülfat zincirleri aracılığıyla hücre dışı ortamdaki çözünür veya çözünmez efektör moleküllerle etkileşime girerek çeşitli biyolojik süreçleri düzenler. Bu etkileşimler sayesinde hücrelerin hem ECM ye hem de komşu hücrelere adezyonu kolaylaşır. Ayrıca syndecanlar, heparin bağlayıcı büyüme faktörleriyle etkileşerek bu faktörlerin biyolojik aktivitelerini modüle edebilir (214).

Hücre yüzeyindeki heparan sülfatın başlıca kaynağını syndecanlar oluşturur. Syndecanlar, bir çekirdek proteine kovalent olarak bağlanmış, uzun ve dallanmamış glikozaminoglikan zincirlerinden meydana gelen bir hücre yüzeyi proteoglikan ailesidir (215). Syndecan ailesi dört üyeden oluşur: Syndecan-1, Syndecan-2, Syndecan-3 ve Syndecan-4. Bu proteinler transmembran yapısındadır ve transmembran ile sitoplazmik alanların yanı sıra, en az üç heparan sülfat bağlanma bölgesi içeren bir ekstrasellüler (ektodomain) bölgeye sahiptir (214).

Syndecan'lar farklı hücre tiplerinde ve farklı gelişimsel evrelerde değişen oranlarda eksprese edilir (216). Erişkin dokularda syndecan-1, epitelyal hücreler ile plazma hücrelerinde yüksek düzeyde bulunur; diğer hücre tiplerinin bazılarında daha düşük seviyelerde bulunur ve ekspresyonu çeşitli uyarılarla indüklenebilir. Syndecan-2 genellikle endotelyal ve mezenkimal hücrelerde baskın olarak eksprese edilirken, syndecan-3'ün ekspresyonu büyük ölçüde nöral krest kökenli hücrelerle sınırlıdır. Syndecan-4 ise birçok dokuda yaygın biçimde eksprese edilmesine rağmen, aynı hücre tipinde birlikte bulunan diğer syndecan üyelerine kıyasla genellikle daha düşük düzeydedir (217). Transmembran yapıya sahip bu proteinler epitel hücrelerinin bazolateral tarafında bulunur, ancak inflamasyon ve tümör gibi patolojik durumlarda lokalizasyon değişikliğine uğrayabilirler (218). Ayrıca syndecan'lar, hücre yüzeyinden proteolitik olarak salınabilen ve tüm heparan sülfat zincirlerini içeren hücre dışı alanları sayesinde çözünür heparan sülfat proteoglikanlar olarak da görev yapabilirler (219, 220). Bu olay "ektodomain dökülmesi (ectodomain shedding)" olarak adlandırılır. Syndecan dökülmesi, syndecanların biyolojik işlevlerini düzenleyen önemli bir post-translasyonel mekanizma olarak kabul edilmektedir; bu süreç, bir yandan hücre yüzeyindeki heparan sülfat miktarını hızla azaltırken, diğer

yandan otokrin veya parakrin etki gösterebilen çözümlü syndecan ektodomainlerinin oluşumunu sağlar (217).

Ektodomain dökülmesi, genellikle sheddazlar olarak adlandırılan enzimlerin doğrudan etkisini gerektiren yüksek derecede düzenlenmiş bir süreçtir. MMP'ler syndecanların bilinen sheddazlarıdır (221). Syndecan dökülmesi doğrudan sheddazlar aracılığıyla gerçekleşir, ancak büyüme faktörleri, kemokinler, bakteriyel virülans faktörleri, tripsin, insülin, heparanaz ve hücre stresi dahil olmak üzere birçok ekstrasellüler uyarı syndecan dökülmesini indükleyebilir. Ekstrasellüler uyarıların sheddazları nasıl etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte, farklı agonistlerin farklı hücre içi sinyal yollarını aktive ederek dökülmeyi uyardığı düşünülmektedir. Kimyasal inhibitör çalışmaları, protein kinaz C (PKC), protein tirozin kinaz, NF- κ B ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolları gibi çeşitli sinyal iletim kaskadlarının bu süreçte rol oynadığını göstermektedir (222).

Syndecanlar, sitokinlere ve büyüme faktörlerine bağlanarak, yardımcı reseptörler ve çözümlü efektörler olarak hareket eder ve ECM homeostazı için gereklidir. Ayrıca inflamasyonda, fibroziste ve yara iyileşmesinde potansiyel rolleri vardır (223). Dört üyeden syndecan-1, epitel dokusunda baskın olarak bulunan ve sağlık hastalık süreçlerinde en fazla incelenmiş olandır (224).

Syndecan-1, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı, kardiyak arrest, kardiyovasküler hastalık ve sepsis gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (225). Ülseratif kolit hastalarında inflamasyona yanıt olarak artmış syndecan-1 ektodomain dökülmesi, syndecan-1'in intestinal inflamasyon için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (226). Karaciğer hastalıkları arasında syndecan-1, sirozda en yüksek düzeyde, ardından hepatit, karaciğer fibrozisi, non-alkolik steatohepatit (NASH) ve hepatoselüler karsinom (HCC)'da artmış olarak gözlenmiştir (227). Syndecan-1, çeşitli insan kanserlerinde de eksprese edilir ve prostat kanserinde tümör rekürrensiyle ilişkilidir (228). Ayrıca meme kanserinde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (229). Bazı çalışmalarda T2DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (230, 231)

Endotel hücreleri, endotelial glikokaliks (GC) olarak bilinen, yüksek derecede sülfatlanmış ve negatif yüklü transmembran çekirdek proteinleri (syndecanlar) ve bunlardan dallanan heparan sülfat, kondroitin sülfat ve hiyalüronan gibi

glikozaminoglikan polimerlerinden oluşan bol miktarda proteoglikan kompleksleriyle kaplıdır. GC, kan akımı ile endotelial yüzey arasındaki arayüzün bütünlüğünü korur; mikrovasküler tonus, endotel permeabilitesinin düzenlenmesi, endotel bariyeri boyunca onkotik gradyanın sürdürülmesi, lökosit adezyonu ve migrasyonunun düzenlenmesi ve intravasküler trombozun inhibisyonu gibi damar homeostazında kilit roller oynar (225, 232).

Syndecan-1 glikokaliks komponentlerinden biridir ve yıkımı endotel hasarını gösterir. Glikokaliksiyal hasar durumunda syndecan-1 endotelden dolaşıma salınır (233). Endotel bozukluğuna ilişkin çeşitli belirteçler bildirilmiş olsa da, bugüne dek endotelial hasarı çok erken belirlemek için bir biyobelirteç tanımlanamamıştır. Bu nedenle, endotelial glikokaliks hasarının değerlendirilmesi, başlangıç endotelial hasarı ortaya koyabilir ve syndecan-1 konsantrasyonları böyle bir hasarı yansıtan bir biyobelirteç olabilir (225).

2.2.8.7. MDA ve GSH

Hücrel bağlamda ROS üretimi ile antioksidan savunma düzeyi arasındaki dengesizlik oksidatif stresi doğurur. Bu oksidatif stres, mitokondriyal zarara vererek ATP üretimi gibi işlevlerinin kesintiye uğramasına yol açar (234). Oksidatif stresten korunmaya yönelik çeşitli savunma mekanizmaları vardır; bunlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimatik moleküller ile E vitamini, C vitamini, glutatyon, karotenoidler ve flavonoidler gibi enzimatik olmayan moleküllerdir (235).

Normalde, hücreleri oksidatif hasardan korumak için ROS üretimi mitokondriyal sınırlı kalır. Fakat ROS üretimi antioksidan savunmayı aştığında, DNA, proteinler ve lipitlerde ROS aracılı hücrel hasar ortaya çıkar (54). OUAS'ta tekrarlayan hipoksi/oksijenlenme olayları, mitokondriyal disfonksiyona ve mitokondriyal metabolizmanın solunum zincirinde elektron sızıntısına yol açarak ROS oluşmasına neden olur. Vücutta artan ROS üretimi; nükleik asitler, proteinler ve lipitler dâhil olmak üzere birçok biyomolekülde oksidatif hasara yol açar (236).

Artmış oksidatif stres ve ROS, lipit peroksidlerinin oluşumunu tetikler. Lipid peroksidasyonu, oksidatif stresin doğrudan bir sonucu olup, membranlarda, lipoproteinlerde ve diğer lipit içeren moleküllerde daha fazla oksidatif hasara neden olur. Bu süreçte lipit hidroperoksitler ve çeşitli aldehitler gibi birçok ikincil ürün

oluşur. Bu aldehit türlerinden biri olan malondialdehit (MDA), doymamış yağ asitlerinin peroksidatif yıkımı sonucu oluşur (237).

MDA, lipit peroksidasyonu ve oksidatif stresin bir belirteci olarak kabul edilir. MDA, doymamış yağ asitlerinin enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla yıkımı sonucu oluşan bir son üründür (238). MDA, lipit peroksidasyon derecesinin en çok çalışılan göstergelerinden biri olup, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibrozis, çeşitli kanserler ve DM gibi hastalıklarda oksidatif stresin biyobelirteci olarak incelenmiştir (238, 239).

Literatürde OUAS hastalarında hem artmış ROS üretimi hem de artmış lipit peroksidasyon ürünleri açısından oksidatif stresin yükseldiğini bildirmiştir (239). Çalışmalarda OUAS'ın oksidatif stres ilişkisi genelde MDA üzerinden değerlendirilmiştir (240). Bazı çalışmalarda, OUAS hastaları ile kontroller arasında MDA düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamazken (241); diğer birçok çalışmada, MDA düzeylerinin arttığını bildirmiştir (referans). Bir meta-analizde OUAS hastalarında MDA konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin yaş ve VKİ gibi karıştırıcı faktörlerden bağımsız olduğunu göstermiştir (240). Bunun yanı sıra OUAS hastalarında CPAP tedavisi ile lipit peroksidasyonunun gerilediği de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (237, 242). Bir sistematik derlemede, OUAS'ta oksidatif stres belirteçlerinin yüksek olduğunu ve bu belirteçlerin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (243).

Vücut, serbest oksijen radikali toksisitesine karşı kendini enzimatik antioksidan mekanizmalar (glutatyon peroksidaz: GSH-Px, glutatyon redüktaz: GR, süperoksit dismutaz: SOD ve katalaz) ve enzimatik olmayan antioksidanlar yoluyla korur. Antioksidan enzimler, hem lipit peroksidatların hem de hidrojen peroksidin düzeylerini azaltır ve lipit peroksidasyonunu önlemede ve biyolojik membranların yapı ve fonksiyonunu sürdürmede önemli rol oynar (244).

Glutatyon (GSH) reaktif oksijen bileşiklerine karşı hücreleri korur (245). GSH, serbest radikalleri ve diğer reaktif oksijen türlerini doğrudan ve dolaylı olarak (enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla) etkili biçimde temizler (246). Bu tür reaksiyonlarda GSH oksitlenerek GSSG'ye dönüşür ve NADPH-bağımlı GR tarafından tekrar GSH'ye indirgenir. Ayrıca GSH-Px, H₂O₂ ve diğer peroksidatların GSH-bağımlı indirgenmesini katalizler (247).

GSH/GSSG oranı, hücrel redoks durumunun bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılır. GSH/GSSG, hücrelerin antioksidan kapasitesini belirleyen başlıca redoks çiftidir ve antioksidan savunma, besin metabolizması ve tüm vücut homeostazı için gerekli yolların düzenlenmesinde kritik roller oynar. Hücrel GSH konsantrasyonları protein yetersizliği, oksidatif stres ve birçok patolojik durumda belirgin biçimde azalır. (248).

Singh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, OUAS hastalarında GSH düzeylerinin azaldığı, oral antioksidan takviyesi ve CPAP tedavisinden sonra normale döndüğü bildirilmiştir (249). Bazı çalışmalarda ise OUAS hastalarında antioksidan kapasitede değişiklik olmadığı veya azaldığı raporlanmıştır (250-253) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu, Etik Konular

Bu araştırma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni ile gerçekleştirilmiştir (Karar No:2025/315 Tarih: 10.07.2025).

Çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygundur. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, çalışmaya dahil edilmeden önce konu hakkında bilgilendirilmiş ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Araştırma, 1 Ağustos 2025–1 Aralık 2025 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları veya Göğüs Hastalıkları polikliniklerine başvuran, PSG uygulanmış ve OUAS tanısı almış 18 yaş üstü kadın ve erkek bireyler üzerinde yürütülmüştür.

3.2. PSG Yöntemi

Hastalara Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde PSG testi (Natus® Brain Monitor, Natus Medical, Ontario Canada) model cihaz ile uygulanmıştır. Apne-hipopne indeksi (AHI) , oksijen desaturasyon indeksi (ODI), ortalama oksijen saturasyonu (OrtO₂), maksimum oksijen saturasyonu (MaxO₂) ve minimum oksijen saturasyonu (MinO₂), oksijen saturasyonunun %88'in altında geçtiği süre yüzdesi (T88), %90'ın altında geçtiği süre yüzdesi (T90) ve uyku evre yüzdeleri PSG ile değerlendirilmiştir. AHI<30 olanlar hafif-orta OUAS, AHI≥30 olanlar ağır OUAS olarak kabul edilmiştir (254).

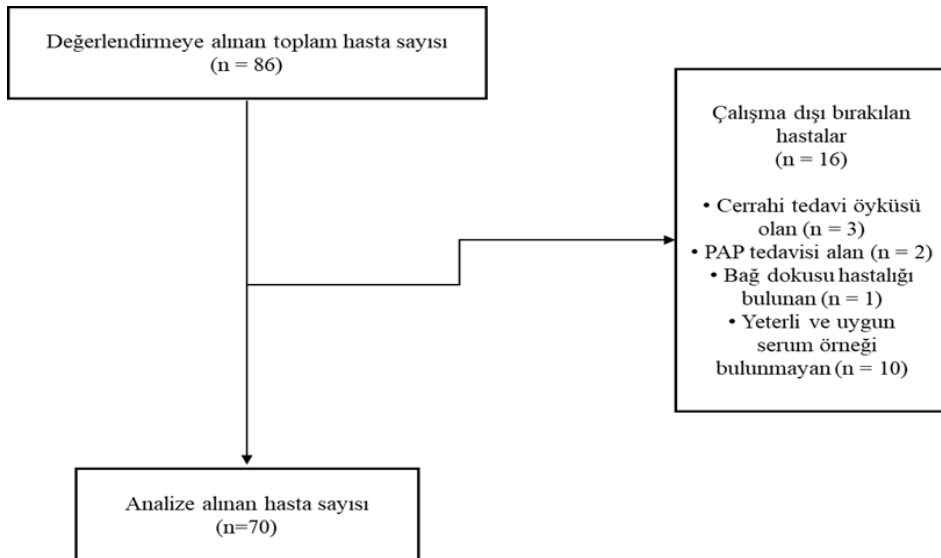
3.3. Dışlama Kriterleri

- Aktif enfeksiyon bulgusu olan bireyler
- Kronik inflamatuvar hastalığı (romatoid artrit, lupus vb.) bulunanlar
- Malignite öyküsü olan bireyler
- Ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalar
- KOAH veya astım gibi belirgin solunumsal komorbiditesi olan hastalar
- İmmünsüpresif tedavi altında olan bireyler
- Gebelik veya emzirme döneminde olan kadınlar
- Uyku laboratuvarında tamamlanmamış veya teknik açıdan yetersiz PSG kayıtları olan hastalar

kayıtları olan hastalar

- ELISA testleri için yeterli ve uygun serum örneği bulunmayan hastalar

Çalışmaya başlangıçta toplam 86 hasta ile başlanmış. Ancak cerrahi tedavi öyküsü bulunan 3 hasta, PAP tedavisi kullanan 2 hasta, bağ dokusu hastalığı olan 1 hasta ve uygun serum örneği bulunmayan 10 hasta dışlanma kriterleri kapsamında çalışma dışında bırakılmıştır. Analizler, toplam 70 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastaların akış diyagramı

3.4. Biyokimyasal Analizler

Hastalardan ilgili klinik tarafından istenen rutin biyokimya testleri için kan örnekleri venöz ponksiyon yoluyla serum seperatör tüplere alınmış, oda sıcaklığında pıhtılaşması için 20-30 dakika bekletildikten sonra serum örnekleri elde etmek için 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir.

İstenen rutin tetkikler çalışıldıktan sonra arta kalan serum numuneleri alikotlanarak RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda -20°C sıcaklıkta çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir. Yeterli katılımcı sayısına ulaşıldıktan sonra RTEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda aynı gün ELISA yöntemi ile çift şekilde TNF- α (Şekil 1), IL-6 (Şekil 2), MMP-2 (Şekil 3), MMP-9 (Şekil 4), Desmozin (Şekil 5), cFN (Şekil 6) ve Syndecan-1 (Şekil 7) seviyeleri ve spektrofotometrik yöntem ile GSH (Şekil 8) ve MDA (Şekil 9) düzeyleri analiz edilmiştir. Tablo 1'de tümü gösterilen ELISA parametreleri, BT LAB (Bioassay Technology Lab, Zhejiang, China) marka ELISA kitiyle, aynı protokol izlenerek analiz edilmiştir. Çalışılması planlanan EDP (Elastin- Derived Peptides) ELISA kiti beklenen sürede temin edilmediğinden analiz gerçekleştirilememiştir. Analizde kullanılan sarf malzemeler ve cihazlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

3.4.1. ELISA İşlem Basamakları

Bu çalışmada serum örneklerinde belirlenen biyobelirteçlerin kantitatif analizinde sandviç tip ELISA yöntemi kullanılmıştır. Analizler, üretici firmanın önerdiği protokoller temel alınarak yürütülmüştür. Tüm reaktifler, standart çözeltileri ve numuneler talimatlara uygun şekilde hazırlandı. Kullanımdan önce tüm reaktifler, numuneler oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

-Standartların hazırlanması

120 μ L standart çözeltisi, 120 μ L standart seyreltici ile sulandırarak stok çözeltisi elde edildi. Seyreltme yapmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dakika dinlendirildi. Standart stok çözeltisi 1:2 oranında standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek farklı konsantrasyonda standartlar hazırlandı.

-Yıkama Tamponu Hazırlığı

Yıkama tamponu konsantresi (25 \times), distile/deiyonize su ile üretici talimatlarına uygun şekilde seyreltilerek çalışma çözeltisi hâline getirildi. Konsantre içinde kristallenme gözlenmesi hâlinde kristaller tamamen çözünene kadar karıştırıldı.

-Prosedür

Hazırlanan standartların her biri çift kuyucukta çalışıldı. Standart kuyucuklarına standartlar 50 µL olarak eklendi. Standart çözeltisi biyotinile antikor içerdiğinden, standart kuyucuğuna antikor eklenmedi.

Numune kuyucuklarına 40 µL numune eklendi, ardından numune kuyucuklarına 10 µL çalışılacak parametreye özgü antikor eklendi.

Daha sonra hem numune kuyucuklarına hem de standart kuyucuklarına (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µL streptavidin-HRP eklendi.

Mikroplaka plate sealer ile kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

Plate sealer açıldı ve mikroplaka, otomatik yıkama cihazında, her kuyucuk aspire veya dekante edildikten sonra, her kuyucuk için 300 µL ile 5 kez yıkama yapıldı. Mikroplaka kâğıt havlu üzerine ters çevirerek fazla sıvı uzaklaştırıldı.

Sonra her kuyucuğa 50 µL Substrat Çözeltisi A eklendi ve ardından 50 µL Substrat Çözeltisi B eklendi. Mikroplaka plate sealer ile kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

Sonra plate sealer açıldı, her kuyucuğa 50 µL Stop Çözeltisi eklendi.

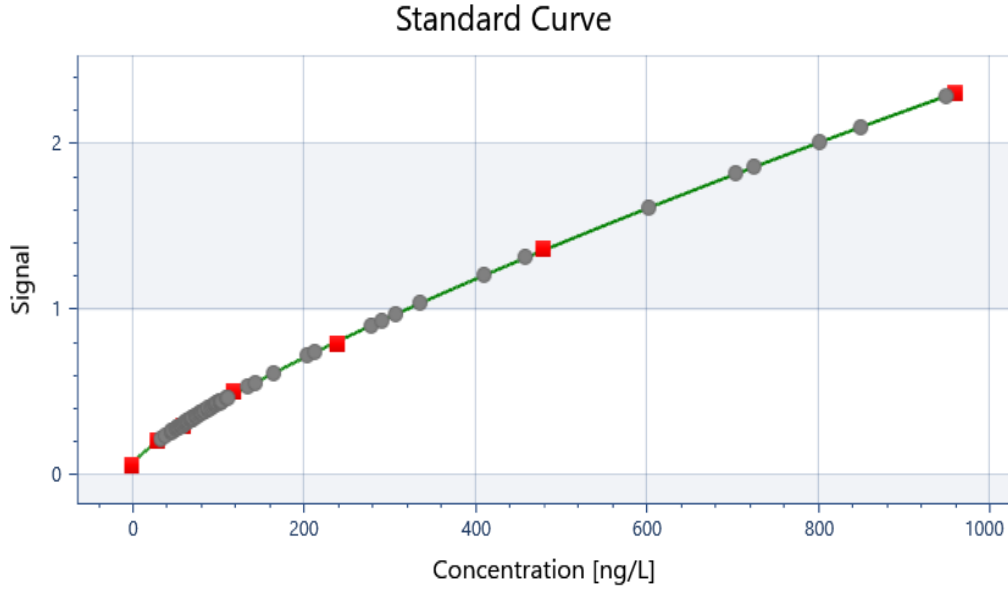
Durdurma çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde, mikroplaka okuyucusunda 450 nm dalga boyuna ayarlanarak her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) ölçüldü.

-Sonuçların Hesaplanması

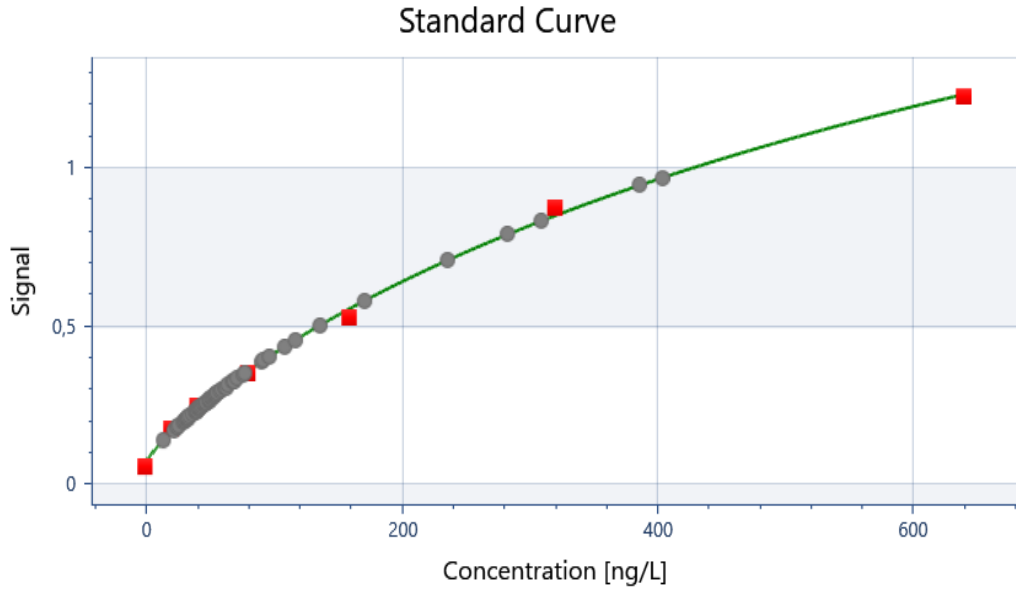
Her bir standardın ortalama OD değerini dikey eksene (Y) ve konsantrasyonu yatay eksene (X) yerleştirerek bir standart eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalardan geçen en iyi uyumlu eğri çizildi.

Tablo 1. Kullanılan ELISA kitlerinin özellikleri

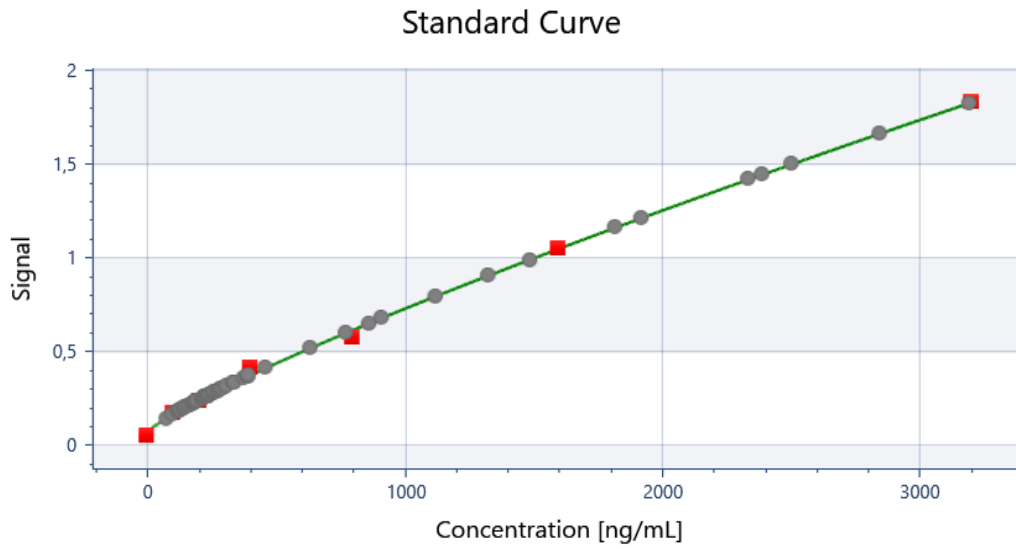
ELISA Kit	Cat.No	Standard Curve Range	Sensitivity
TNF- α	E0082Hu	3-900 ng/L	1.52 ng/L
IL-6	E0090Hu	2-600 ng/L	1.03 ng/L
MMP-2	E0904Hu	10-3000 ng/mL	5.64 ng/mL
MMP-9	E0936Hu	30-9000 ng/L	15.12 ng/L
Desmosine	E3397Hu	0.05-20 ng/mL	0.02 ng/mL
Cellular Fibronectin	E1407Hu	5-1800 ng/mL	2.49 ng/mL
Syndecan-1	E3344Hu	0.1-40 ng/mL	0.05 ng/mL



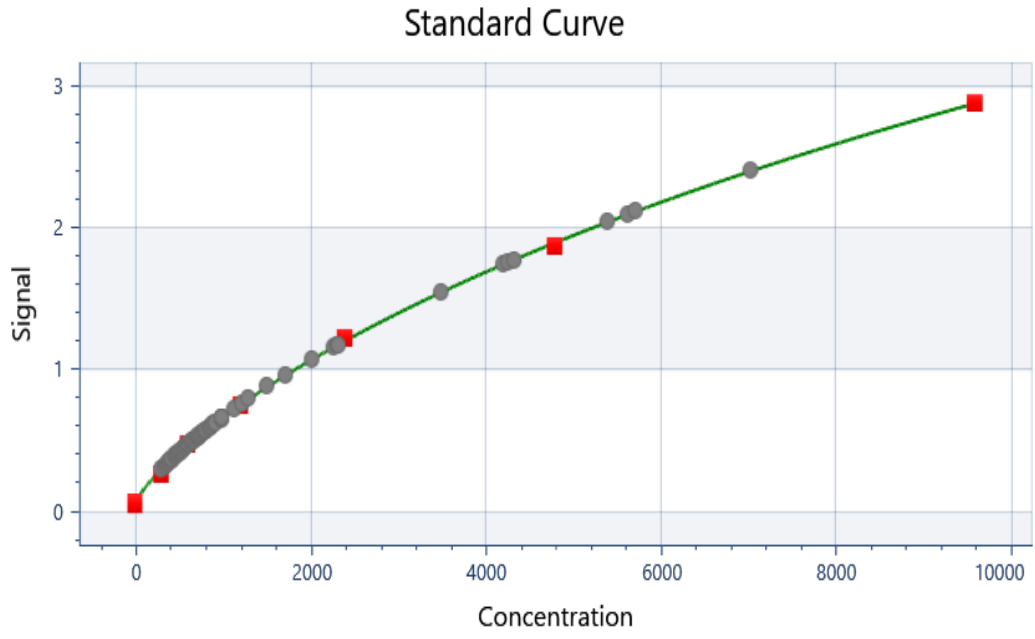
Şekil 2. TNF- α Konsantrasyon Grafiği



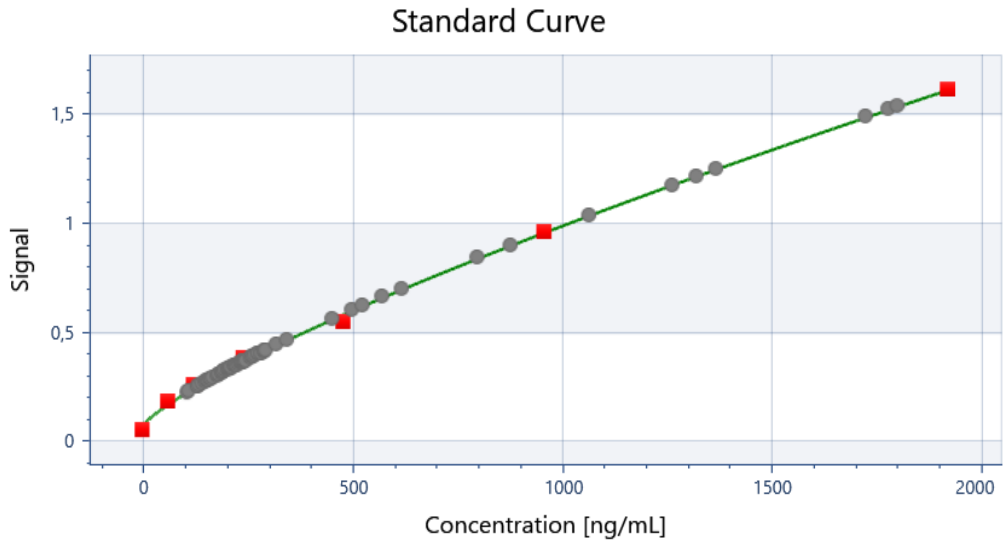
Şekil 3. IL-6 Konsantrasyon Grafiği



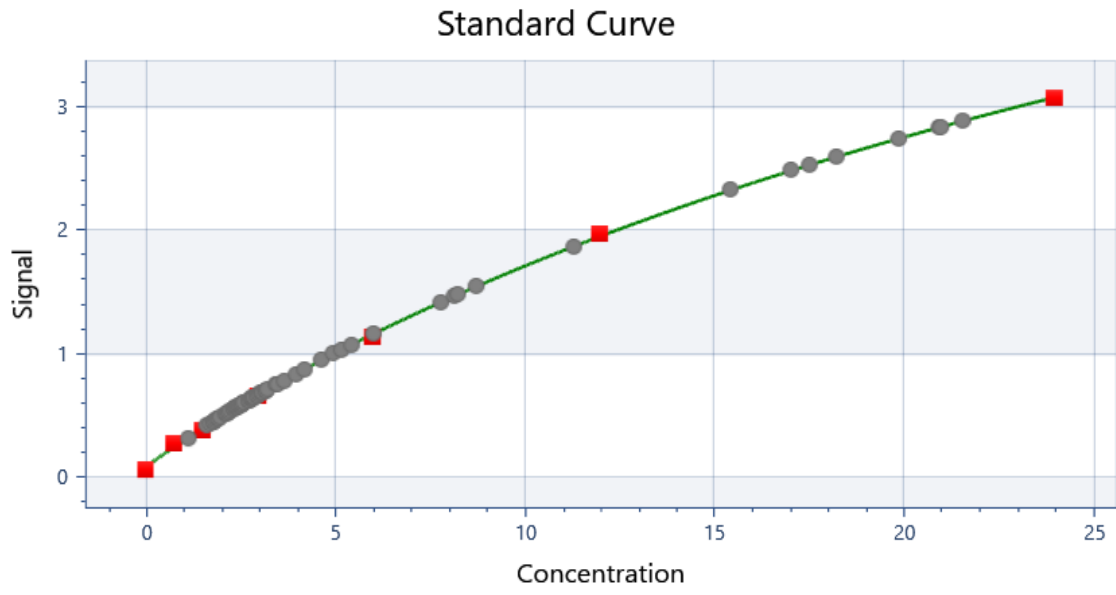
Şekil 4. MMP-2 Konsantrasyon Grafiği



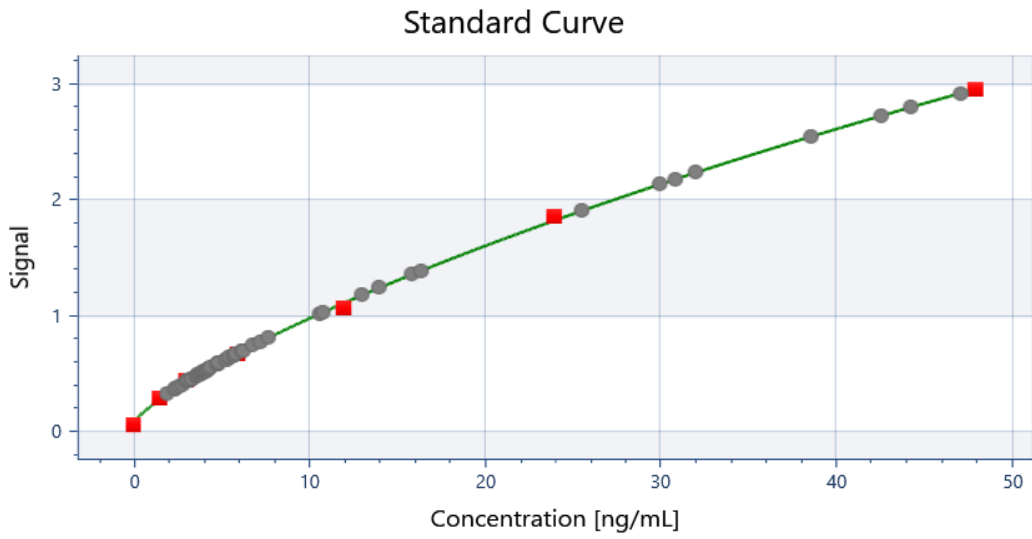
Şekil 5. MMP-9 Konsantrasyon Grafiği



Şekil 6. Cellular Fibronectin Konsantrasyon Grafiği



Şekil 7. Desmozin Konsantrasyon Grafiği



Şekil 8. Syndecan-1 Konsantrasyon Grafiği

3.4.2. GSH Ölçümü

Serum örneklerinde GSH düzeyleri, Ellman yöntemi esas alınarak spektrofotometrik olarak ölçüldü (255).

-Kullanılan Çözeltiler

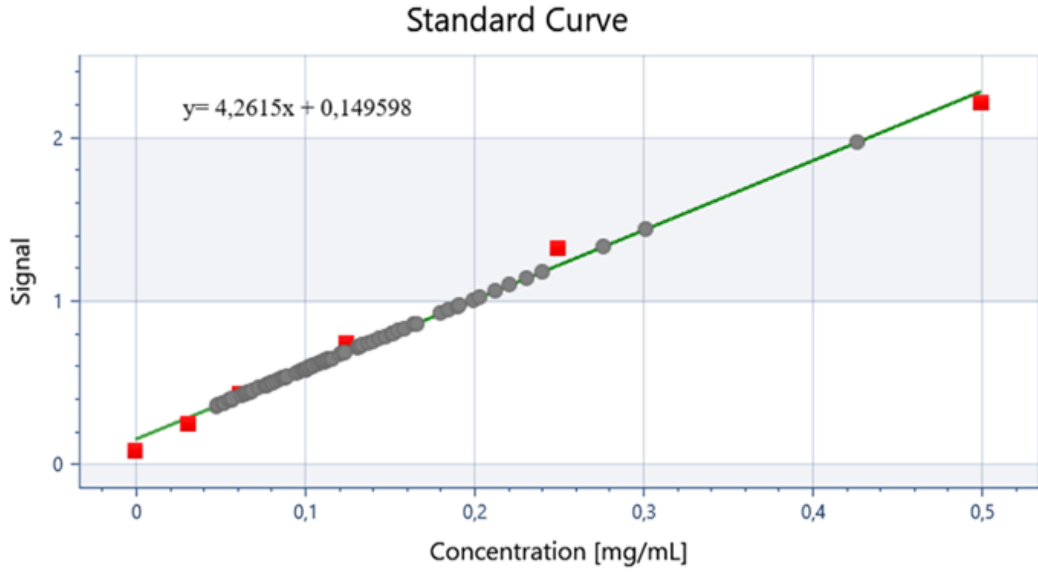
- 0,3 M Na_2HPO_4 çözeltisi için 2,13 g Na_2HPO_4 , distile su içerisinde çözülerek hacim 50 mL'ye tamamlandı.
- Ellman reaktifi (DTNB çözeltisi) için %1'lik 10 mL sodyum sitrat çözeltisi içerisinde 4 mg DTNB (5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit) çözülerek hazırlandı.
- GSH stok standardı için 1mg indirgenmiş glutatyon (GSH) tartılarak 1 mL distile suda çözüldü. Stok çözeltiliden seri dilüsyonla 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625 ve 0.0312 mg/mL konsantrasyonlarında standartlar elde edildi.

- Prosedür

Analizler 96 kuyucuklu mikropilaka ortamında gerçekleştirildi. Her bir kuyucuğa aşağıdaki bileşenler sırayla eklendi:

- 1- 41,7 μL serum numunesi/ standart/ kör için distile su,
- 2- 116,6 μL 0,3 M Na_2HPO_4 ,
- 3- 41,7 μL Ellman reaktifi

Reaktifler belirtilen sırayla mikropilakaya eklendikten sonra plaka hafifçe karıştırıldı. Reaksiyon karışımları oda sıcaklığında maksimum 10 dakika içerisinde mikropilaka okuyucuda 412 nm dalga boyunda okunarak absorban değerleri kaydedildi. Hazırlanan standart eğri üzerinden GSH konsantrasyonları hesaplandı. Tüm numuneler, standartlar ve körler 2 tekrar olarak çalışıldı.



Şekil 9. GSH Konsantrasyon Grafiği

3.4.3. MDA Ölçümü

Serum MDA düzeyleri, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) yöntemine dayalı kolorimetrik bir prosedür kullanılarak belirlendi. (256, 257)

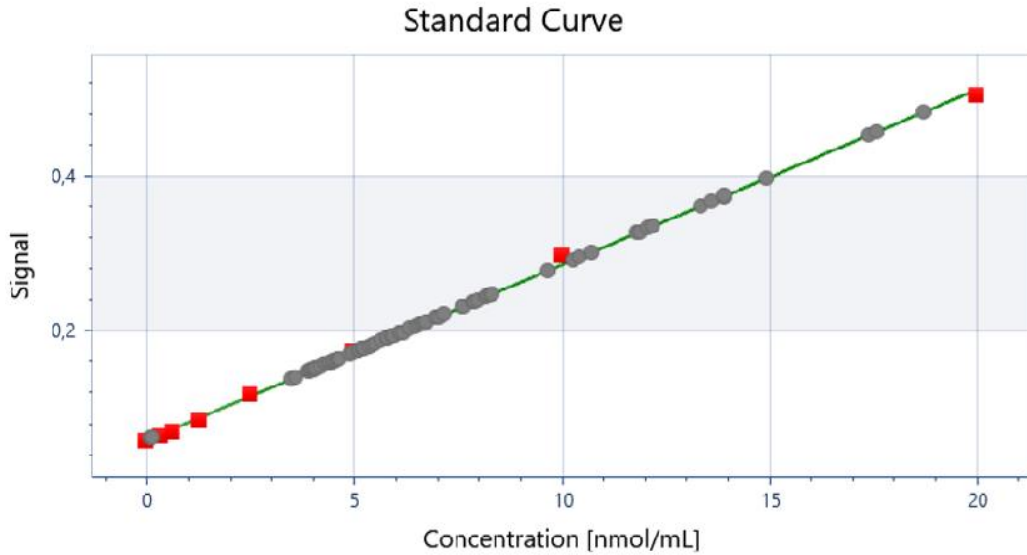
-Kullanılan çözeltiler

- %10 TCA (trikloroasetik asit) çözeltisi, 10 g TCA'nın distile su ile hacmi 100 mL'ye tamamlanarak hazırlandı.
- %0,67 TBA çözeltisi için 0.67g TBA tartılarak son hacim 50 ml ye tamamlandı, ardından 50mL asetik asit eklendi.
- MDA standart çözeltisi, 1,1,3,3-tetrametoksipropan kullanılarak hazırlandı. Bu kapsamda, 1.6 µL TMP, 50 mL'lik balon jøjeye aktarıldı ve üzerine 0.01 M HCl çözeltisi eklenerek hacim 50 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan çözelti, TMP'in MDA'ya tam hidrolizini sağlamak amacıyla benmaride 50 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından oda sıcaklığına getirilen stok çözeltiden 100µL alınarak üzerine 900 µL distile su eklendi. 20nmol/mL standard elde edildi. Ardından seri dilüsyonla 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 ve 0.3125 nmol/mL konsantrasyonlarında standartlar elde edildi. Tüm standartlar analiz günü taze olarak hazırlandı.

-Prosedür

Analizde serum numuneleri, standartlar ve kör için ayrı ayrı ependorf tüpleri hazırlandı. Tüplere önce 100 µL numune/standard/kör için distile su pipetlendi. Üzerine 500 µL %10 TCA eklendi. Tüpler vortekslenerek karıştırıldıktan sonra 15 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi. Ardından karışım soğutularak 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildi.

Santrifüjden sonra elde edilen 400 µL süpernatant, yeni bir tüpe aktarıldı ve üzerine 200 µL %0.67 TBA ilave edildi. Karışım tekrar vortekslendi ve 15 dakika boyunca kaynar su banyosunda inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüpler oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve sırayla mikropalakaya pipetlendi, absorbans mikropalaka okuyucuda spektrofotometrede 600 nm ve 532 nm dalga boyunda ölçüldü. Absorbansların farkları alınarak nihai absorbans konsantrasyon grafiği oluşturuldu. MDA sonuçları standart eğri kullanılarak hesaplandı ve elde edilen konsantrasyonlar raporlamada nmol/mL cinsinden ifade edildi.



Şekil 9. MDA Konsantrasyon Grafiği

Tablo 2. Biyokimyasal Analizlerde Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

Malzeme/Cihaz	Marka
Balon joje, beher, mezür vb. cam malzemeler	ISOLAB
Etüv	Memmert UF55
Manyetik karıştırıcı	Wisd Laboratory Instruments
Mikroplaka okuyucu	Thermo Scientific Multiscan GO
Mikroplaka yıkayıcı	BioTek ELX50/8
Otomatik pipetler	ISOLAB, Socorex
Vorteks	Velp Scientifica
Santrifüj cihazları	Nüve NF 1200R Çok Amaçlı Masaüstü Santrifüj (Nüve, Ankara, Türkiye) Thermo Scientific Multifuge 3SR+
Su Banyosu	Memmert WNB 14
Hassas terazi	Precisa XB 220 A
Eppendorf tüpleri	
Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)	HIMEDIA
DTNB (5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid))	MERCK
L-Glutatyon reduced	Sigma Aldrich
Trisodyum sitrat dihidrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	AFG Bioscience
TCA (Trikloroasetikasit)	Sigma Aldrich
TBA (Tiyobarbitürik asit)	Fluka
HCL (Hidroklorik asit) %35	EMSURE
Asetik asit % 100	EMSURE
1,1,3,3-Tetrametoksipropan	Fluka

3.4.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılım uygunluğu Shapiro–Wilk testi ve histogram–q–q grafikleri yardımıyla değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik testler, normal dağılım göstermeyen değişkenler için non-parametrik testler uygulanmıştır. İki bağımsız grup (Hafif-Orta OUAS ve Ağır OUAS) arasındaki farkın değerlendirilmesinde; normal dağılım gösteren değişkenlerde

Independent sample t-testi, normal dağılmayan değişkenlerde ise Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler uygun durumda Ortalama \pm Standart sapma veya Ortanca (minimum–maksimum) biçiminde sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Bağ dokusu belirteçleri ile laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş ve sonuçlar rho (ρ) korelasyon katsayısı olarak raporlanmıştır. Korelasyon katsayılarının yönü ilişkinin pozitif veya negatif olduğunu, büyüklüğü ise ilişkinin kuvvet derecesini göstermektedir.

Ayrıca parametreler arasındaki çoklu ilişkileri ve etkileşimleri daha bütüncül şekilde görselleştirmek amacıyla Python 3.12 ortamında, NetworkX (v3.4.2) ve Matplotlib (v3.9.2) kütüphaneleri kullanılarak ağ (network) analizleri yapılmıştır. Ağlarda her bir düğüm (node) bir değişkeni temsil ederken, kenarlar (edges) aralarındaki anlamlı Spearman korelasyonlarını göstermektedir. Kenar kalınlıkları, korelasyon katsayısının mutlak değeriyle orantılı olacak şekilde belirlenmiştir. Pozitif korelasyonlar mavi düz çizgiler, negatif korelasyonlar ise kırmızı kesikli çizgiler ile ifade edilmiştir. Düğümlerin renkleri değişken gruplarına göre kodlanmıştır: biyokimyasal parametreler mavi, hematolojik değişkenler yeşil ve bağ doku belirteçleri kırmızı renkle gösterilmiştir. Düğümlerin büyüklüğü, o parametreye ait korelasyon ilişkilerinin sayısı ve gücüyle orantılı olarak ayarlanmıştır; yani daha fazla ve güçlü korelasyon gösteren belirteçler ağda daha büyük boyutta temsil edilmiştir. Böylece, görsel olarak değişkenlerin ağ içindeki görelî etkileri ortaya konmuştur.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Hastalar, AHİ değerleri dikkate alınarak <30 için hafif-orta OUAS ($n=46$) ve >30 için ağır OUAS ($n=24$) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. PSG ve antropometrik parametreler incelendiğinde, gruplar arasında belirgin farklar görülmektedir (Tablo 3). Ağır OUAS grubunda ODI, desatürasyon sayısı, T88 ve T90 değerleri anlamlı şekilde yüksekti (tümünde $p < 0.001$). Ayrıca OrtO2 ve MinO2 düzeyleri ağır OUAS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.010$ ve $p < 0.001$). Bu bulgular, hastalığın şiddetinin artmasıyla birlikte oksijen desatürasyon derecesinin belirginleştiğini göstermektedir. Boyun çevresi ağır OUAS grubunda anlamlı olarak

daha geniş ölçülmüştür (p=0.020). Bu fark, üst solunum yolu kollapsına yatkınlığı artıran yapısal faktörlerin hastalık şiddetine katkısını desteklemektedir. Bel çevresi değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bir artış eğilimi izlenmiştir (p=0.052).

Uyku mimarisi açısından bakıldığında ise ağır OUAS grubunda evre 1 uykunun anlamlı şekilde azaldığı (p=0.001), evre 2 uykunun belirgin olarak arttığı (p<0.001) ve evre 3 (derin uyku) süresinin anlamlı biçimde azaldığı (p<0.001) saptanmıştır. Bu durum, uyku derinliğinin bozulduğunu ve uykunun daha yüzeysel hale geldiğini göstermektedir.

Cisivet dağılımı, yaş, VKİ, MaxO₂, toplam uyku süresi ve Epworth uykululuk skoru açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.227, p=0.616, p=0.375, p=0.367, p=0.468 ve p=0.371).

Tablo 3. OUAS Hastalarında PSG ve Klinik Parametrelerin Şiddet Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	HAFİF-ORTA OUAS (n=46)	AĞIR OUAS (n=24)	p değeri
	Ortalama±SS; Ortanca (min-max)	Ortalama±SS; Ortanca (min-max)	
Cinsiyet (E/K)	30/16	19/5	0.227
AHI	8.3 (5.1-20)	39.7 (31.2-57.6)	<0.001
ODI	5.2 (0-20.9)	31.95 (0.2-71.1)	<0.001
Desatürasyon sayısı	41±32	203±122	<0.001
T88 (%)	0.3 (0-31.9)	5.25 (0-81.3)	<0.001
T90 (%)	1.2 (0-74.9)	15.15 (0-85)	<0.001
Yaş (yıl)	49±10	48±11	0.616
VKİ (kg/m ²)	30.29 (24.8-45.6)	31.16 (25.4-52.16)	0.375
Boyun Çevresi(cm)	39±4	42±4	0.020
Bel Çevresi(cm)	106±15	114±15	0.052
Epworth	3 (0-13)	4 (0-12)	0.371
Evre 1 (%)	4.2±1.4	3±1.4	0.001
Evre 2 (%)	60.7±8.5	74.4±10.4	<0.001
Evre 3 (%)	17.5±6.7	7.8±7.1	<0.001
REM (%)	17.6±5.3	14.8±6.5	0.053
MinO ₂ (%)	88±4	80±10	<0.001
MaxO ₂ (%)	98 (93-100)	98 (87-99)	0.367
OrtO ₂ (%)	94.3 (89.4-96.4)	92.6 (71.5-96.2)	0.010
Uyku Süresi (dk)	389.6±47.7	378.7±64.2	0.468

AHI, apne-hipopne indeksi; ODI, oksijen desatürasyon indeksi; T88, oksijen satürasyonunun %88'in altında kaldığı süre yüzdesi; T90, oksijen satürasyonunun %90'ın altında kaldığı süre yüzdesi; MinO₂, minimum oksijen satürasyonu; OrtO₂, ortalama oksijen satürasyonu; MaxO₂, maksimum oksijen satürasyonu; REM, hızlı göz hareketi uykusu; VKİ, vücut kitle indeksi.

Ağır OUAS grubunda, inflamatuvar ve doku yıkımını yansıtan pek çok belirtecin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4). TNF- α düzeyleri ağır OUAS grubunda anlamlı olarak artmış olup ($p=0.037$), bu durum ağır hastalıkta sistemik inflamasyonun belirginleştiğini dűřündürmektedir. Benzer şekilde, IL-6 düzeyleri de ağır olgularda anlamlı yükselme göstermiştir ($p=0.011$). Bu iki sitokinin artışı, OUAS'ın ileri evrelerinde kronik inflamatuvar yanıtın belirginleştiğine işaret etmektedir.

Bağ dokusu yıkım enzimlerinden MMP-2 ($p=0.010$) ve MMP-9 ($p=0.024$) düzeyleri de ağır grupta hafif-orta grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgu, üst solunum yolu ve çevre dokularda bağ doku yeniden yapılanması ve doku yıkım süreçlerinin hastalık progresyonuyla paralel arttığını göstermektedir.

Bađ doku yapısının yıkımıyla ilişkili desmozin ($p=0.015$) ve cFN ($p=0.001$) düzeyleri de ağır OUAS grubunda anlamlı artış göstermiştir. Özellikle cFN düzeylerindeki belirgin artış, endoteli hasarı ve ekstrasellüler matriks döngüsündeki bozulmanın ileri evre OUAS hastalarında daha belirgin olabileceğini dűřündürmektedir.

Buna karşılık SDC-1, GSH ve MDA düzeyleri ağısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.380$, $p=0.370$, $p=0.925$). Bu durum, antioksidan savunma ve lipid peroksidasyon göstergelerinin hastalık şiddetinden bağımsız seyrettiğini dűřündürebilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, OUAS'ın şiddetli olduğu hastalarda inflamasyon ve bađ doku yıkımına ait biyobelirteçlerin anlamlı biçimde yükseldiği görűlmektedir. Bu bulgular, ileri olgularda sistemik inflamatuvar yanıtın ve matriks metabolizmasındaki dengesizliğin hastalığın patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını desteklemektedir.

Tablo 4. OUAS Hastalarında Bağı Dokusu Belirteçlerinin Şiddet Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	HAFİF-ORTA OUAS	AĞIR OUAS	p değeri
	(n=46)	(n=24)	
	Ortalama±SS; Ortanca (min-max)	Ortalama±SS; Ortanca (min-max)	
TNF- α (ng/L)	72.9 (33-111.9)	82.7 (57.9-850.1)	0.037
IL-6 (ng/L)	43 (14-92)	55 (30-640)	0.011
MMP-2 (ng/mL)	218.7 (73.5-393)	241.2 (119.7-2848)	0.010
MMP-9 (ng/L)	615.6 (309.4-1221)	724.7 (410.5-5731)	0.024
Desmozin (ng/mL)	2.6 (1.1-4)	2.9 (1.8-21)	0.015
cFN (ng/mL)	208.7 (105.1-346.4)	260.4 (182.1-1803)	0.001
SDC-1 (ng/mL)	3.99 (1.96-6.31)	4.09 (2.39-42.64)	0.380
GSH (mg/mL)	0.104 (0.055-0.423)	0.095 (0.058-0.242)	0.370
MDA (nmol/mL)	1.78 (0.16-14.08)	1.56 (0.1-11.43)	0.925

OUAS, obstrüktif uyku apne sendromu; TNF- α , tümör nekroz faktörü alfa; IL-6, interlökin-6; MMP-2, matriks metalloproteinaz-2; MMP-9, matriks metalloproteinaz-9; cFN, cellular fibronectin; SDC-1, syndecan-1; GSH, glutatyon; MDA, malondialdehit; SS, standart sapma.

Tablo 5'te OUAS hastalarında laboratuvar parametrelerinin hastalık şiddetine göre dağılımları değerlendirilmiştir. Buna göre hafif-orta ve ağır OUAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. CRP düzeyleri ağır grupta hafif artış göstermesine rağmen (3.86 vs. 2.49 mg/L), bu artış anlamlı bulunmamıştır (p=0.144). Benzer şekilde lipid profili (TK, TG, HDL-K, LDL-K; sırasıyla p=0.912, p=0.340, p=0.746, p=0.452) ile hematolojik parametreler (WBC, lenfosit sayısı, monosit sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin, PLT, MPV, IMG%, IMG#, PLCC, PLCR; sırasıyla p=0.276, p=0.951, p=0.872, p=0.263, p=0.498, p=0.504, p=0.504, p=0.216, p=0.107, p=0.672, p=0.844) yönünden de anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu sonuçlar, hastalık şiddetinin sistemik biyokimyasal parametrelerden ziyade inflamatuvar göstergeler üzerinde daha belirgin etkiler oluşturduğunu düşündürmektedir.

Tablo 5. OUAS Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin Şiddet Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	HAFİF-ORTA OUAS (n=46)	AĞIR OUAS (n=24)	p değeri
	Ortalama±SS; Ortanca (min-max)	Ortalama±SS; Ortanca (min-max)	
CRP (mg/L)	2.49 (0.53-14.7)	3.86 (0.3-9.83)	0.144
TK (mg/dL)	224±47	223±32	0.912
TG (mg/dL)	183±77	205±79	0.340
HDL-K (mg/dL)	48 (33-257)	52 (31-88)	0.746
LDL-K (mg/dL)	147±62	136±26	0.452
WBC (10 ³ /µL)	7.24 (4.01-16.98)	7.385 (5.2-10.91)	0.276
LY# (10 ³ /µL)	2.4 (1.09-7.08)	2.4 (0.78-3.79)	0.951
MO# (10 ³ /µL)	0.46 (0.26-2.27)	0.45 (0.33-0.73)	0.872
NEU# (10 ³ /µL)	4.05 (0.39-12.95)	4.04 (2.85-7.41)	0.263
Hb (g/dL)	14.4±1.4	14.8±2.5	0.498
PLT(10 ³ /µL)	265±62	275±61	0.504
MPV (fL)	10.6±1.2	10.5±1.1	0.504
IMG % (%)	0.2 (0-1.2)	0.2 (0-1.2)	0.216
IMG# (10 ³ /µL)	0.01 (0-0.13)	0.02 (0-0.11)	0.107
PLCC (10 ⁹ /L)	77±24	80±21	0.672
PLCR (%)	30.1±8.3	29.7±7.8	0.844

CRP, C-reaktif protein; TK, total kolesterol; TG, trigliserid; HDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein; WBC, lökosit; LY#, lenfosit sayısı; MO#, monosit sayısı; NEU#, nötrofil sayısı; Hb, hemoglobin; PLT, trombosit; MPV, ortalama trombosit hacmi; IMG%, immatür granülosit yüzdesi; IMG#, immatür granülosit sayısı; PLCC, büyük trombosit sayısı; PLCR, büyük trombosit oranı

Tüm bu bulgular, OUAS şiddeti arttıkça solunumsal düzensizliklerin, oksijen satürasyonu bozulmalarının ve uyku evrelerindeki dengesizliklerin belirginleştiğini, buna karşın temel laboratuvar göstergelerinin hastalık ilerledikçe anlamlı bir değişim göstermediğini ve hastalık şiddetinin sistemik biyokimyasal parametrelerden ziyade inflamatuvar ve bağ dokusu yıkımı belirteçler üzerinde daha anlamlı değişikliklere yol açtığını düşündürmektedir.

Polisomnografi ve klinik parametreler ile bağ doku belirteçleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları ise Tablo 6'da sunulmuştur. Bu analizde, klinik göstergeler ile bağ doku yıkımı ve inflamatuvar yanıt arasındaki çok boyutlu ilişkiler değerlendirilmiştir.

AHİ, ODI, desatürasyon sayısı, T88 ve T90 gibi apne şiddetiyle ilişkili parametreler, özellikle MMP-2, MMP-9, Desmozin ve cFN ile anlamlı pozitif ilişkiler göstermiştir ($p<0.05$). AHİ; TNF- α ($\rho =0.237$; $p=0.048$), MMP-2 ($\rho =0.255$; $p=0.033$), Desmozin ($\rho =0.247$; $p=0.040$) ve cFN ($\rho =0.394$; $p=0.001$) ile anlamlı pozitif ilişkiler göstermiştir. ODI; MMP-2 ($\rho =0.252$; $p=0.035$), MMP-9 ($\rho =0.279$; $p=0.02$) ve cFN ($\rho =0.244$; $p=0.038$) ile anlamlı pozitif ilişkiler göstermiştir. Desatürasyon sayısı; MMP-2 ($\rho =0.244$; $p=0.042$), MMP-9 ($\rho =0.269$; $p=0.024$) ve cFN ($\rho =0.244$; $p=0.042$) ile anlamlı pozitif ilişkiler göstermiştir. T88; MMP-9 ($\rho =0.317$; $p=0.007$), Desmozin ($\rho =0.310$; $p=0.01$) ve cFN ($\rho =0.239$; $p=0.046$) ile anlamlı pozitif ilişkiler göstermiştir. T90 ise Desmozin ile anlamlı pozitif ilişki göstermiştir ($\rho =0.256$; $p=0.034$). Bu bulgular, hastalık şiddeti arttıkça bağ dokusu yıkım belirteçlerinin de paralel şekilde yükseldiğini göstermektedir.

Evre 2 uyku ile IL-6 ($\rho =0.271$; $p=0.023$), MMP-9 ($\rho =0.266$; $p=0.026$) ve Desmozin ($\rho =0.397$; $p=0.001$) arasında pozitif ve anlamlı; Evre 3 uyku ile MMP-9 ($\rho =-0.251$; $p=0.036$) ve Desmozin ($\rho =-0.335$; $p=0.005$) arasında negatif ve anlamlı; REM uykusu ile IL-6 ($\rho =-0.451$; $p<0.001$) ve Desmozin ($\rho =-0.285$; $p=0.018$) düzeyleri arasında negatif ve anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Bu bulgular, derin uyku kaybının bağ dokusu yıkımı ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

VKİ ile TNF- α ($\rho =-0.295$, $p=0.013$) ve VKİ ile SDC-1 ($\rho =-0.267$; $p=0.026$) negatif korelasyon göstermiştir. Benzer şekilde, boyun çevresi ile TNF- α arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ($\rho =-0.304$; $p=0.014$). Bel çevresi ise sadece SDC-1 ile negatif korelasyon göstermiştir ($\rho =-0.247$; $p=0.046$). AHİ değerlerine göre düzeltildiğinde Bel çevresi ve VKİ'deki tüm ilişkiler anlamlını yitirdi.

Bağ doku belirteçleri arasındaki ilişkiler, MMP-2–MMP-9–Desmozin–cFN–SDC-1 ekseninde oldukça güçlüdür ($\rho=0.427-0.655$; $p<0.001$). Bu grup belirteçlerin birlikte yükselmesi, OUAS patofizyolojisinde ekstrasellüler matriks yıkımının koordineli bir süreç olduğunu göstermektedir.

Tablo 6. OUAS Hastalarında PSG ve Klinik Parametrelerin Bağ Dokusu Belirteçleriyle Spearman Korelasyonu

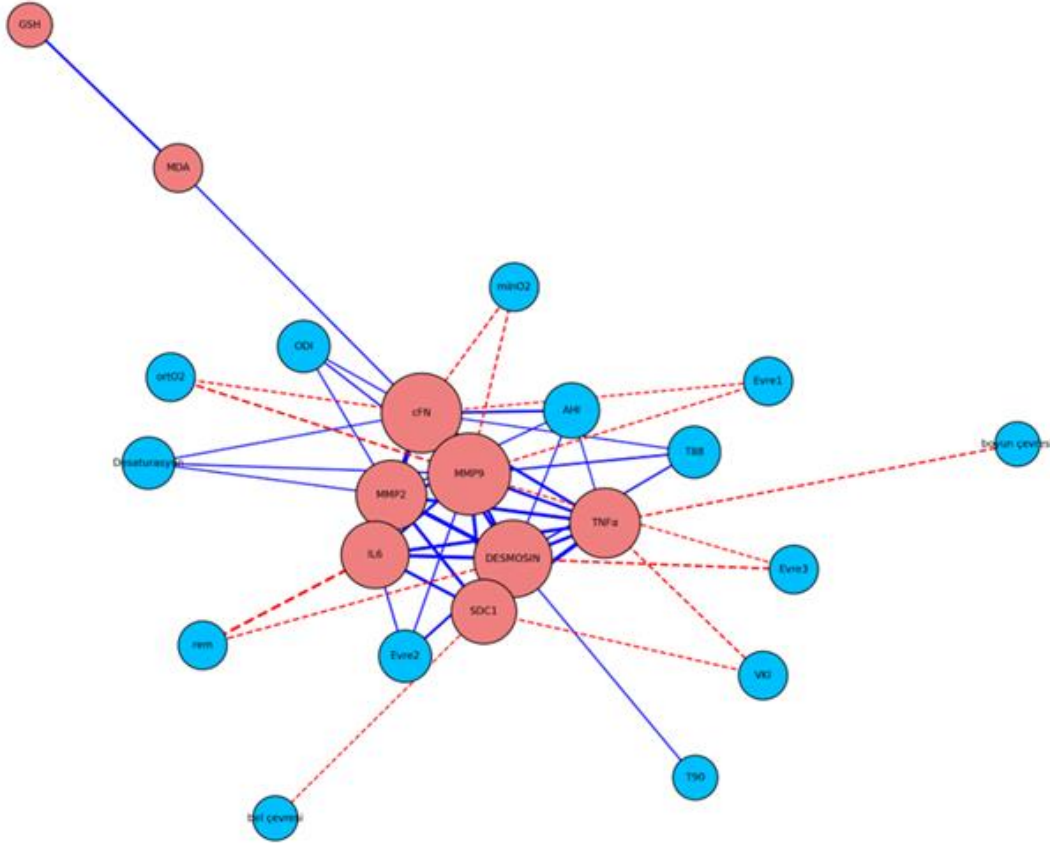
	TNFα	IL-6	MMP-2	MMP-9	Desmozin	cFN	SDC-1	GSH	MDA
AHI	0.237*	0.173	0.255*	0.235	0.247*	0.394*	0.073	-0.052	0.003
ODI	0.212	0.070	0.252*	0.279*	0.200	0.249*	0.161	0.002	0.031
Desatürasyon sayısı	0.196	0.054	0.244*	0.269*	0.184	0.244*	0.141	-0.012	0.058
T88	0.140	0.166	0.223	0.317*	0.310*	0.239*	-0.003	-0.075	-0.005
T90	0.067	0.191	0.025	0.179	0.256*	0.227	0.018	0.057	-0.121
VKİ	-0.295*	-0.182	-0.121	-0.134	-0.153	-0.107	-0.267*	-0.231	0.010
Boyun çevresi	-0.304*	-0.139	-0.044	-0.087	-0.059	-0.134	-0.219	0.071	-0.197
Bel çevresi	-0.217	-0.060	-0.111	-0.182	-0.104	-0.045	-0.247*	-0.211	0.051
Epworth	0.138	0.097	0.042	0.038	0.057	0.068	0.143	0.053	0.116
Evre1	-0.088	-0.202	-0.215	-0.273*	-0.185	-0.253*	-0.036	0.013	-0.205
Evre2	0.006	0.271*	0.178	0.266*	0.397*	0.131	0.046	-0.175	-0.160
Evre3	0.075	-0.050	-0.155	-0.251*	-0.335*	-0.153	0.015	0.108	0.120
REM	-0.131	-0.451**	-0.159	-0.171	-0.285*	-0.094	-0.161	0.111	0.122
MinO ₂	-0.042	-0.069	-0.057	-0.289*	-0.117	-0.283*	-0.018	0.186	0.087
MaxO ₂	-0.179	-0.168	-0.075	-0.161	-0.187	-0.169	-0.037	0.094	-0.026
OrtO ₂	-0.173	-0.145	-0.136	-0.358*	-0.216	-0.269*	-0.033	0.154	0.097
Uyku Süresi	-0.096	-0.094	-0.031	0.054	-0.044	-0.040	-0.085	-0.023	0.207
TNF- α		0.519**	0.523**	0.469**	0.517**	0.470**	0.645**	0.128	0.126
IL-6			0.511**	0.427**	0.559**	0.478**	0.471**	0.148	0.187
MMP-2				0.475**	0.655**	0.573**	0.504**	0.175	0.245
MMP-9					0.508**	0.572**	0.534**	-0.008	0.102
Desmozin						0.531**	0.491**	0.223	0.179
cFN							0.558**	0.140	0.278*
SDC-1								0.227	0.229
GSH									0.378*

*:<0,05 ve **:<0.001

AHI, apne-hipopne indeksi; ODI, oksijen desatürasyon indeksi; T88, oksijen satürasyonunun %88'in altında kaldığı süre yüzdesi; T90, oksijen satürasyonunun %90'ın altında kaldığı süre yüzdesi; MinO₂, minimum oksijen satürasyonu; OrtO₂, ortalama oksijen satürasyonu; MaxO₂, maksimum oksijen satürasyonu; REM, hızlı göz hareketi uykusu; VKİ, vücut kitle indeksi. TNF- α , tümör nekroz faktörü alfa; IL-6, interlökin-6; MMP-2, matriks metalloproteinaz-2; MMP-9, matriks metalloproteinaz-9; cFN, cellular fibronectin; SDC-1, syndecan-1; GSH, glutatyon; MDA, malondialdehit.

Network analizi sonuçları da bu tabloyu desteklemiştir (Şekil 10). Görselleştirmelerde bağ dokusu belirteçlerinin yoğun olarak birbirleriyle bağlantılı olduğu, ayrıca PSG parametreleri (AHI, ODI, T88, T90) ile güçlü ilişkiler kurdukları gözlenmiştir. Düğüm büyüklükleri korelasyon sayısı ve gücüyle orantılı olarak büyütülmüş; MMP9, cFN, Desmozin, TNF- α ve IL-6 ağıın merkezinde yer almıştır.

Bunlar, OUAS'ın patolojik sürecinde doku yıkımı, inflamasyon ve hipoksi arasında köprü işlevi gören “merkezi parametreler” olarak öne çıkmıştır.



Şekil 11. OUAS Hastalarında Polisomnografi ve Klinik Parametrelerin Bağ Dokusu Belirteçleriyle Korelasyon Ağı (Hub merkezli boyutlandırma: Mavi=Klinik, Kırmızı=Bağ Doku Belirteçleri) MMP-2, MMP-9, Desmozin ve cFN belirteçlerinin merkezi bağlantılara sahip olduğu görülüyor. Bu belirteçler hem OUAS ilişkili parametreler (AHİ, ODI, T88) hem de birbirleriyle güçlü korelasyonlar göstermektedir. Bu durum bağ dokusu yıkımının, OUAS şiddetinin biyokimyasal yansımalarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Biyokimyasal parametreler ile PSG parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 7'de sunulmuştur. Yapılan Spearman korelasyon analizinde, CRP düzeylerinin oksijen saturasyonu parametreleriyle anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna göre CRP düzeyleri, MinO₂ ve OrtO₂ ile negatif yönde (sırasıyla, $\rho = -0,319$; $p = 0.035$ ve $\rho = -0.337$; $p=0.027$) anlamlı korelasyon göstermiştir.

Lipit profili parametreleri ile AHİ, ODI, desatürasyon sayısı, T88, T90 ve oksijen satürasyonu parametreleri gibi PSG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerinin PSG Parametreleriyle Korelasyonu

	CRP	TK	TG	HDL-K	LDL-K
AHİ	0.285	0.011	0.242	-0.047	0.073
ODI	0.029	-0.092	0.175	-0.095	-0.097
Desatürasyon sayısı	0.074	-0.086	0.185	-0.086	-0.088
T88	0.235	0.036	0.138	0.125	-0.002
T90	0.258	0.145	0.002	0.185	0.124
MinO ₂	-0.319*	0.032	0.075	-0.122	0.039
MaxO ₂	-0.186	-0.066	0.029	-0.265	0.047
OrtO ₂	-0.337*	-0.033	0.088	-0.130	-0.037

*: $<0,05$ ve **: $<0,001$

AHİ, apne-hipopne indeksi; ODI, oksijen desatürasyon indeksi; T88, oksijen satürasyonunun %88'in altında kaldığı süre; T90, oksijen satürasyonunun %90'in altında kaldığı süre; MinO₂, minimum oksijen satürasyonu; OrtO₂, ortalama oksijen satürasyonu; MaxO₂, maksimum oksijen satürasyonu; CRP, C-reaktif protein; TK, total kolesterol; TG, trigliserid; HDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL-K, düşük yoğunluklu lipoprotein.

Hematolojik parametreler ile PSG parametreleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde (Tablo 8) hipoksi süresi ve derinliğini yansıtan parametrelerden T88 ve T90 ile hemoglobin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla, $\rho = 0.236$; $p=0.049$ ve $\rho = 0.316$; $p < 0.001$). MinO₂ ve OrtO₂ ile hemoglobin düzeyleri arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $\rho = -0.243$; $p=0.043$ ve $\rho = -0.272$; $p=0.024$).

Trombosit indeksleri incelendiğinde, MPV ile ODI ve desatürasyon sayısı arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $\rho = -0.273$; $p=0.022$ ve $\rho = -0.268$; $p=0.025$). Büyük trombosit oranı (PLCR) ile ODI ve desatürasyon sayısı (sırasıyla, $\rho = -0.275$; $p=0.035$ ve $\rho = -0.277$; $p=0.034$) arasında negatif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

AHİ arttıkça hemoglobin ve WBC'nin anlamlı şekilde arttığı tespit edildi (sırasıyla, $\rho = 0.266$; $p=0.026$ ve $\rho = 0.250$; $p=0.037$). Lenfosit sayısı ile MaxO₂ arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($\rho = 0.263$; $p=0.028$). IMG % ve IMG# ile PSG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 8. Hematolojik Parametrelerin PSG Parametreleriyle Korelasyonu

	WBC	LY#	MO#	NEU#	Hb	PLT	MPV	IMG %	IMG#	PLCC	PLCR
AHİ	0.250*	0.196	0.138	0.179	0.266*	0.148	-0.167	0.170	0.202	-0.003	-0.103
ODI	0.119	0.025	-0.031	0.102	0.121	0.106	-0.273*	0.074	0.102	-0.113	-0.275*
Desaturasyon sayısı	0.130	0.058	0.001	0.097	0.145	0.099	-0.268*	0.082	0.109	-0.109	-0.277*
T88	0.109	0.067	0.044	0.063	0.236*	0.039	-0.196	0.194	0.249	-0.005	-0.131
T90	0.047	0.036	-0.066	0.048	0.316**	-0.041	-0.090	0.165	0.183	-0.038	-0.090
MinO ₂	-0.070	0.001	0.089	-0.087	-0.243*	-0.009	-0.024	-0.073	-0.058	-0.091	-0.055
MaxO ₂	0.037	0.263*	0.103	-0.045	-0.165	0.050	0.052	-0.169	-0.134	-0.011	-0.035
OrtO ₂	-0.114	0.023	0.028	-0.137	-0.272*	0.010	0.063	-0.199	-0.187	-0.035	0.006

*:<0,05 ve **:<0.001

AHİ, apne-hipopne indeksi; ODI, oksijen desaturasyon indeksi; T88, oksijen saturasyonunun %88'in altında kaldığı süre; T90, oksijen saturasyonunun %90'in altında kaldığı süre; MinO₂, minimum oksijen saturasyonu; OrtO₂, ortalama oksijen saturasyonu; MaxO₂, maksimum oksijen saturasyonu; WBC, lökosit; LY#, lenfosit; MO#, monosit; NEU#, nötrofil; Hb, hemoglobin; PLT, trombosit; MPV, ortalama trombosit hacmi; IMG%, immatür granülosit yüzdesi; IMG#, immatür granülosit sayısı; PLCC, büyük trombosit sayısı; PLCR, büyük trombosit oranı.

5.TARTIŞMA

OUAS, uyku sırasında üst hava yollarında tekrarlayan obstrüksiyonlarla karakterize, gündüz aşırı uykululuk ve kardiyopulmoner bozukluklara yol açan kronik bir hastalıktır. Anatomik daralmanın yanı sıra, üst hava yollarında gelişen lokal inflamasyon OUAS patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. OUAS' ta tekrarlayan apne ve hipopne ataklarına bağlı gelişen intermittan hipoksi ve uyku bölünmeleri, lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamatuvar yanıtı da tetiklemektedir (258). Bu durum sistemik oksidatif stresin artışı ve sistemik inflamasyonla ilişkili biyobelirteçlerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmaktadır. ROS, hastalığın erken evrelerinden itibaren vasküler endotelde hasara yol açmakta ve endotelial hasarın, OUAS hastalarında mikrovasküler düzeyde bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir (138).

Çalışmamızda OUAS gruplarında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ($p=0.227$) ve her iki grupta da erkek hastaların baskın olduğu izlenmiştir. Bu bulgu, OUAS'ın erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren epidemiyolojik verilerle uyumludur (22). Yaş açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.616$). Bu durum, çalışmamızda OUAS şiddetinin yaş dağılımından bağımsız olarak ilerleyebildiğini göstermektedir. Nitekim yaşla birlikte OUAS sıklığının arttığı bildirilmekle birlikte, yaş ile AHİ/şiddet ilişkisi her zaman doğrusal ilerlemeyebileceği bildirilmiştir (259).

Çalışmamızda ağır OUAS grubunda VKİ ve bel çevresi değerlerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte artış eğilimi izlenmiştir. Patel ve Davidson, bel çevresinin, boyun çevresi ve VKİ'ye kıyasla OUAS varlığı ve şiddetini öngörmeye daha duyarlı ve klinik açıdan anlamlı antropometrik belirteçler olduğunu göstermiştir (260). Çalışma popülasyonunda boyun çevresinin, ağır OUAS grubunda daha yüksek olması, üst solunum yolu kollapsına yatkınlığı artıran yapısal faktörlerin hastalık şiddetine katkısını desteklemektedir. Literatürde de boyun çevresinin sadece bir obezite ölçümü değil, solunum yolunun daralmasına neden olan doğrudan bir anatomik engelleyici olarak OUAS'ın klinik ağırlığını belirleyen güvenilir parametrelerden biri olduğu bildirilmektedir (261). Bu bulguları destekleyici bir çalışmada OUAS tanısı olan hastaların, apneik olmayan horlayan kontrol grubuna kıyasla boyun çevresi ölçümlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (262). Farklı bir çalışmada da boyun çevresinin hem OUAS varlığının hem de orta-ağır OUAS'ın en güçlü belirleyicisi olduğunu gösterilmiştir (263).

Literatürde OUAS'ta tekrarlayan solunumsal olaylara bağlı olarak uyku mimarisinde bozulduğu; yüzeysel uyku evreleri (1 ve 2) baskın hâle gelirken, derin uyku (3) ve REM uykusunun azaldığı bildirilmiştir (264). Elde ettiğimiz veriler, ağır OUAS grubunda evre 1 ve evre 3 uyku yüzdesinin anlamlı olarak azaldığı ve evre 2 uyku yüzdesinin ise belirgin şekilde arttığını göstermektedir. REM uyku yüzdesi ağır OUAS grubunda daha düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, hastalık şiddeti artışıyla uyku derinliğinin bozulduğunu ve uykunun daha yüzeysel hale geldiğini göstermektedir. Liu ve ark. yetişkinlerdeki aşırı yorgunluk veya uyku hali, yorgun uyanma, gündüz uykuya dalma, dikkat eksikliği, horlama ve uykusuzluk gibi OUAS semptomların çoğunun evre 3'ün azalmasıyla anlamlı derecede

ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (265). Çalışmamızda Evre 2 uykusu ile IL-6, MMP-9 ve Desmozin arasında pozitif anlamlı; Evre 3 uykusu ile MMP-9 ve Desmozin düzeyleri arasında negatif ve anlamlı; REM uykusu ile IL-6 ve Desmozin düzeyleri arasında negatif anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Bu bulgular, derin uyku kaybının eşlik ettiği daha ağır fizyolojik yükte remodeling/ECM döngüsünün aktive olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda artmış IL-6 düzeylerinin REM baskılanması ve uyku bütünlüğünün bozulması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (266).

Çalışmamızda Epworth skoru ile OUAS şiddeti arasında anlamlı fark yoktu. Epworth skoru, OUAS'ta hastalık şiddetini değil; hastanın subjektif gündüz uykululuğunu yansıtan bir ölçektir. Epworth skoru, birey bazında OUAS şiddetini ve gündüz aşırı uykululuğun objektif ölçümlerini yeterince yansıtamadığı, bunun yanı sıra, yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerden, psikolojik durum ve yorgunluk düzeyi gibi faktörlerden etkilenebilmesi, ölçeğin öz-bildirime dayalı olması nedeniyle yanlılık ve karıştırıcı etkilere açık olmasına yol açtığı bildirilmektedir (267). Literatürdeki bu veriler, gruplar arasındaki farksızlığı destekler niteliktedir.

Ağır OUAS grubunda ODI, desatürasyon sayısı, T88 ve T90 değerleri çalışmamızda anlamlı şekilde yüksek ve OrtO2 ve MinO2 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgular, hastalığın şiddetinin artmasıyla birlikte oksijen desatürasyon derecesinin belirginleştiğini göstermektedir. Literatürde, OUAS şiddetindeki artışın yalnızca apne ve hipopne sıklığı ile değil, aynı zamanda oksijen desatürasyonlarının sayısı ve süresi ile de paralel seyrettiği bildirilmektedir. Nitekim Azarbarzin ve ark., ağır OUAS olgularında daha uzun ve derin desatürasyon epizotlarıyla karakterize artmış hipoksik yükün, geleneksel solunumsal indekslere kıyasla hastalığın fizyopatolojik etkilerini daha iyi yansıttığını vurgulamıştır (268).

Çalışmamızda ağır OUAS grubunda TNF- α düzeylerinin hafif-orta OUAS grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunması ($p=0.037$), yüksek hastalık şiddeti durumunda sistemik inflamatuvar yanıtın belirginleştiğini düşündürmektedir. Bu bulgu, erişkin OUAS hastalarında TNF- α düzeylerini değerlendiren 3503 OUAS hastası ve 3379 sağlıklı kontrolü içeren 50 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde elde edilen sonuçlarla uyumludur (158). Söz konusu meta-analizde, OUAS'lı bireylerde TNF- α düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek

olduğu ve TNF- α artışının hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu bağlamda, çalışmamızda TNF- α düzeylerinin ağır OUAS olgularında artmış bulunması, TNF- α 'nın OUAS şiddetini yansıtan ve klinik açıdan anlamlı bir inflamatuvar biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda, TNF- α düzeylerinin AHİ ile zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($\rho=0.237$; $p< 0.05$). Benzer şekilde Ji ve arkadaşları, OUAS hastalarında serum TNF- α düzeylerinin AHİ ile pozitif yönde ilişkili olduğunu bildirmiş ve TNF- α 'nın hastalık şiddetini yansıtabilecek potansiyel biyobelirteçlerden biri olabileceğini ileri sürmüşlerdir (269).

Çalışmamızda TNF- α 'nın VKİ ve boyun çevresi ile negatif korelasyon gösterdiği ancak AHİ'ye göre düzeltildiğinde ilişkinin kaybolduğu görülmüştür (sırasıyla $\rho=0.012$ ve $\rho=-0.045$), inflamatuvar aktivasyonun antropometrik ölçümlerle direkt ilişkili olmayabileceğini ve TNF- α artışının yalnızca obezite/üst hava yolu yağlanmasıyla açıklanamayacağını göstermektedir. Literatürde bu ilişkinin yönü konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir (164, 270). TNF- α ile boyun çevresi ilişkisi literatürde genelde pozitif yönlü olarak raporlanmıştır (271, 272). OUAS'ta inflamatuvar yanıtın yalnızca yağ dokusu miktarından değil, büyük ölçüde intermittan hipoksiye bağlı gelişen oksidatif stres ve sempatik aktivasyondan kaynaklandığı göz önüne alındığında, TNF- α düzeylerinin VKİ ve boyun çevresinden ziyade AHİ ve ODI gibi hipoksik yük göstergeleriyle daha güçlü ilişki göstermesi beklenen bir durumdur. Antropometrik ölçümler toplam yağ miktarını yansıtmakla birlikte, yağ dokusunun metabolik ve inflamatuvar aktivitesini doğrudan göstermediğinden, farklı klinik profillerde TNF- α 'nın obeziteden bağımsız olarak OUAS'a özgü inflamatuvar yanıtı yansıtmaması olasıdır. Çalışmamızda TNF- α 'nın AHİ ile ilişkili bulunması, bunu desteklemektedir. VKİ, boyun çevresi ve bel çevresi ile SDC-1 arasında saptanan negatif ilişki AHİ'ye göre düzeltildiğinde kayboldu. SDC-1'in antropometrik ölçümlerle ilişkileri çok araştırılmamış olup mevcut çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu şekilde genellikle ilişki tespit edilmediği raporlanmıştır (273, 274). Anlamlı ilişki saptanan bir çalışmada ise pozitif ilişkiden söz edilmiştir (275).

Çalışmamızda TNF- α ve IL-6 inflamuar sitokinleri, MMP-2 ve MMP-9 gibi ECM proteinazlarından matris metalloproteinazlar, elastin yıkım göstergelerinden desmozin, endotel ve ECM aktivasyonunu yansıtan cFN ve SDC-1 ile güçlü pozitif

korelasyon göstermiştir. İnflamatuvar sitokinler ile matriks metalloproteinazlar, elastin yıkım ürünleri ve endotelial/glikokaliks belirteçlerinin birlikte ele alındığı, aralarındaki ilişkilerin bütüncül olarak değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışma dizaynı çalışmamıza özgünlük katmaktadır. Elde edilen bulgular, OUAS'ta inflamasyonun yalnızca sitokin artışı ile sınırlı kalmadığını; ECM yıkımı, elastin degradasyonu ve endotelial/glikokaliks hasarını içeren çok katmanlı ve eşzamanlı bir patofizyolojik sürecin parçası olduğunu göstermiştir. TNF- α 'nın bu parametrelerin tamamıyla güçlü korelasyon göstermesi ve ağ analizinde merkezi (hub) bir konumda yer alması, TNF- α 'nın OUAS patogenezinde inflamasyon, ECM yıkımı ve endotelial hasar arasında düzenleyici bir köprü rolü üstlenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda IL-6 düzeylerinin ağır OUAS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması, yüksek hastalık şiddetinde sistemik inflamatuvar yanıtın belirginleştiğini desteklemektedir. IL-6'nın IH ve uyku bölünmesine yanıt olarak aktive olan inflamatuvar yolların (özellikle NF- κ B) önemli bir ürünü olduğu; bu yolların IL-6 ekspresyonunu artırarak kronik düşük dereceli inflamasyonu sürdürdüğü bilinmektedir (276). Nitekim literatürde, IL-6 düzeyleri OUAS şiddetiyle ilişkili olduğu raporlanmıştır (165). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde hem TNF- α hem de IL-6 düzeylerinin ağır OUAS grubunda hafif-orta gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması, hastalık şiddeti arttıkça sistemik inflamatuvar aktivasyonun belirginleştiğini düşündürmektedir (277).

Ağır OUAS grubunda MMP-2 ve MMP-9 düzeylerini ağır OUAS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulduğumuz sonuçlar, yüksek hastalık şiddetinde ECM yıkımı ve doku yeniden yapılanmasına eşlik eden proteolitik aktivitenin belirginleştiğini düşündürmektedir. Bir meta-analizde OUAS'ta MMP-9 düzeylerinin arttığını ve bu artışın OUAS şiddeti ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir (171). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda MMP-9 düzeyleri ile OUAS şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadığı raporlanmıştır (172, 173). Bu farklılıkların, örneklem özellikleri, OUAS tanımının farklılıkları, hipoksik yükün derecesi ve klinik fenotip farklılıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (152). Buna rağmen, çalışmaların büyük bölümünde özellikle şiddetli OUAS olgularında MMP-9 düzeylerinin arttığı bildirilmiş olup, bu durum çalışmamızın bulgularını desteklemektedir (174, 175).

MMP-2 açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda ağır OUAS grubunda MMP-2 düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak literatürde OUAS'da MMP-2 düzeylerine ilişkin sonuçlar tutarsızdır. MMP-2'nin daha çok kronik hipoksik yük ve uzun süreli damar yeniden yapılanması süreçleriyle ilişkili olması ile bu tutarsızlıklar açıklanabilir (172, 173). Ayrıca MMP-2 ile AHİ, ODI ve desatürasyon sayısı arasında pozitif yönlü ilişki saptanması, OUAS'ta solunumsal olay yükü arttıkça yükselen bir yanıt oluştuğunu düşündürmektedir. Bu, MMP-2 aktivitesinin OUAS şiddeti ve hipoksemi düzeyi ile ilişkili olduğunu bildiren klinik verilerle paraleldir (179).

MMP-9'un ODI, desatürasyon sayısı ve T88 ile pozitif ve MinO₂ ve OrtO₂ ile negatif ilişkili saptanması, hipoksik yük ile güçlü bir bağlantısı olduğunu göstermektedir. Bu ilişki deseni, Hopps ve ark.'nın OUAS'ta MMP-9'un AHİ ve ODI ile pozitif, OrtO₂ ile negatif korele olduğunu bildirdiği sonuçlarla uyumludur (176). Daha güncel olarak, Kim ve ark. serum MMP-9 düzeylerinin OUAS şiddetiyle ilişkili olduğunu ve özellikle T90 ve AHİ ile ilişkisini vurgulamıştır; bu da bizim çalışmamızda T88 gibi hipoksi süresi parametreleriyle MMP-9'un ilişkisini destekler niteliktedir (149). Bunun yanı sıra MMP-2 ise hipoksik olay sayısı (AHİ/ODI/desatürasyon sayısı) ile pozitif ilişkili olması, OUAS'ta MMP yanıtının yalnızca olay sayısı ile değil aynı zamanda hipoksinin sıklık-süre-derinlik boyutlarıyla da şekillendiğini göstermektedir. Bu bulgu, MMP-9'un OUAS ile ilişkili vasküler yeniden yapılanma ve eşlik eden komorbiditelerin gelişiminde aracı bir rol üstlenebileceğini ileri süren literatürle uyumludur (170).

Analizlerde serum desmozin düzeyleri, ağır OUAS grubunda anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüştü. Ayrıca desmozinin AHİ, T88 ve T90 gibi hipoksik yük göstergeleriyle pozitif ilişkili tespit edilmesi, elastin yıkımı ve ECM yeniden yapılanmasının OUAS şiddeti ve hipoksinin kümülatif yükü ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Desmozin düzeylerinin dolaşımdaki elastin degradasyonunu yansıtması, bu bulgunun biyolojik temelini desteklemektedir (194). İntermittan hipoksinin modellendiği bir hayvan çalışmasında, hipoksiye maruziyetin akciğer desmozin düzeylerinde artışa yol açtığı ve bu artışın inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri ile birlikte seyrettiği bildirilmiştir (278). Bu veriler, çalışmamızda

desmozinin özellikle T88 ve T90 gibi hipoksinin süresi ve derinliğini yansıtan parametrelerle korele olmasını destekler niteliktedir.

Bununla birlikte, insan çalışmalarında OUAS'ta serum desmozin düzeylerine ilişkin veriler sınırlı ve heterojendir. Okutucu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, OUAS'lı hastalarda serum desmozin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunduğu ve AHİ ile negatif korelasyon gösterdiği raporlanmıştır (279). Bu sonuçlar, çalışmamızın bulgularıyla uyumlu değildir ve literatürde desmozin yönü açısından tutarsızlık bulunduğunu göstermektedir. Bu farklılıkların; ölçüm yöntemi kullanılan kitlerin özgüllüğü, örnekleme koşulları, komorbid hastalık profilleri ve çalışılan hasta fenotiplerindeki farklılıklarla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda desmozin düzeylerinin MMP-2 ve MMP-9 ile güçlü pozitif korelasyon göstermesi, OUAS'ta elastin yıkımı ile matriks metalloproteinaz aktivasyonunun birbirine paralel olarak ilerlediğini düşündürmektedir. Bu bulgu, elastin degradasyonunun yalnızca pasif bir doku hasarı göstergesi olmadığını; aktif bir ekstrasellüler matriks yeniden yapılanma sürecinin parçası olabileceğini ortaya koymaktadır (148). Ağır OUAS'ta serum desmozin düzeylerinin artmış olması ve hipoksik yük göstergeleriyle pozitif korelasyon göstermesi, OUAS'ta inflamasyon ve oksidatif stresin yalnızca sitokin yanıtı ile sınırlı kalmadığını; elastin yıkımı ve vasküler/ECM yeniden yapılanmasını içeren daha ileri bir patofizyolojik süreci yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, desmozinin OUAS'ta hipoksiye bağlı doku hasarını yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir.

Hücrel FN düzeylerinin ağır OUAS grubunda en belirgin artışı gösteren parametre olması ($p=0.001$), endotel hasarı ve ECM yeniden yapılanmasının ileri evre OUAS'ta önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Hücrel FN, özellikle EDA (EIIIA) ve EDB (EIIIB) parçaları ile doku hasarı ve onarımında aktif rol oynar (206). Plazma fibronektininden farklı olarak cFN, fibroblastlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve normalde kanda çok düşük düzeyde bulunur (211). Ancak, damar hasarı, inflamasyon ve ateroskleroz gibi patolojik durumlarda belirgin şekilde artar (207). To ve Midwood'un 2011 tarihli derlemesi, hücrel FN'nin doku onarımı süreçlerinde plazma FN'den bağımsız ve farklı işlevler üstlendiğini vurgulamıştır (206).

OUAS'ta cFN artışının mekanizması, IH'nin tetiklediği endotel hasarı ve TGF- β gibi proinflatuvar sitokinlerin etkisi ile açıklanabilir. Özellikle EDA-FN izoformlarının artışı, vasküler düz kas hücrelerinin kontraktıl fenotipten fibroblast benzeri bir fenotipe dönüşümüne katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (213). Thyberg ve arkadaşlarının çalışması, cFN'nin vasküler yeniden yapılanmada rol oynadığını göstermiştir (213). Bu bağlamda, çalışmamızda saptanan yüksek cFN düzeyleri, ağır OUAS hastalarında artmış endotelial hasarı destekleyen bir bulgudur.

Endotelial glikokaliksin önemli bir bileşeni olan SDC-1'in, endotel bütünlüğünün bozulduğu durumlarda proteolitik yıkıma uğrayarak dolaşıma geçtiği ve artmış serum düzeylerinin endotel hasarının biyokimyasal bir yansıması olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (232, 233). Bu çalışmada SDC-1 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0.380$). Bu bulgunun literatürdeki verilerden farklılık göstermesi, zamana bağımlı salınım özelliği, kronik hastalıkta adaptif yanıtların farklılığı ve analitik değişkenlerle açıklanabilir. Kim ve ark.'nın 2017 yılında yayımlanan çalışması, iskemi-reperfüzyon sürecinde endotelial glikokaliks bütünlüğünün zamana bağlı olarak değiştiğini ve SDC-1 düzeylerinin dinamik bir seyir izlediğini ortaya koymuştur (232). Bu bağlamda, çalışmamızda yalnızca tek bir zaman noktasında yapılan ölçümlerin, kısa süreli SDC-1 yükselmelerini yakalamada yetersiz kalmış olması olasıdır. Oda ve ark.'nın 2019 tarihli kapsamlı analizinde, serum SDC-1 düzeylerinin yalnızca endotel hasarını değil; yaş, metabolik durum ve sistemik inflamasyon gibi çok sayıda değişkenin etkileşimini yansıttığı gösterilmiştir (225). Bu çok faktörlü yapı, kronik OUAS olgularında SDC-1 düzeylerinin beklenen şekilde yükselmemesine yol açmış olabilir.

Ayrıca GC bütünlüğünün bozulması; diyabet, kronik böbrek yetmezliği, sepsis ve inflamatuvar süreçler, iskemi/reperfüzyon hasarı gibi pek çok farklı patolojik tablonun patogeneğinde de rol oynamaktadır (280). Rehm ve ark.(233), vasküler cerrahi sırasında oluşan iskemi ve reperfüzyonun glikokaliks tabakasının "shedding"ine (dökülmesine) yol açtığını göstermiştir. Bu bağlamda, OUAS'ta gözlenen aralıklı hipoksi ve inflamatuvar aktivasyonun teorik olarak glikokaliks hasarını tetikleyebileceği düşünülse de, klinik çalışmalarda SDC-1 ile OUAS arasında doğrudan ve tutarlı bir ilişki ortaya koyan bir çalışma yoktur. Hipertansiyon

hastalarında gece boyunca görülen kan basıncı düşüşü ile uyku apnesi ve böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada hipertansiyon hastalarında hem orta-şiddetli OUAS prevalansının hem de plazma syndecan-1 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüş; ancak syndecan-1 seviyelerindeki artış OUAS'a bağlı bir değişken olarak tanımlanmamıştır (281).

Obstrüktif uyku apne sendromunda tekrarlayan hipoksi-reoksijenasyon döngülerinin, ROS artışına ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Malondialdehit (MDA), doymamış yağ asitlerinin peroksidatif yıkımı sonucu ortaya çıkan başlıca ürünlerden ve oksidatif stresin biyobelirteçlerinden biri olarak sıkça değerlendirilmiştir. 1233 OUAS hastası ve 716 kontrol bireyini kapsayan toplam 26 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, MDA konsantrasyonlarının OUAS hastalarında anlamlı derecede daha yüksek olduğu, şiddetli OUAS hastalarında MDA konsantrasyonlarının hafif OUAS hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (239). Yücel ve ark. çalışmasında MDA düzeylerinin AHİ ile pozitif korelasyon gösterdiği (282), Svatikova ve ark. çalışmasında MDA'nın AHİ veya hipoksi göstergeleriyle anlamlı bir ilişki göstermediği raporlanmıştır (283). Mancuso ve arkadaşlarının çalışmasında ise OUAS hastalarında GSH düzeyleri anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiştir (284).

Çalışmamızda GSH ve MDA düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ve AHİ, ODI, desatürasyon sayısı, T88, T90 ve oksijen satürasyonu parametreleri ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu, oksidatif stresin OUAS patofizyolojisindeki rolünü vurgulayan önceki pek çok çalışma ile uyumsuz görünmektedir. Çalışmamızın bulgularının literatürden ayrışmasının altında yatan olası nedenler; hasta popülasyonundaki değişkenlik, adaptif antioksidan mekanizmaların aktivasyonu, ölçüm tekniklerine bağlı farklılıklar ve tek zamanlı ölçüm kısıtlılığı olabilir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş dağılımı, vücut kitle indeksi, eşlik eden metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar (T2DM, HT), düzenli kullanılan ilaçlar (örneğin statinler veya antioksidan içerikli preparatlar) ile sigara ve beslenme alışkanlıkları bakımından homojen olmaması, oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinde maskeleyici etki oluşturmuş olabilir (143, 285). Uzun süreli ve tekrarlayıcı hipoksiye maruz kalan bazı OUAS hastalarında, oksidatif hasara karşı telafi edici

antioksidan yanıtların gelişebileceği öne sürülmektedir (286). MDA ve GSH düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan analitik yöntemler (spektrofotometrik yöntemler, ELISA veya HPLC gibi daha özgül teknikler) arasında duyarlılık ve özgüllük açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Jordan ve ark., OUAS ile ilişkili oksidatif stres çalışmalarında metodolojik heterojenliğin sonuçlar üzerindeki belirleyici etkisine dikkat çekmiş ve ölçüm tekniklerinin standardizasyonunun önemini vurgulamıştır (245). Oksidatif stres belirteçleri biyolojik olarak oldukça değişken moleküller olup, sirkadiyen ritim, son hipoksik olayların süresi ve şiddeti ile akut çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle yalnızca tek bir zaman noktasında yapılan ölçümler, geçici ancak klinik açıdan anlamlı dalgalanmaları yansıtamayabilir (235).

Bu çalışmada, CRP düzeylerinin MinO₂ ve OrtO₂ ile negatif yönde anlamlı korelasyon göstermesi, OUAS'ta nocturnal hipokseminin sistemik inflamatuvar yanıtla yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu literatürle uyumludur. Bir çalışmada CRP'nin, AHİ, ODI ve T90 ile pozitif; MinO₂ ve OrtO₂ ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (165, 287).

Literatürde OUAS hastalarında trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun arttığı rapor edilmiştir (288, 289). MPV, trombositlerin aktivasyon durumunu yansıtan bir parametre olup, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemlidir (290). Şiddetli OUAS'lı hastaların MPV değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve MPV'nin AHİ ve ODI ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (291). Aksine başka bir çalışmada MPV ile AHİ, ODI ve T90 arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (292). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu şekilde MPV ve PLCR ile ODI arasında düşük düzeyde negatif bir ilişki saptanmıştır. Bu durumun, literatürde MPV artışı ile ilişkili olduğu gösterilen diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi klinik durumların dışlanmaması ve MPV üzerine olası etkisi olabilecek ilaç kullanımını olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda AHİ ile WBC arasında pozitif korelasyon saptanması, OUAS şiddeti arttıkça düşük dereceli sistemik inflamatuvar aktivasyonun belirginleşebileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada, OUAS şiddetinin total WBC ve/veya nötrofil sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (293). Başka bir çalışmada AHİ

≥ 15 olan OUAS grubunda WBC'nin daha yüksek olduğu raporlanmıştır (294). Bulgularımız, bu çalışmaların bulgularıyla örtüşmektedir.

Verilerimizde Hb'nin AHİ, T88 ve T90 ile pozitif; MinO₂ ve OrtO₂ ile negatif korelasyon göstermesi, OUAS'ta hipoksik yük arttıkça eritropoietik kompensasyon eğiliminin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. 27 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde OUAS hastalarında Hb konsantrasyonların kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiş, sonuçların OUAS hastalarında yüksek Hb seviyelerinin aralıklı hipoksiye karşı adaptif bir yanıtı yansıtabileceği düşünülmüştür (295). Ayrıca ağır OUAS olgularında, oksijen desatürasyonlarının hem süresinin hem de derinliğinin artması, kronik hipoksik uyarana yanıt olarak eritropoietik aktivitenin artmasına ve buna paralel şekilde hemoglobin konsantrasyonlarında yükselmeye yol açabileceği (296) , buna karşın hafif-orta şiddetteki OUAS hastalarında hipoksik yükün görece daha sınırlı olması, bu kompensatuvar yanıtın zayıf kalmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Bu durum, OUAS şiddeti arttıkça hemoglobin düzeylerinde kademeli ve şiddet-bağımlı bir değişim ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür (295).

Bulgularımız OUAS şiddetinin artmasıyla birlikte çok basamaklı ve birbirini besleyen bir patofizyolojik kaskadın aktive olduğunu göstermektedir. İH, mitokondriyal disfonksiyon ve NADPH oksidaz aktivasyonu yoluyla ROS üretimini artırır (140, 142). Artan ROS, HIF-1 α ve NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. NF- κ B aktivasyonu, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır (141). Bu sitokinler, vasküler hücre adezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM) ekspresyonunu indükleyerek lökosit adezyonunu ve vasküler inflamasyonu artırır (138). Oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler, MMP-2 ve MMP-9 gibi proteolitik enzimlerin ekspresyonunu ve aktivitesini artırır (167). Bu enzimler, ECM bileşenlerini (kollajen, elastin, fibronektin) parçalayarak doku yeniden yapılanmasına yol açar. MMP'lerin elastolitik aktivitesi, elastik liflerin parçalanmasına ve desmozin gibi yıkım ürünlerinin dolaşıma salınmasına neden olur (297). Elastin yıkımı, üst solunum yolu dokularında yapısal değişikliklere ve vasküler sertliğe katkıda bulunur.

Kronik inflamasyon ve oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna yol açar. TGF- β gibi proinflamatuvar sitokinler, hücrel fibronektin sentezini artırarak fibrotik

süreçleri tetikler (184). cFN, ECM yeniden yapılanmasında görev alır ve vasküler hasara katkıda bulunur. Bu kaskadın sonucunda, ateroskleroz, hipertansiyon, aritmi ve kardiyak remodeling gibi kardiyovasküler komplikasyonlar gelişir (146, 170) .

Elde ettiğimiz sonuçlar, OUAS'ta patofizyolojisinde bağ dokusu yeniden yapılanmasının rolünü göstermiştir. Kronik ECM değişiklikleri (artan kollajen, fibronektin, elastin yıkımı), vasküler yeniden yapılanmayı artırarak hipertansiyon gibi kardiyovasküler riskleri de artırabilir (175, 298) . Vasküler yeniden yapılanmada rol oynayan MMP-2, MMP-9, desmozin ve cFN, OUAS şiddeti ve kardiyovasküler risk için potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir, yüksek riskli hastaların erken tanısı ve tedavi yanıtını izlemede kullanılabilir. Simon ve arkadaşlarının çalışması, CPAP tedavisinin bazı MMP'leri azalttığını göstermiş olmakla birlikte, uzun dönem değişikliklerin değişken olduğunu bildirmiştir (177, 193).

Çalışmamızda ölçülen inflamatuvar, proteolitik, ECM ve oksidatif kapsamlı biyobelirteç paneli, bağlantılı yolakların haritalanmasına ve korelasyon ağlarının tanımlanmasına olanak sağlaması çalışmamızın en güçlü yanını oluşturmaktadır. Bulguların ağır OUAS ile ilişkilendirilmesi, hipoksi kaynaklı remodeling hipotezini güçlendirmektedir ve TNF- α ile MMP'ler için şiddet ile ilişkili literatürle uyumludur (158, 179). Ayrıca network analizinde parametreler arası çoklu ilişkilerin ve etkileşimlerin görselleştirilmesi, geleneksel istatistiksel analizlerin ötesine geçerek bütüncül bir perspektif sunmaktadır. Desmozin ve cFN gibi OUAS literatüründe nispeten az çalışılmış belirteçlerin değerlendirilmesi, alanın genişlemesine katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamızın kesitsel tasarımı, nedensellik ve zamansal dinamiklerin belirlenememesine neden olması en önemli kısıtlılığımızdır. Söz konusu patofizyolojik mekanizmaların daha net biçimde aydınlatılabilmesi için uzunlamasına izlem çalışmalarına ve müdahaleli araştırma tasarımlarına ihtiyaç vardır. VKİ, farmakolojik tedaviler (statinler ve antihipertansif ilaçlar vs.), sigara içme durumu, CPAP tedavisine maruziyet süresi ve T2DM ile HT gibi inflamatuvar, oksidatif ve ECM belirteçlerini etkileyebilecek karıştırıcı değişkenler için kapsamlı çok değişkenli analizler veya alt grup stratifikasyonlarının yapılamamış olması, sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektiren metodolojik bir sınırlılık olarak değerlendirilmektedir. Örneklem büyüklüğümüz, küçük ile orta etki büyüklüklerini

saptamada sınırlı güce sahip olabilir. Daha büyük kohortlar, özellikle anlamlı fark saptanmayan parametreler (SDC-1, GSH, MDA) için gereklidir. Tek zaman noktasında kan örnekleme ve oksidatif belirteçler için heterojen assayler, çalışmalar arası karşılaştırılabilirliği azaltır (235, 245). cFN ve desmozin için karşılaştırmalar, sınırlı literatür nedeniyle kısıtlanmıştır.

Kan örneklerinin alım zamanı ve hastaların açlık durumu, klinik koşullar nedeniyle standardize edilememiş olup, açlık durumuna ilişkin bilgiler hastaların beyanına dayanmaktadır. Bu durum, özellikle postprandiyal metabolik değişkenlerden etkilenebilen lipid parametrelerinin yorumlanmasında dikkate alınmalıdır.

Elde edilen bulgular ışığında gelecekte yapılacak çalışmalar için bazı öneriler geliştirilebilir. Çalışmamızın dizaynı gereği sağlıklı kontrol grubu bulunmamaktadır. Hafif-orta ve ağır OUAS gruplarının karşılaştırılması, hastalık şiddeti ile belirteç ilişkisini göstermekle birlikte, bu belirteçlerin OUAS'a özgü olup olmadığını belirlemek için sağlıklı kontrollere ihtiyaç vardır.

MMP'ler, desmozin, cFN ve oksidatif stres belirteçlerinin tedavi öncesi ve sonrası dönemde ölçülmesi, bu parametrelerin tedaviyle geri dönüşebilir olup olmadığının ve OUAS prognozunu öngörmedeki potansiyel değerlerinin değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Simon ve arkadaşlarının kısa dönem CPAP MMP verilerinin genişletilmesi gereklidir (177).

Daha geniş ve çok merkezli kohortlarda yapılacak çalışmalarda, dolaşımdaki biyobelirteçlerin hava yolu veya vasküler dokuya ait histopatolojik ya da görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilmesi, bu biyobelirteçlerin klinikte kullanılabilir ve güvenilir göstergeler olarak doğrulanmasına katkı sağlayabilir (179, 298). Genetik ve epigenetik çalışmalar kapsamında, MMP gen polimorfizmleri ve epigenetik modifikasyonların OUAS şiddeti ve komplikasyonları ile ilişkisi araştırılabilir (151). MMP inhibitörleri, anti-inflamatuvar ajanlar ve antioksidan tedavilerin OUAS'ta etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar yapılabilir. Çok sayıda biyobelirtecin entegrasyonu ve karmaşık etkileşimlerin modellenmesinde yapay zeka ve makine öğrenmesi yaklaşımlarının kullanılması, risk stratifikasyonu ve tedavi yanıtı öngörüsünde yardımcı olabilir (299).

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, ağır OUAS'ta inflamatuvar sitokinler, matriks metalloproteinazlar, elastin yıkım ürünü desmozin ve cFN düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, OUAS'ın şiddetinin artmasıyla birlikte sistemik inflamasyonun ve ekstrasellüler matriks yeniden yapılanmasının belirginleştiğini ortaya koymaktadır. SDC-1, GSH ve MDA düzeylerinde anlamlı fark saptanmaması, metodolojik faktörler, zamansal değişkenlik ve kompensatuvar mekanizmalarla açıklanabilir.

Bu bulgular, OUAS'ın sadece bir solunum bozukluğu olmadığını, aynı zamanda sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve bağ dokusu yeniden yapılanması ile karakterize multisistemik bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır.

Gelecekteki araştırmalar, bu biyobelirteçlerin prognostik değerini, tedavi yanıtı izlemindeki rolünü ve potansiyel terapötik hedef olarak değerini araştırmalıdır. Uzunlamasına, çok merkezli ve mekanistik çalışmalar, OUAS'ta bağ dokusu yeniden yapılanmasının klinik önemini daha iyi anlamamıza ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Abbasi A, Gupta SS, Sabharwal N, Meghrajani V, Sharma S, Kamholz S, et al. A comprehensive review of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2021;14(2):142-54.
2. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(1):e010440.
3. Eisele H-J, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015;2015(1):608438.
4. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3):e56-e67.
5. Lira AB, de Sousa Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep and Breathing.* 2016;20(4):1155-60.
6. Gabryelska A, Łukasik ZM, Makowska JS, Białasiewicz P. Obstructive Sleep Apnea: From Intermittent Hypoxia to Cardiovascular Complications via Blood Platelets. *Frontiers in Neurology.* 2018;Volume 9 - 2018.
7. Arnaud C, Bochaton T, Pépin J-L, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2020;113(5):350-8.
8. Martinez-Garcia MA, Sánchez-de-la-Torre M, White DP, Azarbarzin A. Hypoxic Burden in Obstructive Sleep Apnea: Present and Future. *Archivos de Bronconeumología.* 2023;59(1):36-43.
9. Arguder E. Uyku Bozukluklarının ICSD-3'e Gore Siniflamasi ve Tanimlari. In: Karadag M, Erbaycu A, Akkoyunlu ME, editors. *Uykuda Solunum Bozukluklari ve Tedavisinde Guncel Gelismeler.* Ankara: Dunya Tıp Kitabevi; 2021. p. 12-26.
10. Şahin L, Aşçıoğlu M. *Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2013;22(1):93-8.
11. Ulukavak Çiftçi T, Demir A, Ursavaş A, Aslan AT, Gülbay B, Çiftçi B, et al. *Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu.* İstanbul: Türk Toraks Derneği; 2012.
12. *TÜSAD Uyku Kitabı 2019.* Köktürk O, Özol D, editors. İstanbul: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD); 2019.
13. Altun Emirza M, Bican A, Bora I, Ozkaya G. Uyku Laboratuvarında Kimler Uyuyor? Bir Retrospektif Çalışma. *Turkish Journal of Neurology.* 2012;18(1):21-5.
14. Peker Y, Ulukavak Çiftçi T, Pıhtılı A. *Uykuda Solunum Bozuklukları Uzlaşısı Raporu 2024.* Ankara: Türk Toraks Derneği; 2024.
15. Genc S. The new Classification of Sleep Disorders (ICSD-3): The Changes in The Classification Of Sleep Related Breathing Disorder with ICSD-3. *Mustafa Kemal University Journal of Medicine (MKÜTFD).* 2017;8(31):23-31.
16. Sateia MJ. *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition: Highlights and Modifications.* Chest. 2014;146(5):1387-94.

17. Lakadamyalı H. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması ve Tanımlar. In: Köktürk O, Özol D, editors. Uykuda Solunum Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019. p. 13-22.
18. Richie R. Assessing the Pathophysiology, Morbidity, and Mortality of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Insurance Medicine*. 2024;51(3):143-62.
19. American Academy of Sleep M. International Classification of Sleep Disorders. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
20. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
21. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
22. 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.
23. Wimms A, Woehrle H, Ketheeswaran S, Ramanan D, Armitstead J. Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1764837.
24. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8.
25. Yeşildağ M. Is the Gender Difference in the Association Between Obesity and OSAS Really Less in Women? *Journal of Contemporary Medicine*. 2025;15(2):100-1.
26. Won CHJ, Reid M, Sofer T, Azarbarzin A, Purcell S, White D, et al. Sex differences in obstructive sleep apnea phenotypes, the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep*. 2020;43(5).
27. Leppänen T, Kulkas A, Duce B, Mervaala E, Töyräs J. Severity of individual obstruction events is gender dependent in sleep apnea. *Sleep Breath*. 2017;21(2):397-404.
28. Coutinho Costa J. Obstructive sleep apnea in women: Is it a different disease? *Pulmonology*. 2019;25(5):243-9.
29. Nigro CA, Dibur E, Borsini E, Malnis S, Ernst G, Bledel I, et al. The influence of gender on symptoms associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2018;22(3):683-93.
30. Mano M, Hoshino T, Sasanabe R, Murotani K, Nomura A, Hori R, et al. Impact of Gender and Age on Rapid Eye Movement-Related Obstructive Sleep Apnea: A Clinical Study of 3234 Japanese OSA Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6).
31. Raj R, Paturi A, Ahmed MA, Thomas SE, Gorantla VR. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(2):e22729.
32. Rodrigues MM, Carvalho PHA, Gabrielli MFR, Lopes RN, Garcia Junior OA, Pereira Filho VA, et al. How obesity affects nasal function in obstructive sleep apnea: anatomic and volumetric parameters. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(3):296-302.
33. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea--clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev*. 2013;17(5):321-9.

34. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010;137(3):711-9.
35. Ajibawo T, Okunowo O. Higher Hospital Frailty Risk Score Is an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Hospitalized Older Adults with Obstructive Sleep Apnea. *Geriatrics (Basel)*. 2022;7(6).
36. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007;131(6):1702-9.
37. Dunietz GL, Chervin RD, Tauman R, Shaklai S, Sankari A. OSA in Women: Associations With Reproductive Aging and Screening Challenges. *Chest*. 2025.
38. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* (1985). 1998;84(3):1055-62.
39. Schwarz EI, Schiza S. Sex differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med*. 2024;30(6):593-9.
40. Kumar MPS. Local Anatomical Factors Predisposing to Obstructive Sleep Apnea: A Review. *International Journal of Dentistry and Oral Science*. 2021:2376-9.
41. Kandasamy G, Almeleebia T. A Prospective Study on Obstructive Sleep Apnea, Clinical Profile and Polysomnographic Variables. *J Pers Med*. 2023;13(6).
42. Petrongari D, Ciarelli F, Di Filippo P, Di Ludovico A, Di Pillo S, Chiarelli F, et al. Risk and Protective Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome Throughout Lifespan: From Pregnancy to Adolescence. *Children (Basel)*. 2025;12(2).
43. Fabozzi A, Pasqualotto F, Laguardia M, Natuzzi PF, Capone R, Steffanina A, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study. *Sleep Breath*. 2024;28(4):1645-50.
44. Schiza SE, Mermigkis C, Bouloukaki I. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome: is there an association? *Sleep Breath*. 2015;19(3):1079-80.
45. Mukherjee S, Saxena R, Palmer LJ. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2018;23(1):18-27.
46. Veatch OJ, Bauer CR, Keenan BT, Josyula NS, Mazzotti DR, Bagai K, et al. Characterization of genetic and phenotypic heterogeneity of obstructive sleep apnea using electronic health records. *BMC Med Genomics*. 2020;13(1):105.
47. Kim KS, Kim JH, Park SY, Won HR, Lee HJ, Yang HS, et al. Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(4):367-74.
48. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D, Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2):247-50.
49. Platon AL, Stelea CG, Boișteanu O, Patrascanu E, Zetu IN, Roșu SN, et al. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome-A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(8).
50. Bouloukaki I, Fanaridis M, Testelmans D, Pataka A, Schiza S. Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(3):220073.
51. Akset M, Poppe KG, Kleynen P, Bold I, Bruyneel M. Endocrine disorders in obstructive sleep apnoea syndrome: A bidirectional relationship. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98(1):3-13.

52. Boentert M, Wenninger S, Sansone VA. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(5):529-37.
53. Latif S, Hassan H, Ibrahim O, Fotouh A, Mohamed M, Tantawy A. Comorbidity of depression and anxiety with obstructive sleep apnea in a sample of Egyptian patients. *Middle East Current Psychiatry*. 2024;31.
54. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):218.
55. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21-34.
56. Bosi M, De Vito A, Eckert D, Steier J, Kotecha B, Vicini C, et al. Qualitative Phenotyping of Obstructive Sleep Apnea and Its Clinical Usefulness for the Sleep Specialist. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6).
57. Byun JI, Jahng GH, Ryu CW, Park S, Lee KH, Hong SO, et al. Low arousal threshold is associated with altered functional connectivity of the ascending reticular activating system in patients with obstructive sleep apnea. *Sci Rep*. 2024;14(1):18482.
58. Meliante PG, Zoccali F, Cascone F, Di Stefano V, Greco A, de Vincentiis M, et al. Molecular Pathology, Oxidative Stress, and Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6).
59. Feng J, Zhang D, Chen B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(2):283-94.
60. Whyte KF, Allen MB, Jeffrey AA, Gould GA, Douglas NJ. Clinical Features of the Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1989;72(1):659-66.
61. Stepnowsky C, Sarmiento KF, Bujanover S, Villa KF, Li VW, Flores NM. Comorbidities, Health-Related Quality of Life, and Work Productivity Among People With Obstructive Sleep Apnea With Excessive Sleepiness: Findings From the 2016 US National Health and Wellness Survey. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):235-43.
62. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):502-7.
63. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
64. Kingshott RN, Sime PJ, Engleman HM, Douglas NJ. Self assessment of daytime sleepiness: patient versus partner. *Thorax*. 1995;50(9):994.
65. 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 and Breathing*. 2008;12(2):161-8.
66. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(5):1288-301.
67. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.
68. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141(6):1601-10.
69. Nigro CA, Bledel I, Borsini E. Independent association between hypoxemia and night sweats in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2023;27(3):1043-8.

70. Di Bello F, Napolitano L, Abate M, Collà Ruvolo C, Morra S, Califano G, et al. "Nocturia and obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review". *Sleep Medicine Reviews*. 2023;69:101787.
71. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Epidemiyoloji, Fizyopatoloji ve Klinik Özellikler. In: İtil O, Köktürk O, Ardıç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H, editors. *Uykuda Solunum Bozuklukları*. Ankara: Miki Matbaacılık; 2015. p. 34-53.
72. Shepherd K, Orr W. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Obstructive Sleep Apnea: Airway Obstruction or Obesity? *J Clin Sleep Med*. 2016;12(1):87-94.
73. Mahfouz R, Barchuk A, Obeidat AE, Mansour MM, Hernandez D, Darweesh M, et al. The Relationship Between Obstructive Sleep Apnea (OSA) and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Inpatient Settings: A Nationwide Study. *Cureus*. 2022;14(3):e22810.
74. 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*. 2023;13(7):1061-482.
75. Polesel DN, Nozoe KT, Tufik SB, Bezerra AG, Fernandes MTB, Bittencourt L, et al. Gender differences in the application of anthropometric measures for evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci*. 2019;12(1):2-9.
76. Dong Z, Zeng Y, Chen J, Wu L, Hong H. Upper airway and hyoid bone-related morphological parameters associated with the apnea-hypopnea index and lowest nocturnal oxygen saturation: a cephalometric analysis. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):583.
77. Agha B, Johal A. Facial phenotype in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 2017;26(2):122-31.
78. Skomro RP, Kryger MH. Clinical presentations of obstructive sleep apnea syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;41(5):331-40.
79. Ramsey R, Khanna A, Strohl KP. History and Physical Examination. In: Kushida CA, editor. *Obstructive Sleep Apnea*. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 1-20.
80. Strauss RA, Burgoyne CC. Diagnostic imaging and sleep medicine. *Dent Clin North Am*. 2008;52(4):891-915, viii.
81. Brander PE, Soirinsuo M, Lohela P. Nasopharyngeal symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Effect of nasal CPAP treatment. *Respiration*. 1999;66(2):128-35.
82. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(4):540-7.
83. Yu JL, Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(2):303-8.
84. Armalaite J, Lopatiene K. Lateral telerradiography of the head as a diagnostic tool used to predict obstructive sleep apnea. *Dentomaxillofac Radiol*. 2016;45(1):20150085.
85. Liu SY, Huon LK, Lo MT, Chang YC, Capasso R, Chen YJ, et al. Static craniofacial measurements and dynamic airway collapse patterns associated with severe obstructive sleep apnoea: a sleep MRI study. *Clin Otolaryngol*. 2016;41(6):700-6.

86. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Andrew L, Quan Stuart F. The New Sleep Scoring Manual–The Evidence Behind The Rules. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;03(02):107-.
87. Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. *Clin Chest Med*. 2010;31(2):287-97.
88. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2007.
89. McEvoy RD, Sharp DJ, Thornton AT. The effects of posture on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(4):662-6.
90. Özol D. Uykuda Solunum Bozukluklarının AASM Skorlama Kitapçığı 2.6’ya Göre Polisomnografik Skorlaması. *Uykuda Solunum Bozuklukları ve Tedavisinde Güncel Gelişmeler*. İstanbul: ASYOD (Uyku Tıbbı Derneği); 2021.
91. Richie RC. Assessing the Pathophysiology, Morbidity, and Mortality of Obstructive Sleep Apnea. *J Insur Med*. 2024;51(3):143-62.
92. Varghese L, Rebekah G, N P, Oliver A, Kurien R. Oxygen desaturation index as alternative parameter in screening patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Sci*. 2022;15(Spec 1):224-8.
93. Behrents RG, Shelgikar AV, Conley RS, Flores-Mir C, Hans M, Levine M, et al. Obstructive sleep apnea and orthodontics: An American Association of Orthodontists White Paper. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2019;156(1):13-28.e1.
94. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens*. 2017;2017:1848375.
95. Okcay A, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(7):549-55.
96. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
97. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Bmj*. 2000;320(7233):479-82.
98. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6.
99. Kent BD, Garvey JF, Ryan S, Nolan G, Dodd JD, McNicholas WT. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1263-70.
100. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
101. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J*. 2018;45(3):151-61.
102. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121(14):1598-605.
103. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):532-40.

104. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910-6.
105. Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(10):1155-60.
106. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):610-6.
107. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med.* 1985;6(4):651-61.
108. Aloia MS, Arnedt JT, Smith L, Skrekas J, Stanchina M, Millman RP. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2005;6(2):115-21.
109. Li M, Li X, Lu Y. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology.* 2018;159(7):2670-5.
110. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J.* 2008;32(4):1082-95.
111. Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, Laher I. Obstructive Sleep Apnea and Kidney Disease: A Potential Bidirectional Relationship? *J Clin Sleep Med.* 2015;11(8):915-24.
112. Türkay C, Ozol D, Kasapoğlu B, Kirbas I, Yıldırım Z, Yiğitoğlu R. Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia. *Respir Care.* 2012;57(2):244-9.
113. Durgan DJ, Bryan RM. Cerebrovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of the American Heart Association.* 1(4):e000091.
114. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke.* 2001;32(6):1271-8.
115. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(4):R1671-83.
116. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2013;36(10):1553-62, 62a-62e.
117. Gambino F, Zammuto MM, Virzi A, Conti G, Bonsignore MR. Treatment options in obstructive sleep apnea. *Intern Emerg Med.* 2022;17(4):971-8.
118. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2265-75.
119. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep.* 1984;7(2):110-4.
120. Cartwright RD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep.* 1991;14(4):351-3.
121. Pr S, Aghoram R, Goel A, Jayaraj D. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;5.
122. Lee K-I, Choi JH. Positional Therapy for Obstructive Sleep Apnea: Therapeutic Modalities and Clinical Effects. *Sleep Med Res.* 2023;14(3):129-34.

123. Ha SC, Hirai HW, Tsoi KK. Comparison of positional therapy versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med Rev.* 2014;18(1):19-24.
124. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, Hedner J, Herkenrath S, Hohenhorst W, et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162).
125. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006;29(3):381-401.
126. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1(8225):862-5.
127. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):335-43.
128. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-76.
129. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep.* 2006;29(3):375-80.
130. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep.* 2006;29(2):244-62.
131. Goldberg R. Treatment of obstructive sleep apnea, other than with continuous positive airway pressure. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(6):496-500.
132. Shen HL, Wen YW, Chen NH, Liao YF. Craniofacial morphologic predictors of oral appliance outcomes in patients with obstructive sleep apnea. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(11):1209-17.
133. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration.* 2003;70(6):665-71.
134. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1996;106(8):1018-20.
135. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Müller A, Verse T, et al. Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):501-9.
136. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax.* 2009;64(7):631-6.
137. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3).
138. 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).
139. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4(4):1391-403.

140. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):363-83.
141. Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res.* 2020;13:1057-73.
142. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1467-84.
143. Wang J, Xu H, Guo C, Duan X, Hu F, Yang W, et al. Association between severity of obstructive sleep apnea and high-sensitivity C-reactive protein in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2020;43(7):803-11.
144. Wang F, Liu Y, Xu H, Qian Y, Zou J, Yi H, et al. Association between Upper-airway Surgery and Ameliorative Risk Markers of Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea. *Sci Rep.* 2019;9(1):20157.
145. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* 2015;20:27-45.
146. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(5):392-9.
147. 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.
148. Vasilenok N, Olszewska N, Olszewska E. The role of metalloproteinases in pathogenesis of obstructive sleep apnea syndrome. *Pol Otorhino Rev.* 2022;11(4):13-7.
149. Kim SY, Yoon H, Choi SH, Cho J. Serum matrix metalloproteinase-9 as a potential biomarker for obstructive sleep apnea severity. *Sleep and Breathing.* 2025;29(2):134.
150. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells.* 2020;9(5).
151. Gajewska B, Śliwińska-Mossoń M. Association of MMP-2 and MMP-9 Polymorphisms with Diabetes and Pathogenesis of Diabetic Complications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18).
152. Chang M. Matrix metalloproteinase profiling and their roles in disease. *RSC Adv.* 2023;13(9):6304-16.
153. Franczak A, Skomro R, Bil-Lula I, Fenton M, Lawson J, Sawicki G. Activity of serum matrix metalloproteinase 9 in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(6):586-9.
154. Franczak A, Bil-Lula I, Sawicki G, Fenton M, Ayas N, Skomro R. Matrix metalloproteinases as possible biomarkers of obstructive sleep apnea severity - A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2019;46:9-16.
155. MacKenzie S, Planas JV, Goetz FW. LPS-stimulated expression of a tumor necrosis factor-alpha mRNA in primary trout monocytes and in vitro differentiated macrophages. *Dev Comp Immunol.* 2003;27(5):393-400.
156. Jurado-Gómez B, Fernandez-Marin MC, Gómez-Chaparro JL, Muñoz-Cabrera L, Lopez-Barea J, Perez-Jimenez F, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;37(4):873-9.
157. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Dordr).* 2016;38(1):23.

158. Cao Y, Song Y, Ning P, Zhang L, Wu S, Quan J, et al. Association between tumor necrosis factor alpha and obstructive sleep apnea in adults: a meta-analysis update. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):215.
159. Ming H, Tian A, Liu B, Hu Y, Liu C, Chen R, et al. Inflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and sleep monitoring in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1766-70.
160. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today.* 1990;11(12):443-9.
161. Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1331-3.
162. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol.* 2023;14:1255533.
163. Kasasbeh E, Chi DS, Krishnaswamy G. Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. *South Med J.* 2006;99(1):58-67; quiz 8-9, 81.
164. 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.
165. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003;107(8):1129-34.
166. Imani MM, Sadeghi M, Khazaie H, Emami M, Sadeghi Bahmani D, Brand S. Evaluation of Serum and Plasma Interleukin-6 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Front Immunol.* 2020;11:1343.
167. Gasche Y, Copin JC, Sugawara T, Fujimura M, Chan PH. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(12):1393-400.
168. Bond M, Chase AJ, Baker AH, Newby AC. Inhibition of transcription factor NF- κ B reduces matrix metalloproteinase-1, -3 and -9 production by vascular smooth muscle cells. *Cardiovascular Research.* 2001;50(3):556-65.
169. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, et al. Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med.* 2009;48(15):1255-62.
170. Mashaqi S, Mansour HM, Alameddin H, Combs D, Patel S, Estep L, et al. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(3):567-91.
171. Fang X, Chen J, Wang W, Feng G, Li X, Zhang X, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) level and MMP9 -1562C>T in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sleep Medicine.* 2020;67:110-9.
172. Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T, Samson KT, Minoguchi H, Tanaka A, et al. Increased levels and activity of matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1354-9.
173. Volná J, Kemlink D, Kalousová M, Vávrová J, Majerová V, Mestek O, et al. Biochemical oxidative stress-related markers in patients with obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit.* 2011;17(9):Cr491-7.

174. Bonanno A, Riccobono L, Bonsignore MR, Lo Bue A, Salvaggio A, Insalaco G, et al. Relaxin in Obstructive Sleep Apnea: Relationship with Blood Pressure and Inflammatory Mediators. *Respiration*. 2016;91(1):56-62.
175. Wang S, Li S, Wang B, Liu J, Tang Q. Matrix Metalloproteinase-9 Is a Predictive Factor for Systematic Hypertension and Heart Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1569701.
176. Hopps E, Canino B, Montana M, Calandrino V, Urso C, Lo Presti R, et al. Gelatinases and their tissue inhibitors in a group of subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;62(1):27-34.
177. Simon B, Barta I, Gabor B, Paska C, Boszormenyi Nagy G, Vizi E, et al. Effect of 5-year continuous positive airway pressure treatment on MMPs and TIMPs: implications for OSA comorbidities. *Scientific Reports*. 2020;10(1):8609.
178. Sawicki G. Intracellular Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity: New Strategies in Treatment and Protection of Heart Subjected to Oxidative Stress. *Scientifica*. 2013;2013(1):130451.
179. Franczak A, Skomro R, Sawicka J, Bil-Lula I, Nocon A, Fenton M, et al. Serum matrix metalloproteinase-2 as a predictor of level of hypoxemia and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021;25(2):877-86.
180. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radomski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation*. 2000;101(15):1833-9.
181. Wei Q, Bian Y, Yu F, Zhang Q, Zhang G, Li Y, et al. Chronic intermittent hypoxia induces cardiac inflammation and dysfunction in a rat obstructive sleep apnea model. *J Biomed Res*. 2016;30(6):490-5.
182. Kristensen JH, Thorlacius-Ussing J, Rønnow SR, Karsdal MA. Elastin. In: Karsdal MA, editor. *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin: Structure, Function and Biomarkers*. London: Academic Press; 2019.
183. Uitto J. Biochemistry of the elastic fibers in normal connective tissues and its alterations in diseases. *J Invest Dermatol*. 1979;72(1):1-10.
184. Wang K, Meng X, Guo Z. Elastin Structure, Synthesis, Regulatory Mechanism and Relationship With Cardiovascular Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:596702.
185. Wise SG, Mithieux SM, Weiss AS. Engineered tropoelastin and elastin-based biomaterials. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2009;78:1-24.
186. Boyd CD, Christiano AM, Pierce RA, Stolle CA, Deak SB. Mammalian tropoelastin: multiple domains of the protein define an evolutionarily divergent amino acid sequence. *Matrix*. 1991;11(4):235-41.
187. Debelle L, Tamburro AM. Elastin: molecular description and function. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31(2):261-72.
188. Ozsvar J, Yang C, Cain SA, Baldock C, Tarakanova A, Weiss AS. Tropoelastin and Elastin Assembly. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:643110.
189. Eyre DR, Paz MA, Gallop PM. Cross-linking in collagen and elastin. *Annu Rev Biochem*. 1984;53:717-48.
190. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibres. *J Cell Sci*. 2002;115(Pt 14):2817-28.
191. Antonicelli F, Bellon G, Debelle L, Hornebeck W. Elastin-elastases and inflamm-aging. *Curr Top Dev Biol*. 2007;79:99-155.

192. Sbardella D, Fasciglione GF, Gioia M, Ciaccio C, Tundo GR, Marini S, et al. Human matrix metalloproteinases: an ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes. *Mol Aspects Med.* 2012;33(2):119-208.
193. Rabinovich RA, Miller BE, Wrobel K, Ranjit K, Williams MC, Drost E, et al. Circulating desmosine levels do not predict emphysema progression but are associated with cardiovascular risk and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1365-73.
194. Luisetti M, Ma S, Iadarola P, Stone PJ, Viglio S, Casado B, et al. Desmosine as a biomarker of elastin degradation in COPD: current status and future directions. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1146-57.
195. Maurice P, Blaise S, Gayral S, Debelle L, Laffargue M, Hornebeck W, et al. Elastin fragmentation and atherosclerosis progression: the elastokine concept. *Trends Cardiovasc Med.* 2013;23(6):211-21.
196. Arribas SM, Hinek A, González MC. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacology & Therapeutics.* 2006;111(3):771-91.
197. Smith ER, Tomlinson LA, Ford ML, McMahon LP, Rajkumar C, Holt SG. Elastin degradation is associated with progressive aortic stiffening and all-cause mortality in predialysis chronic kidney disease. *Hypertension.* 2012;59(5):973-8.
198. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(4):361-7.
199. Cristescu Teodor R, Mihaltan FD. Eyelid laxity and sleep apnea syndrome: a review. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63(1):2-9.
200. Culbertson WW, Ostler HB. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981;92(4):568-75.
201. Wang P, Yu DJ, Feng G, Long ZH, Liu CJ, Li H, et al. Is Floppy Eyelid Syndrome More Prevalent in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients? *J Ophthalmol.* 2016;2016:6980281.
202. Schlötzer-Schrehardt U, Stojkovic M, Hofmann-Rummelt C, Cursiefen C, Kruse FE, Holbach LM. The Pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology.* 2005;112(4):694-704.
203. Netland PA, Sugrue SP, Albert DM, Shore JW. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology.* 1994;101(1):174-81.
204. Lindsey M, Wedin K, Brown MD, Keller C, Evans AJ, Smolen J, et al. Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase 9 in myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation.* 2001;103(17):2181-7.
205. Elsiddig EH, Gange WS, Borys E, Bouchard CS. Is Obstructive Sleep Apnea (OSA) Associated with Systemic Elastin Disease? *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2016;57(12):4595-.
206. To WS, Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4:21.
207. Lemańska-Perek A, Adamik B. Fibronectin and its soluble EDA-FN isoform as biomarkers for inflammation and sepsis. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(11):1561-7.
208. Pickford AR, Campbell ID. NMR studies of modular protein structures and their interactions. *Chem Rev.* 2004;104(8):3557-66.

209. Tressel T, McCarthy JB, Calaycay J, Lee TD, Legesse K, Shively JE, et al. Human plasma fibronectin. Demonstration of structural differences between the A- and B-chains in the III CS region. *Biochemical Journal*. 1991;274(3):731-8.
210. Mao Y, Schwarzbauer JE. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol*. 2005;24(6):389-99.
211. Chauhan AK, Kisucka J, Cozzi MR, Walsh MT, Moretti FA, Battiston M, et al. Prothrombotic effects of fibronectin isoforms containing the EDA domain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(2):296-301.
212. Zhang Y, Zhou X, Krepinsky JC, Wang C, Segbo J, Zheng F. Association study between fibronectin and coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(1):37-42.
213. Thyberg J, Blomgren K, Roy J, Tran PK, Hedin U. Phenotypic modulation of smooth muscle cells after arterial injury is associated with changes in the distribution of laminin and fibronectin. *J Histochem Cytochem*. 1997;45(6):837-46.
214. Sanderson RD, Børset M. Syndecan-1 in B lymphoid malignancies. *Ann Hematol*. 2002;81(3):125-35.
215. Carey DJ. Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem J*. 1997;327 (Pt 1)(Pt 1):1-16.
216. Bernfield M, Kokenyesi R, Kato M, Hinkes MT, Spring J, Gallo RL, et al. Biology of the syndecans: a family of transmembrane heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Cell Biol*. 1992;8:365-93.
217. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol*. 2012;31(1):3-16.
218. Diab L, Al Kattar S, Oueini N, Hawi J, Chrabieh A, Dosh L, et al. Syndecan-1: a key player in health and disease. *Immunogenetics*. 2024;77(1):9.
219. Jalkanen M, Rapraeger A, Saunders S, Bernfield M. Cell surface proteoglycan of mouse mammary epithelial cells is shed by cleavage of its matrix-binding ectodomain from its membrane-associated domain. *J Cell Biol*. 1987;105(6 Pt 2):3087-96.
220. Hayashida K, Bartlett AH, Chen Y, Park PW. Molecular and cellular mechanisms of ectodomain shedding. *Anat Rec (Hoboken)*. 2010;293(6):925-37.
221. Bollmann M, Pinno K, Ehnold LI, Märtens N, Märtson A, Pap T, et al. MMP-9 mediated Syndecan-4 shedding correlates with osteoarthritis severity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(2):280-9.
222. Manon-Jensen T, Itoh Y, Couchman JR. Proteoglycans in health and disease: the multiple roles of syndecan shedding. *The FEBS Journal*. 2010;277(19):3876-89.
223. Kliment CR, Englert JM, Gochuico BR, Yu G, Kaminski N, Rosas I, et al. Oxidative stress alters syndecan-1 distribution in lungs with pulmonary fibrosis. *J Biol Chem*. 2009;284(6):3537-45.
224. Guo S, Wu X, Lei T, Zhong R, Wang Y, Zhang L, et al. The Role and Therapeutic Value of Syndecan-1 in Cancer Metastasis and Drug Resistance. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:784983.
225. Oda K, Okada H, Suzuki A, Tomita H, Kobayashi R, Sumi K, et al. Factors Enhancing Serum Syndecan-1 Concentrations: A Large-Scale Comprehensive Medical Examination. *J Clin Med*. 2019;8(9).
226. Floer M, Clausen M, Meister T, Vollenberg R, Bettenworth D, Tepasse PR. Soluble syndecan-1 as marker of intestinal inflammation: A preliminary study and

evaluation of a new panel of biomarkers for non-invasive prediction of active ulcerative colitis. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(7):655-60.

227. Reszegi A, Tátrai P, Regős E, Kovalszky I, Baghy K. Syndecan-1 in liver pathophysiology. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323(2):C289-c94.

228. Chen D, Adenekan B, Chen L, Vaughan ED, Gerald W, Feng Z, et al. Syndecan-1 expression in locally invasive and metastatic prostate cancer. *Urology*. 2004;63(2):402-7.

229. Barbareschi M, Maisonneuve P, Aldovini D, Cangini MG, Pecciarini L, Angelo Mauri F, et al. High syndecan-1 expression in breast carcinoma is related to an aggressive phenotype and to poorer prognosis. *Cancer*. 2003;98(3):474-83.

230. Wang JB, Zhang YJ, Guan J, Zhou L, Sheng Y, Zhang Y, et al. Enhanced syndecan-1 expression on neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2012;49(1):41-6.

231. Wang JB, Guan J, Shen J, Zhou L, Zhang YJ, Si YF, et al. Insulin increases shedding of syndecan-1 in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86(2):83-8.

232. Kim YH, Nijst P, Kiefer K, Tang WH. Endothelial Glycocalyx as Biomarker for Cardiovascular Diseases: Mechanistic and Clinical Implications. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(2):117-26.

233. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007;116(17):1896-906.

234. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95.

235. Mastino P, Rosati D, de Soccio G, Romeo M, Pentangelo D, Venarubea S, et al. Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Putative Pathways to Hearing System Impairment. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(7).

236. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):35-51.

237. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(5):469-84.

238. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.

239. Pau MC, Zinellu E, Fois SS, Piras B, Pintus G, Carru C, et al. Circulating Malondialdehyde Concentrations in Obstructive Sleep Apnea (OSA): A Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *Antioxidants [Internet]*. 2021; 10(7):[1053 p.].

240. Fadaei R, Safari-Faramani R, Hosseini H, Koushki M, Ahmadi R, Rostampour M, et al. Increased the circulating levels of malondialdehyde in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2021;25(4):1753-60.

241. Lu CH, Lin HC, Huang CC, Lin WC, Chen HL, Chang HW, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells and anti-oxidant capacity in obstructive sleep apnea after surgical treatment. *Clin Chim Acta*. 2015;448:1-7.

242. Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, Ohta S, Hirano T, Yoshino G, et al. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2006;28(2):378-85.

243. 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).
244. Koruk M, Taysi S, Savas MC, Yilmaz O, Akcay F, Karakok M. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34(1):57-62.
245. Jordan W, Cohrs S, Degner D, Meier A, Rodenbeck A, Mayer G, et al. Evaluation of oxidative stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Neural Transmission*. 2006;113(2):239-54.
246. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872-9.
247. Lei XG. In vivo antioxidant role of glutathione peroxidase: evidence from knockout mice. *Methods Enzymol*. 2002;347:213-25.
248. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*. 2004;134(3):489-92.
249. Singh TD, Patial K, Vijayan VK, Ravi K. Oxidative stress and obstructive sleep apnoea syndrome. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2009;51(4):217-24.
250. Wali SO, Bahammam AS, Massaeli H, Pierce GN, Iliskovic N, Singal PK, et al. Susceptibility of LDL to oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1998;21(3):290-6.
251. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisianis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2003;7(3):105-10.
252. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisianis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med*. 2003;4(3):225-8.
253. Mancuso M, Bonanni E, LoGerfo A, Orsucci D, Maestri M, Chico L, et al. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2012;13(6):632-6.
254. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
255. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959;82(1):70-7.
256. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990;186:421-31.
257. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95(2):351-8.
258. Kayhan S, Bülbül Y. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon ve Metabolik Komplikasyonlar. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2014;2(2):170-7.
259. Deng X, Gu W, Li Y, Liu M, Li Y, Gao X. Age-group-specific associations between the severity of obstructive sleep apnea and relevant risk factors in male and female patients. *PLoS One*. 2014;9(9):e107380.
260. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope*. 2008;118(2):339-47.
261. Eldaabousy S, Awad A, Hassan S, Nour M. Neck circumference as a predictor for the presence and the severity of obstructive sleep apnea in snoring patients. *IP Indian Journal of Immunology and Respiratory Medicine*. 2021;6:98-104.

262. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(5 Pt 1):1228-31.
263. Chen W, Zhang X, Parmar C, Wang Y, Yang W, Pan J, et al. The Prevalence and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Chinese Bariatric Surgery Candidates: A Single-Center Study. *J Metab Bariatr Surg.* 2021;10(1):14-22.
264. Jing T, Xu L, Sun S, Yu W, Zheng Y, Xu G, et al. CPAP modulation of sleep microstructure (N2-SSD and REM-AHI) as predictors of neurological recovery in ischemic stroke patients with moderate-to-severe OSA. *Frontiers in Neurology.* 2025;Volume 16 - 2025.
265. Basunia M, Fahmy SA, Schmidt F, Agu C, Bhattarai B, Oke V, et al. Relationship of symptoms with sleep-stage abnormalities in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(4):32170.
266. Hong S, Mills PJ, Loreda JS, Adler KA, Dimsdale JE. The association between interleukin-6, sleep, and demographic characteristics. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2005;19(2):165-72.
267. Garbarino S, Scoditti E, Lanteri P, Conte L, Magnavita N, Toraldo DM. Obstructive Sleep Apnea With or Without Excessive Daytime Sleepiness: Clinical and Experimental Data-Driven Phenotyping. *Front Neurol.* 2018;9:505.
268. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J.* 2019;40(14):1149-57.
269. Ji L, Liu Y, Liu P, Ji G, He J, Gan Y, et al. Serum periostin and TNF- α levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep and Breathing.* 2021;25(1):331-7.
270. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. Biomarkers to improve diagnosis and monitoring of obstructive sleep apnea syndrome: current status and future perspectives. *Pulm Med.* 2014;2014:930535.
271. Eswar S, Rajagopalan B, Ete K, Nageswara Rao Gattam S. Serum Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Levels in Obese and Overweight Adults: Correlations With Metabolic Syndrome and Inflammatory Markers. *Cureus.* 2024;16(7):e64619.
272. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Antoniadou M, Serasli E, Papoti S, et al. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators Inflamm.* 2010;2010:675320.
273. Miyamoto S, Kakutani Y, Morioka T, Yamazaki Y, Ochi A, Fukumoto S, et al. Association of Visceral Fat Accumulation with Endothelial Glycocalyx Degradation in People with and without Type 2 Diabetes: A Retrospective Cross-sectional Study. *J Atheroscler Thromb.* 2025;32(12):1558-70.
274. Tavalae S, Darroudi S, Shabani N, AzadAra A, Mottaghi-Moghaddam A, Rahmani MK, et al. Association Between Serum Syndecan 1 Levels and Metabolic Syndrome Parameters: A Comparative Cross-Sectional Study. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2025;8(6):e70108.
275. Erol M, Tenekecigil A, Ozel A, Bostan Gayret O, Yuce O, Yılmaz C. Elevated Serum Syndecan-1 Levels Are Associated with Obesity-Related Complications in Children. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2024;35(1):e148999.
276. Fernandes M, Spanetta M, Vetrugno G, Nuccetelli M, Placidi F, Castelli A, et al. The potential role of interleukin-6 in the association between inflammation and

- cognitive performance in obstructive sleep apnea. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2024;42:100875.
277. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, Cortese F, Boninfante B, Falcone VA, et al. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Molecules*. 2014;19(2):1651-62.
278. Tuleta I, Stöckigt F, Juergens UR, Pizarro C, Schrickel JW, Kristiansen G, et al. Intermittent Hypoxia Contributes to the Lung Damage by Increased Oxidative Stress, Inflammation, and Disbalance in Protease/Antiprotease System. *Lung*. 2016;194(6):1015-20.
279. Okutucu M, Sağır B, Şahin Ü, Arpa M, Yılmaz E, Uzun F, et al. Evaluation of dry eye syndrome in patients with obstructive sleep apnea syndrome based on serum hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 α), matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), and desmosine levels. *BMC Ophthalmol*. 2025;25(1):569.
280. Yılmaz O, Afsar B, Ortiz A, Kanbay M. The role of endothelial glycocalyx in health and disease. *Clinical Kidney Journal*. 2019;12(5):611-9.
281. Hornstrup BG, Rosenbaek JB, Hoffmann-Petersen N, Gjoerup PH, Wessels J, Lauridsen TG, et al. Nocturnal Blood Pressure Decrease in Hypertensive Patients and Normotensives: Association with Obstructive Sleep Apnoea and Renal Function. *Open Journal of Nephrology*. 2019;9:1-19.
282. Yücel A, Arbağ H, Yöndemli F, Yosunkaya S, Kayrak M, Kılınc İ. Evaluation of the relationship between polysomnography parameters, physical examination findings and oxidative stress parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Surgery and Medicine*. 2021;5(5):504-7.
283. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2435-9.
284. Mancuso M, Bonanni E, LoGerfo A, Orsucci D, Maestri M, Chico L, et al. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*. 2012;13(6):632-6.
285. Olea E, Agapito MT, Gallego-Martin T, Rocher A, Gomez-Niño A, Obeso A, et al. Intermittent hypoxia and diet-induced obesity: effects on oxidative status, sympathetic tone, plasma glucose and insulin levels, and arterial pressure. *J Appl Physiol (1985)*. 2014;117(7):706-19.
286. Yagihara F, Lucchesi LM, D'Almeida V, Mello MT, Tufik S, Bittencourt LR. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(6):565-72.
287. Mehel Metin K, Keskin Güler S, Özercan S, Yoldaş T. Obstruktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon Biyobelirteçleri ve Hastalık Şiddeti İle İlişkisi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2024;57(2):44-8.
288. von Känel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest*. 2003;124(5):1956-67.
289. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haerberli A, Gugger M. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2002;69(3):229-34.
290. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.

291. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D, et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2010;70(7):497-502.
292. Annakkaya AN, Çakıroğlu EB, Özmen Süner K, Toru Erbay Ü. Mean Platelet Volume (MPV) in Obstructive Sleep Apnea (OSA) and Effect of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Treatment on MPV in OSA. *Konuralp Medical Journal*. 2024;16(1):32-41.
293. Geovanini GR, Wang R, Weng J, Jenny NS, Shea S, Allison M, et al. Association between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Risk Factors: Variation by Age, Sex, and Race. *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):970-7.
294. Gülçin BŞ, Derya K. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Otonom Disfonksiyon ve Enflamasyon. *Türk Uyku Tıbbı Dergisi*. 2023;10(3):187-91.
295. Zoroddu S, Di Lorenzo B, Sotgia S, Paliogiannis P, Mangoni AA, Fois AG, et al. The relationship between haemoglobin concentrations and obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*. 2024;121:48-57.
296. Li N, Li HP, Wang P, Yan YR, Li SQ, Li QY. Nocturnal mean oxygen saturation is associated with secondary polycythemia in young adults with obstructive sleep apnea, especially in men. *Nature and Science of Sleep*. 2019;11:377-86.
297. Schmelzer CEH, Duca L. Elastic fibers: formation, function, and fate during aging and disease. *Febs j*. 2022;289(13):3704-30.
298. Lin CC, Wang YP, Chiu CH, Sun YK, Lin MW, Tzeng IS. Molecular signalling involved in upper airway remodelling is enhanced in patients with obstructive sleep apnoea. *J Laryngol Otol*. 2022;136(11):1096-104.
299. Bazoukis G, Bollepalli Sandeep C, Chung Cheuk T, Li X, Tse G, Bartley Bethany L, et al. Application of artificial intelligence in the diagnosis of sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 19(7):1337-63.



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050-1638
Konu : Etik Kurul

11.07.2025

Sayın Doç. Dr. Medeni ARPA

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz **“Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalığında İnflamasyon ve Oksidatif Stresin Bağ Dokusu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi”** isimli başvurunuz etik kurulunuz yönergesine göre 10.07.2025 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2025/315 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAK
Başkan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : f22e46807ad8

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>

Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Merkez-RIZE
Telefon No: (0 464) 223 61 26 Faks No: (0 464) 223 53 76
e-Posta: İnternet Adresi www.erdogan.edu.tr
Kep Adresi:

Büğü için: Ömer TERBİYİK
Sürekli İşçi (temizlik Personeli)
Telefon No:

