

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMULU
HASTALARDA SERUM PÜRİN KATABOLİK ENZİM
AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ZEHRA ATEŞ
1128203103**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET GÜREL**

Tez No:

2015-TEKİRDAĞ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasındaki rehberlik, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam Prof. Dr.Ahmet GÜREL'e; yardımlarından dolayı Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Feti TÜLÜBAŞ'a, Doç. Dr. Savaş GÜZEL'e, Doç. Dr. Murat AYDIN'a; hasta toplamamdaki katkılarından dolayı Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Recep ALP'e ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Levent CemMUTLU' ya; Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı' ndaki, yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Ahsen YILMAZ' a ve çalışmaya katılan tüm kişilere;

Ve hayatım boyunca bana her konuda maddi ve manevi destek olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ZEHRA ATEŞ

ÖZET

ATEŞ Z. Obstrüktif uyku apne sendromulu hastalarda serum pürin katabolik enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2015. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) üst havayollarının geçici tıkanıklığına bağlı olarak gelişen, apne hipopne atakları ile seyreden bir hastalıktır. Bu atakların neden olduğu geçici hipoksi intrasellüler bir çok farklı sinyal yolağının aktifleşmesine/inaktivasyonuna neden olmaktadır. Adenozin deaminaz (ADA) ve ksantin oksidaz (XO) pürin katabolik yolunun en önemli enzimleridir. XO süperoksit anyon radikalinin üretimine neden olukun ADA aktivitesi immun sistem durumunun değerlendirilmesinde kullanılan bir enzimdir. Ürik asit de bu metabolik yolun son ürünüdür. Bu çalışma OSAS'lı hastaların serum XO ve ADA aktiviteleri ile serum ÜA düzeyleri değerlendirilerek, bu parametrelerin OSAS ve hastalığın şiddeti ile olan ilişkisinin saptanması amacıyla planlandı. Çalışmaya 40 sağlıklı erişkin ve 120 OSAS hastası alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerin serum örneklerinde XO, ADA ve ÜA çalışıldı. Serum XO aktivitesi ve ÜA düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. ADA aktivitesinde ise azalma saptandı. Gruplar arası ikili karşılaştırmada şiddetli OSAS grubu XO aktivitesi hem kontrol hemde hafif ve orta OSAS grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı. Hafif ve orta OSAS grubu ile kontrol grubu serum XO aktiviteleri arasında fark saptanmadı. Şiddetli OSAS grubu ADA aktivitesi kontrol grubundan düşük saptanırken diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum ÜA düzeyi şiddetli OSAS grubunda kontrol ve hafif OSAS grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken, orta OSAS ÜA düzeyi ile anlamlı farklılık göstermedi. Sonuç olarak; OSAS'lı hastalarda önemli bir oksidan enzim olan XO aktivitesinde ve serum ÜA seviyesinde kontrol grubuna göre yükseklik, immunitenin değerlendirilmesinde önemli bir enzim olan ADA aktivitesinde ise düşüklük saptandı. Bu sonuçlar pürin katabolik enzim aktivitelerinin OSAS patogenezinin ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli olacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: OSAS, ksantin oksidaz, adenozin deaminaz, ürik asit

ABSTRACT

ATEŞ Z. Evaluation of serum purine catabolic enzyme activities in patients with obstructive sleep apnea syndrome, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry Postgraduate Thesis, Tekirdag, 2015. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a disease that develops due to temporary upper airway obstruction, causing apnea-hypopnea attacks. The transient hypoxia caused by these attacks induces the activation/inactivation of many different intracellular signal pathways. Adenosine deaminase (ADA) and xanthine oxidase (XO) are the most important enzymes of purine catabolic pathway. While XO causes production of superoxide anion radicals, ADA is an enzyme whose activity is used for the immune system status evaluation. Uric acid is the end-product of this metabolic pathway. This study aimed to evaluate the serum XO, ADA activities and serum UA levels of the patients with OSAS and to determine the relation of these parameters with OSAS and severity of the disease. 40 healthy adults and 120 OSAS patients were included in the study. XO, ADA and UA levels were examined in the serum samples of the volunteers. Serum XO activity and UA levels of the patient group were found higher compared to the control group. A decrease was detected in ADA activity. In intergroup paired comparison, XO activity of OSAS group was significantly higher than that of both control group and mild and moderate OSAS groups. No difference was found between the serum XO activities of the mild and moderate OSAS groups and the control group. While the ADA activity of the severe OSAS group was determined to be lower than that of the control group, no significant difference was found between the other groups. Serum UA level of the severe OSAS group was determined to be significantly higher compared to the control group and mild OSAS group whereas no significant difference was found with UA level of the moderate OSAS group. In conclusion, higher serum UA level and XO activity, and lower ADA activity which is an important enzyme in the evaluation of the immunity were determined in OSAS patients compared to the control group. These results suggests that purine catabolic enzyme activities will be important in evaluation of the OSAS pathogenesis and prognosis.

Key words: OSAS, xanthine oxidase, adenosine deaminase, uric acid

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	2
2.1.1.OSAS'ın Tanımı	2
2.1.2.OSAS'ın Tarihçe	2
2.1.3.Tanımlar	3
2.1.4.Fizyopatoloji	4
2.1.5. Tanı Yöntemleri	10
2.1.6. OSAS Tanısı	16
2.1.7. OSAS Tedavisi	17
2.2. Pürin Katabolizma Enzimleri	19
2.2.1. Adenozin deaminaz (ADA)	20
2.2.2. Ksantin oksidaz (XO)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Olgu Seçimi	23
3.2. XO Enziminin Aktivite Tayini	23
3.3. ADA Enziminin Aktivite Tayini	24
3.4. Ürik Asit Analizi	25
3.5. İstatistiksel Yöntemler	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34

KAYNAKLAR

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Adenozin deaminaz
AHI	Apne-hipopne indeksi
BMI	Beden kitle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
Dİ	Desatürasyon indeksi
EEG	Elektroensefalogram
EOG	Elektrookulogram
EKG	Elektrokardiyografi
eNO	Endotelial nitrik oksid
ICSD-2	Uyku bozuklukları uluslar arası sınıflandırma versiyonu 2
IU/mg	Uluslararası ünite/miligram
IL	İnterlökin
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
µL	Mikrolitre
mL	Mililitre
MOS	Minimal oksijen saturasyonu
ng	Nanogram
nM	Nanometre
NREM	Yavaş dalga uykusu
OSAS	Obstrüktif uyku apne sendromu
PSG	Polisomnografi
REM	Paradoksal uyku (Rapid eye movement)
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü- beta
TNF	Tümör nekroz faktör
ÜA	Ürik asit
ÜSY	Üst solunum yolu
XO	Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.2.1. Pürin Katabolizması Reaksiyonları

Şekil 2.2.2. Adenozin Demainazın Yapısının Şematik Gösterimi

Şekil 2.2.3. Ksantin Oksidaz'ın Kristallografik Yapısı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. ÜSY Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

Tablo 2.2. OSAS Semptomları

Tablo 2.3. Epworth Uykululuk Skalası

Tablo 2.4. Standart PSG Parametreleri

Tablo 2.5. AHİ'ye Göre OSAS Sınıflaması

Tablo 4.1. Çalışmaya Alınan Kontrol ve Hasta Gruplarının Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Tablo 4.2. Kontrol ve OSAS Grubuna Ait Serum ADA ve XO Aktiviteleri ile ÜA Düzeyleri

Tablo 4.3. Gruplara Ait Serum ADA ve XO Aktiviteleri İle ÜA Düzeyleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tarihi kaynaklardan uyku ile solunum arasındaki ilişkinin milattan öncesi dönemde de insanların ilgisini çektiği görülmektedir. (Barış 1993). Buna rağmen uykuda gözlenen solunum bozukluğunun tanımlanması, bir hastalık olarak değerlendirilmesi ve tedavi yoluna gidilmesi ondokuzuncu yüzyılda olmuştur. Özellikle ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısından sonra uykuda gözlenen solunum bozuklularının tanısında “altın standart” olarak kabul edilen polisomnografinin kullanılmaya başlaması bu alandaki gelişmeleri hızlandırmış ve özellikle uku apne sendromu (OSAS) tanısının net olarak ortaya konmasını sağlamıştır. (Andew 1997).

OSAS her yaş, cinsiyet ve ırkta gözlenen; etyolojisinde obezite, boyun çevresi kalınlığı, sigara gibi etkenlerin önemli rol oynadığı; horlama gibi sosyal etkileri olan; gündüz ve istem dışı uyuklama ile ekonomiyi olumsuz etkileyen ve trafik kazalarında artışa neden olan bir hastalıktır. (Acioğlu ve diğ. 2010, Catarino ve diğ. 2014, Gander ve diğ. 2010)

OSAS’da üst hava yollarını oluşturan yapıların yetersizliği sonucu gelişen apne-hipopne atakları solunum sistemi ile birlikte diğer sistemleride etkilemektedir. Geçici apne ataklarının neden olduğu doku oksijenizasyonundaki bozulma intrasellüler sinyal yollarında ve hücre metabolizmasında sapmalara neden olmaktadır. Hipoksinin neden olduğu oksijen yetersizliği sitokinlerin sentez ve sekresyonunu ve immun sistemi etkilemektedir. Ayrıca birçok hastalığın pataogenezinde önemli rol oynayan oksidan streside tetiklemektedir. (Ryan ve diğ. 2009b, Hatipoğlu ve Rubinstein 2003).

Adenozin deaminaz (ADA) ve ksantin oksidaz (XO) pürin katabolizmasının ve son ürün olan ürik asidin (ÜA) sentezini gerçekleştiren iki önemli enzimdir. ADA bütün hücrelerde bulunmakla birlikte en çok T hücrelerinde bulunur bu nedenle hücrel immunitenin değerlendirilmesinde kullanılır. XO organizmada serbest radikal üretimine neden olan önemli bir oksidan enzimdir. Aktivitesindeki artış oksidatif hasarın gelişmesine neden olur. (Tung ve diğ. 1976, Isaka ve diğ. 2015).

Bu çalışma, NKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Kliniği Uyku laboratuvarında PSG yapılan ve OSAS tanısı alan hastaların serum ADA ve XO aktiviteleri ile ÜA düzeyleri değerlendirilerek, bu parametrelerin OSAS ve hastalığın şiddeti ile olan ilişkisinin saptanması amacıyla planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

Uyku, organizmanın geçici olarak çevresiyle iletişimin kesildiği bir bilinçsizlik durumudur. Uyku ruhsal ve fiziksel dinlenmeyi sağlayarak sağlık üzerine olumlu etki oluşturmakla birlikte, bazen uykuda solunum bozuklukları gibi ortaya çıkan sorunlar insan sağlığı için tehdit oluşturmaktadır. (Özol 2008). Uykuda solunum bozuklukları içerisinde en sık görülen hastalık obstrüktif uyku apne sendromudur (OSAS).

2.1.1. OSAS'ın Tanımı

Uyku sırasında üst solunum yolunun (ÜSY) tekrarlayan, tam (apne) veya parsiyel (hipopne) tıkanıklığı epizodları ile seyreden ve kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur.

2.1.2. OSAS'ın Tarihçesi

OSAS ile ilgili gözlemler M.Ö 3. Yüzyıla kadar uzanmaktadır. Pontus Devletinde Büyük İskender döneminde yaşamış olan Dionizos'un çok şiddetli horladığı, oturduğu yerde uyuduğu ve iğne batırılmadan uyanmadığı, solunum durmalarının ise tıpkı boğulur gibi olduğu kaydedilmiştir. (Barış 1993, Fairbanks 1994). Obezite ve Hipersomni ilişkisi ise ilk kez Charles DİCKENS'in 1837 yılında yayımlanan The Posthumous Papers of the Pickwick Club romanındaki şişman Joe isimli karakterin taşıdığı özellikler ile saptanmıştır. 1919'da Osler, 1956'da Burwell "Joe" karakterinden esinlenerek Pickwick sendromunu tanımlamışlardır. (Peker 2000) Elektroensefalografinin 1959 yılında kullanılmaya başlaması ile Berger tarafından uyku ve uyanıklık arasında farklar olduğu ortaya konmuş ve uykunun da kompleks bir aktivite olduğu anlaşılmıştır. Elektrokulografinin kullanılmasıyla ise uyku halindeki bir insanın göz hareketlerindeki değişimler hızlı-yavaş olmak üzere tanımlanmış. Rüya görme gibi olayların farkına varılmıştır. (Aserinsky 1953).Pickwick sendromlu hastalarda uyku halinde solunum monitorizasyonu ile alakalı ilk çalışmalar 1965 yılında Gastout, Tassanari, Duran, Jung, Kuhlo tarafından yayınlanarak solunumun tekrarlanan epizotlarla azalması durumu "uyku apnesi" olarak isimlendirilmiştir. (Guilleminault 1976, Sadoul 1972) Türkiye'de uyku apnesi ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Barış tarafından yapılmıştır. (Barış 1973)

2.1.3. Tanımlar

Normal Uyku: Uyku, solunum gibi insan hayatının vazgeçilmez bir ögesidir ve istemli bir bilinçsizlik halidir. Organizmanın çevresiyle iletişiminin çeşitli uyarıcılarla geri döndürülebilir şekilde bir süreliğine kesilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. (Köktürk 2005, İtil 2008). İnsan yaşamının 1/3'ü uykuda geçer. Uykunun biyolojik ve psikolojik anlamda bir yenilenmeye hizmet ettiği günümüzde bilinmektedir. (Aydın 2003). Bununla birlikte uykunun organizma için yaşamsal olduğu bilinmesine rağmen görevleri tam olarak belirlenememiştir. Uyku Paradoksal ve yavaş dalga uykusu olmak üzere ikiye ayrılır.

Paradoksal Uyku (REM Uykusu): Göz hareketlerinin hızlı olduğu uyku tipine Paradoksal (rapid eye movement, REM) uyku denmektedir. (Akdoğan 2010) Paradoksal uyku normal insanların gece uykusunun %20-25 kadarını oluşturur. Beyin aktiftir. Rüyalar REM döneminde görülür ve ruhsal dinlenme bu bölümde sağlanır. REM 90-120 dakika aralıklarla 5-30 dakikalar halinde devam eden sikluslar olarak bir gece içinde 4-6 defa tekrar eder. REM tonik ve fazik olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Fazik kısımda; hızlı göz hareketleri, solunumda düzensizlik, kas seyirmeleri görülmekle birlikte sempatik sinir sistemi hakimdir. Tonik kısımda ise; vücut tam hareketsizdir. Fazikte olduğu gibi hızlı göz hareketleri yoktur ve parasempatik sinir sistemi daha hakimdir. REM döneminde dış veya iç uyaranlar sebebiyle kolaylıkla uyanılabilir.

Yavaş Dalga Uykusu (NREM Uykusu): Fiziksel dinlenmeyi sağlayan uykudur. Yavaş dalga uykusunda hızlı göz hareketleri olmaz ve üç evreden oluşur; NREM Evre 1 ve NREM Evre 2: Yüzeysel uyku olarakta isimlendirilirler. Gece uykusunun tamamının sırasıyla %2-5'ini ve %45-55'ini oluşturur. İşlevleri ise henüz bilinmemektedir.

NREM Evre 3: Derin uyku veya yavaş dalga uykusu şeklinde isimlendirilir. Gece uykusunun %20-25'ini oluşturur. Büyüme ve hücre onarımında rol oynar. Gece uykusunun ilk yarısında NREM, İkinci yarısında REM dönemi ağırlık kazanır. (Köktürk 1999a).

Apne: On saniye ve fazlası olacak şekilde hava akımının durmasıdır.

Hipopne: Ağız veya burundan giren hava akımında 10 saniye vya daha fazla süren zaman diliminde, % 50 oranında azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda en az %3 oranında düşmesi veya arousal'ların görülmesi durumudur. (Köktürk 1999a)

Arousal: Uyku sırasında uyanıklık durumuna veya daha hafif bir uyku haline ani geçişlere denmektedir.

RERA (Arousal ilişkili solunum çabası): Apne veya Hipopne olarak tanımlanamayan solunum çabasında en az 10 sn.lik artış ile belirginleşen ve uykunun hafiflemesi – uyanıklık durumuna ani geçiş halidir.

Obstrüktif Apne: Solunum çabası olmasına rağmen hava akımının olmamasıdır.

Santral Apne: Hem solunum çabasının hem de hava akımının olmaması durumudur.

Miks Apne: Başlangıçta hem solunum çabası hem de hava akımı yokken solunum çabasının başlaması durumudur.

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Bir gece alınan toplam uyku saati ile sırasında görülen apne ve hipopne sayısının oranıdır. AHI değerinin 5'ten büyük olması durumun uyku apne sendromu varlığını gösterir fakat klinik önemi olan değer 15 ve üstüdür.

Desatürasyon İndeksi (DI): Bir saat içindeki oksijen desatürasyon sayısıdır.

Minimal Oksijen Satürasyonu (MOS): Uyku süresince saptanan minimum oksijen saturasyonudur.

2.1.4 Fizyopatoloji

OSAS ÜSY obstrüksiyonu sonucunda oluşur. ÜSY'deki engellenme birden fazla bölgede oluşabilir. (Cartwright 1984 ve Shepard 1990) Kompleks bir fizyopatolojiye sahip olan OSAS'a katkıda bulunan etmenler OSAS hastalarında farklı gözlenmektedir. (Gaudette 2010 ve Kuna, 2008). OSAS'ın patogenezi bütünüyle anlaşılamamakla birlikte hastalarda hava akımını durduran temel anatomik özellikler bilinmektedir. (Schwab2011) ÜSY obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler Tablo 2.1.'de verilmiştir. (Cartwright1984, Kokturk 1998)

Tablo 2.1. ÜSY Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

Genel Faktörler	Cinsiyet Yaş Obezite Horlama İlaçlar Genetik
Anatomik Faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon
Mekanik Faktörler	Havayolu çapı ve şekli Supin pozisyonu Ust solunum yolu rezistansı Ust solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınc Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vasküler faktörler
Nöromusküler Faktörler	Ust solunum yolu dilator kasları Dilator kas/diyafragma ilişkisi Ust solunum yolu refleksleri
Santral Faktörler	Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum Arousal Sitokinler

2.1.4.1. Genel Faktörler

Cinsiyet: Cinsiyetin OSAS'a etkisinin saptanması açısından 80 ve 90'lı yıllardaki çalışmalarda çeşitli farklılıklar gözlenmektedir. Erken dönemde OSAS'ın cinsiyet dağılımında kadın/erkek oranının 1/7 – 1/10 arasında olduğu gözlenirken, sonraki dönemlerde kadınlarda da yüksek prevalans değerleri bulunmuştur. (Wiegand 1994)

OSAS risk faktörleri yaş faktörünün devreye girmesiyle değişiklik göstermektedir. Orta yaş bireylere bakıldığında cinsiyet faktörü eklenince erkeklerde OSAS 3-4 kat fazla görülmektedir, çocukluk çağında önemsiz, ileri yaşlarda ise az görülür. (Kokturk 1998) Ayrıca erkeklerde supraglotik ve farengial havayolu rezistansı kadınlara oranla fazla olduğundan erkeklerde ÜSY daralması daha kolay gerçekleşmekte ve OSAS gelişmektedir. Ancak bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Erkeklerde androjenik yağ dağılımının boyun bölgesini de içine alan santral tipte olması ve erkeklik hormonlarının tetikleyici, kadınlık hormonlarının koruyucu etkisinin olması bir sebep olarak gösterilmektedir. (Tüzün 2006)

Yaş: OSAS görülme sıklığı 40-65 yaşlarda en yüksek seviyededir. (Barış 1993) Oksiyen desatürasyonu ve AHİ seviyelerinin yaş ile orantılı arttığı görülmektedir. (Caleman 1999). Bunun sebebi tam olarak bilinmese de yaşlanmayla eşlik eden hastalıklarının üst solunum yolu engellenmesine eğilimi artırdığı ve yaşlanmanın vücuttaki yağ dağılımı, doku elastisitesi, akciğer, kardiyovasküler ve pulmoner fonksiyonlar, ventilasyon kontrolü üzerindeki etkisinin rol oynadığı rol oynadığı sanılmaktadır. (Kwan 1991 ve Caleman1999). 65 yaş sonrası ise azalma görülmektedir. (Barış 1993)

Obezite: OSAS için en belirgin risk faktörlerinden biri obezitedir. Obezite türleri içerisinde de santral obezite hem üst solunum yolu açıklığını daraltarak hem de abdominal yağ birikimi sonucu solunum paternini etkileyerek OSAS eğilimini artırmaktadır. (Köktürk ve diğ. 2000). Kilo artışı ile horlama ve gündüz yaşanan uyku hali arasında orantılı artış olduğunu epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir. (Lindberg, ve diğ. 1998). ABD’de yapılan bir çalışmada klinikte görülen obez hastaların %50-77’sinde OSAS saptandığı bildirilmiştir (Vgontzas ve diğ. 1994, Göçmen ve diğ. 2007). Hafif veya orta dereceli kilo verme durumu bile uyku apnesinde belirli bir düzelmeye sebep olmaktadır. (Smith ve diğ. 1985). Tüm obezlerde uyku apnesi görülmez ve OSAS hastalarının da 1/3’ünde obezlik görülmemektedir. (Göçmen ve diğ. 2007). Beden Kitle İndeks oranı >29 olanlarda OSAS riski 8-12 kat artmıştır. Santral obezitesi olanlar ve BKİ >40’ dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir. (Kwan ve diğ. 1991, Schwab ve diğ. 1998) Boyun ve farenks çevresinde adipoz dokunun artımıyla üst hava yolunu daralmaktadır. (Schwab ve diğ. 1995)

Horlama: Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle ÜSY'de yumuşak dokunun hava akımıyla titreşimi sonucu oluşan sestir. OSAS'ın en erken görülen semptomu horlamadır. (Ömür ve diğ. 2004, Fairbanks1984). Normal yetişkinlerin %45'i en azından aralıklarla, %25'i ise devamlı horlamaktadır. Kadınlarda horlama erkeklere göre daha az görülmektedir. Erkeklerde 30-35 yaş grubunda %20, kadınlarda %5 oranında horlama görülmektedir. 60 yaş grubunda ise erkeklerde %60, kadınlarda %40 oranında horlama görülmektedir. (Fairbanks ve diğ. 1994) Horlayan kişilerde hastalığın görülme oranı %3-5 arasındadır. (Young ve diğ. 1993) Zayıf kişilere göre obezlerin horlama oranı ise 1/3'tür. (Fairbanks ve diğ. 1994, Fairbanks, 1984). OSAS'lı hastaların belirtileri başlamadan yıllar öncesinden şiddetli horlama şikayetleri olduğu görülmektedir. (Polo ve diğ.1991) Bu hastaların ise %35inde OSAS tespit edilmektedir.(Fairbanks ve diğ. 1994)

İlaçlar: Kullanılan ilaçlar OSAS'lı hastanın uyku, uyanıklık programına tesir eder. Örnek olarak Teofilin ve Bronkodilatör ilaç grupları direk olarak hastayı etkiler. Diüretik grup ise idrara çıkmayı artırarak indirekt olarak etkiler. Hipnotik ve sedatif ajanlar ise uyku problemleri oluşmasına sebep olur ve zaten var olan OSAS'ı daha da ağırlaştırırlar. (Fry ve diğ. 1989). Sedatif ve hipnotik ilaçlar ÜSY'de kas aktivitesini azaltarak ve arousal eşiğini artırarak OSAS için risk oluştururlar. (Schmidt-Nowara ve diğ. 1990). Uyku ilaçları apnelerin süresini uzatabilmekte ve tekrar sayısını artırabilmektedir.

Genetik: Hasta akrabalarında OSAS bulgularına, toplum genelinden daha fazla rastlandığı görülmektedir. (Strohl ve diğ. 1978). OSAS'ın genetik bir bileşeninin olduğuna dair deliller bulunmaktadır. Obeziteye ailesel yatkınlık, uyku sırasında hava akımı kontrolü, ÜSY yumuşak doku hacmi gibi OSAS ile ilişkili faktör ortak genetik kökeni paylaşmaktadır. (Gaudette ve diğ. 2010). Ailesinde OSAS olanlarda hastalık riskinin 2-3 kat fazla olduğu bildirilmektedir. (Köktürk 1998)

2.1.4.2 Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar: ÜSY'nu daraltan tüm etmenler OSAS oluşumuna veya şiddet kazanmasına katkıda bulunan faktörler arasındadır. Bu faktörler arasında Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognat) sayılabilir. Bu patolojilerin tedavisi sonucu normale dönüş yaşanır.

Boyun Çapı: Kısa ve kalın boyunlu kişilerde daha sık OSAS görülmektedir ve belirleyici faktörlerdendir. Boyun çevresinin kadınlarda > 38 cm, erkeklerde > 43 cm olması OSAS için risk teşkil etmektedir. (Ceylan ve dig. 2007) ÜSY görüntülendiğinde, ÜSY'yi çevreleyen dokuların total yağ volumunun normale göre arttığı tespit edilmiştir. Bu OSAS patogenezinde yağ birikiminin önemini vurgulamaktadır. (Schwab 1998) OSAS'lı olgularda cilt kalınlığının OSAS olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. (İp ve dig. 2000) OSAS hastalarında lateral farengeal duvar ve lateral farengeal yastıkcıkları normalden fazla kalınlaşmıştır. Bu sebeple lateral daralma meydana gelmektedir. (Sarı 2008)

Baş ve Boyun Pozisyonu: Özellikle obezlerde boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır ve başın fleksiyonu ÜSY'nin kollapsa eğilimini artırır. Hyoin kemiğin pozisyon değiştirilmesiyle apne oluşumuna yatkınlık artar. (Schwab 1998, Douglas 1994)

Nazal Obstrüksiyon: Nazal obstrüksiyon OSAS'a katkıda bulunmaktadır. OSAS'lı hastalarda nazal obstrüksiyon varlığında hava akım rezistansında artış gözlenmektedir. Bu durumda solunumun devam etmesi için artmış inspiratuar güdü basınç ihtiyacı ortaya çıkar. (Gaudette 2010, Schwab 2011, Gharibeh 2010, Çiftçi 2008) Nazal rezistans artışı ağız solunumu tercih edilmesine neden olur ve pulmoner refleksi tetikler. Periferik pulmoner rezistans artar alveoler hipoventilasyon meydana gelir. (Douglas 1994).

2.1.4.3 Mekanik faktörler

Havayolu Çapı ve Şekli: OSAS'lı hastalarda farengeal havayolu çapı normal kişilere göre daha küçüktür ve farengeal havayolunun da en dar yeri retropalatal bölgedir. Retropalatal bölge OSAS'lı hastalarda görülen obstrüksiyonun esas yeri olarak bilinmektedir. OSAS hastalarında farengeal havayolu anteroposterior konfigürasyondadır. Normal kişilerde bu havayolu horizontal konfigürasyondadır. Havayolunun bu şekli ÜSY kas aktivitesini olumsuz etkiler ve kollabe olmasını kolaylaştırır. (Douglas ve dig. 1994, Scwab, 1998) OSAS hastalarında anteroposterior çapın daha geniş olmasının apne oluşmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Supin Pozisyonu: Normal ve OSAS'lı bireylerde yatar pozisyonunda ÜSY kesitinde azalma olur. Buna bir neden olarak yerçekimi etkisi gösterilebilir. (Fırat, 2005). Bazı

OSAS hastalarının şikayetlerinin supin pozisyonda arttığı anamnez ve polisomnografik olarak gözlemlenmiştir. (Köktürk 2002).

ÜSY Rezistansı: Normal bireylerde uykuya geçişte ÜSY rezistansı 2-3 kat artar. Bu durum ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalmaya ve nazal konjesyonun artışına bağlıdır. Yapılan değerlendirmelerde retropalatal ve retroglossal havayolunun en fazla daralan bölgeler olduğu saptanmıştır. (Douglas ve dig. 1994, Scwab 1998)

ÜSY Kompliansı: ÜSY’de nazal girişten epiglota kadar kemik destek dokusu bulunmamaktadır. Bu nedenle farengal kas tonüsü, havayolu mukoza ödemi, mukozal adeziv etki, vasküler konjesyon gibi sebeplerden kapanmaya meyleder.

İntraluminal Basınç: İspirasyonda havayolu lümen basıncı ekstraluminal basınçtan az olursa intraluminal negatif basınç artar ve ÜSY kapanmaya meyil eder.

Ekstraluminal Basınç: ÜSY’nu çevreleyen doku tarafından yapılan basınçtır. En önemli basınç kaynağı torasik pompa kaslarıdır. Ekstraluminal basınç intraluminal basıncı geçtiğinde obstrüksiyon gelişir.

Torasik Kaudal Traksiyon: ÜSY kalibrasyonundaki artış trakea ve ventrolateral servikal yapıların oluşturduğu kaudal traksiyon ile gerçekleşir. Bu basınç sayesinde ekstraluminal basıncın ÜSY’yi kollabe edici etkisi dengelenir.

Mukozal Adheziv Etkiler: Havayolu kapandığında mukozal yapılar birleşme eğilimi oluşmasını desteklerler. Mukozalara sülfaktan verilmesi ile bu durum önlenmektedir.

Vasküler Faktörler: Farengal yapılar vasküler değişikliklerden etkilenmektedir. Hipervolemi gibi santal venöz basıncın arttığı durumlarda ÜSY kapanmaya meyil ettiği ve apne aralık artışına sebep olduğu düşünülmektedir.

2.1.4.4. Nöromusküler faktörler

ÜSY Dilatör Kasları: ÜSY’de kemik bulunmaması sebebiyle 24 kasın dilatör aktivitesiyle açık kalır. Bu kasların en belirginini genioglossus kasıdır. Kaslarda anatomik bozukluk oluştuğunda veya görevlerini yeterince yapamamaları durumunda ÜSY kapanır.

Dilatör Kas / Diyafragma ilişkisi: Diyafragmanın ÜSY’yi kollabe edici etkisi vardır. Ancak dilatör kas aktivitesi diyafragmadan önce başladığından bu etki önlenir. Ancak uyku durumunda diyafragma kas aktivite etkisi sabit kalırken dilatör kas aktivitesi azalmaktadır.

ÜSY Refleksleri: OSAS hastalarında ÜSY refleksleri bozulmuştur. Bu refleksler kas aktivitesini artırma amacıyla çalışmaktadır.

2.1.4.5 Santral faktörler

Hipokapnik Apneik Eşik: Normal bireylerde uyku esnasında solunumun verdiği cevaplarda azalma olur. Organizma hipoksemi sonucu durumu düzeltmek için hiperventilasyon ile cevap vermektedir. Bunun sonucunda da hipokapni oluşumu gerçekleşir.

Periyodik Solunum: Uykuda meydana gelen hipoksemi ve hiperkapniye cevap olarak organizma hiperventilasyon yapar. Organizma bu şekilde kendini korumaktadır.

Arousal: Arousal gelişimi ile apne son bulduğundan organizma bu şekilde kendini korumaktadır.

Sitokinler: Sitokinlerin bazılarının OSAS oluşumuna katkıda bulunması ile ilgili araştırmalar devam etmektedir

2.1.5 Tanı Yöntemleri

Polisomnografi (PSG) OSAS tanısı koymada altın standart yöntemdir. OSAS'la uyumlu şikayetleri olan hastalar uyku bozuklukları kliniğinde değerlendirilir. Gerekli uyku ölçek ve formları dolduran hastada OSAS olduğu düşünülüyorsa kesin tanı konulabilmesi için PSG için uyku laboratuvarına gönderilir.

2.1.5.1 Klinik Tanı: OSAS varlığının belirlenmesinde klinik tanı oldukça önemlidir. Özellikle uyku laboratuvarı olanğı kısıtlı ülkelerde referans alınacak olguları belirlemede rolü büyüktür.

Semptomlar: OSAS majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gün boyu uykululuk halidir. OSAS semptomları Tablo 2.2'de görülmektedir. (Kırbaş 2002). OSAS hastalarında gündüz; Aşırı uyku hali, yorgunluk, hafıza fonksiyonlarında azalma, İş/okul performansında yetersizlik, konsantrasyonda azalma, baş ağrısıyla uyanma, entellektüel yetilerde kötüleşme, depresif semptomlar, gastroözefageal reflü semptomları görülmektedir. Gece ise; horlama, noktüri, tanıklı apne, enürezis, huzursuz uyku, noktürnal aritmiler, boğulma hissiyle uyanmak, terleme görülmektedir. (McNicholas 2005). Çocuk hastalarda; horlama/gürültülü solunum, kabus görme, tanıklı apne, uyurgezerlik, gündüz aşırı uyku hali, gelişme geriliği,

gece terlemesi, noktürnal enüresiz, başarısızlık, hiperaktivite ve agresif davranış gözlenir. (Köktürk 1999).

Tablo 2.2. OSAS Semptomları

Major Semptomlar	Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uykululuk hali
Kardiyopulmoner Semptomlar	Nokturnal aritmiler Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı
Noropsikiyatrik Semptomlar	Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bolunmuş uyku İnsomnia Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Dikkat azalması Karakter ve kişilik değişiklikleri Cevreye uyum gucluğu Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer Semptomlar	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal oksuruk Nokturi, noktürnal enürezis Libido azalması, impotans İşitme kaybı Gastroözefageal reflü

Horlama: OSAS'ta horlama tipik'tir. Hastalığa işaret olabilecek horlamayı basit horlamadan ayırt etmek için nitelik ve horlama sıklığı sorgulanır. OSAS hastalarında haftada 5 veya daha fazla görülmekte olup apneler sebebiyle de düzensizdir. (Köktürk 1999). OSAS hastalarının %70-95'inde horlama görülmektedir. (Schlosshan ve dig. 2004)

Tanıklı Apne: Hastalar uyurken oluşan apneleri farkedemediklerinden durumlarına tanıklık eden eş veya akrabaları hastanın hekim yardımı almasını sağlarlar. Apne epizotları 2 dakikaya kadar uzayabilir ama genelde 10-60 saniye arasında değişmektedir. (Köktürk 1999b).

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali: OSAS'lı hastaların apneler sebebiyle uykuları sürekli bölündüğünden ertesi gün aşırı uykuya ihtiyaç duyarlar. Gündüz aşırı uykululuk hali başka hastalıklarda da görülür ancak ağır OSAS'luların belirlenmesinde önemli bir semptomdur. Bir çalışmada gündüz aşırı uyku hali yaşayan erkeklerin %84, kadınların %60'ında OSAS görülmüştür. (Köktürk 1999b). Aşırı uykululuk halinin saptanması için çeşitli sorgu formları kullanılır. Bunların arasında en yaygın kullanılanı ise Epworth Uykululuk Skalasıdır. (Tablo 2.3) Bu yöntemde hastaların bazı durumlarda uykuya dalma halleri ile ilgili 8 soru sorulur ve 0-3 arası puanlama yapmaları istenir. 10 puan üstü patolojik veri olarak değerlendirilir. (Karasulu 2005).

Tablo 2.3. Epworth Uykululuk Skalası

DURUM	PUAN
Otururken ve okurken	
Tiyatro ve toplantı gibi yerlerde	
Sohbet esnasında	
Oğle yemeğinden sonra	
Televizyon izlerken	
Oğleden sonra istirahat halinde	
Bir saati aşmayan yolculukta	
Araba kullanırken kırmızı ışıkta	
0: Hic uyuklamam, 1: Bazen uyuklarım, 2: Genellikle uyuklarım, 3: Mutlaka uyuklarım	

Kardiyopulmoner Semptomlar: Bazı hastalar gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. Hastalar uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilmektedirler. Bu ağrıya sebep olarak ise apne esnasında güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde oluşturduğu distersiyona bağlı gelişebileceği bildirilmiştir. (Wiegand ve dig. 1994) Hastalar aynı zamanda uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal

aritmler OSAS'lılarda %50 civarında görülmektedir. Hastaların çoğunda saptanan aritmi apne epizodları sırasında bradikardi, sonrasında taşikardidir. Nadiren ciddi aritmi ve ani ölümler görülebilmektedir. (Köktürk 1998)

Nöropsikiyatrik Semptomlar: Hastalarda gelişen hiperkapni, hipoksemi, serebral kan akımının bozulması, uyku bölünmesi, kan basıncının yükselmesi, anormal motor aktivite ve yetersiz uyku yorgunluk hissine ve baş ağrısına neden olmaktadır. Uyandıklarında frıntal veya diffüz baş ağrısı şikayetinde bulunurlar ancak günün ilerleyen saatlerinde şilayetler azalır. Hastalar gece boyunca uykuları bölündüğünden hiç uyumamış gibi hissedebilirler veya gece uyandıktan sonra tekrar uykuya dalamamaktan (insomnia) şikayet edebilirler. Bu ve benzer sebeplerden hastalarda bilişsel bozukluklar meydana gelebilir bunun sonucunda da hastaların günlük yaşantısı aksamaya başlar, sosyal hayatlarına uyum göstermekte zorlanmaya başlayan hastalar anksiyete ve depresyona girebilmektedirler. (Köktürk 1999)

2.1.5.2. Fizik Muayene: OSAS hastalığına tanı koyduracak belirgin bir fiziki muayene bulgusu bulunmamaktadır. Ancak hem tanı hem de tedavi aşamasında multidisipliner yaklaşılarak kulak-burun-boğaz, endokrinoloji, göğüs hastalıkları, kardiyoloji, nöroloji, psikiyatri, diş hekimliği uzmanlarından oluşan ekiple olguların değerlendirilmesi gerekmektedir. (Kokturk 1998). Tonsil ve adenoid büyümeleri, ağız solunumu, uyanıklıkta farkedilen burun tıkanıklığı, hiponazal konuşma ve adenoidal yüz gibi tonsil ve adenoidal büyümeleri ile ilişkili bulgular olabilmektedir. (Nixon ve diğ. 2005, Nixon ve dig. 2002) Hastanın fizik muayenesi ve öyküsü ileri tetkik ve tedavi yaklaşımlarını belirlemek açısından önemlidir. Ancak adenoid ve tonsil büyüklüğü ile OSAS varlığı arasında ilişki gösterilememiştir. (Fernbach 1983, Laurikainen 1987). OSAS hastalarının çoğu servikal doku artımıyla birlikte obez, kısa-kalın boyunlu kişilerdir. Hastaların %30-50'lik bir kısmı sistemik hipertansiyona sahiptir. (Wiegand ve dig. 1994). OSAS'lılarda ÜSY ile ilgili bulgular olabilir. Küçük bir mandibula OSAS'a sebep olabilir. Ülkemiz gibi çocukluk çağı ÜSY infeksiyonlarının sık yaşandığı ülkelerde maxillar hipoplazi OSAS'ın en önemli nedenlerindedir. Aynı zamanda dar üst çene de bir OSAS sebebi olabilmektedir.

2.1.5.3. Radyoloji: Radyolojik tanı yöntemleri kesin tanı yöntemi değildir. Ancak apne oluşmasına sebep olabilecek kemik, havayolu, yumuşak doku değişikliklerini

tespit ederek OSAS tanısı konmasına yardımcı olabilirler. PSG'ye yönlendirilecek olguların tespitine yardımcı olurlar. Radyolojik yöntemler cerrahi tedaviye karar verilen olgularda ameliyat tipinin belirlenmesi, tedavi yöntemi yeterlilik değerlendirilmesi, OSAS patogenezini açıklamaya yönelik bilimsel çalışmalarda, postop başarı şansının tahmin edilmesi gibi alanlarda kullanılabilir. (Schwab ve dig. 1993). Sefalometri, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans (MR) solunum yolu görüntülenmesinde kullanılan yöntemlerdir.

Sefalometri, boyun ve baş bölgesinin standart lateral lateral grafisi üzerinde tanımlanmış bazı noktalar arasındaki mesafeyi ölçerek yapılan bir incelemedir. Sefalometrinin genel kullanım alanı ortodontide üst-alt çenedeki morfolojik sorunların saptanmasıdır. Obez olmayan gençlerde üst-alt çenedeki anormalliklerin ortaya çıkarılmasında ve tedavisinin planlanmasında kullanılır. (Karasulu 2005).

Bilgisayarlı Tomografi, solunum yolunun nazofarenksten larenkse kadar tüm anatomik boyutunu gösterir. Retropalatal ve retroglossal bölgelerin değerlendirilmesinde yararlıdır. Ancak rutin olarak kullanılmamaktadır. (Kokturk 1999)

Magnetik Rezonans, ÜSY'nin ve adipoz doku dahil tüm yumuşak dokuların yatar pozisyonda kesitsel alanlarını ve hacimlerini en mükemmel şekilde gösterir. Radyasyona maruz kalmadan uyanırken ve uykudayken uygulanabilir. Pahalıdır, uzun süreli çalışma gerektirir ve gürültülü çalışır. (Fleetham 1992,Scwab 1998, Horner ve dig. 1989)

Akustik Refleksiyon: ÜSY'ye gönderilen ses dalgalarının yansımasıyla ÜSY alanının hesaplanmasını sağlayan bir yöntemdir. ÜSY'nin dinamik görüntülenmesini sağlar. Ancak anatomik yapısı hakkında bilgi vermez. Basit ve ucuzdur. Bu sebeplerden hastaya birden çok defa uygulanabilir. (Sarı 2008)

2.1.5.4. Polisomnografi (PSG): OSAS ve diğer uyku bozukluklarının tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilir (Andrew 1997). PSG, Grek ve latin köklerden türemiş bir kelimedir. Grek dilinde çok anlamında gelen "*polus*" ve Latince uyku anlamına gelen "*somnus*" kelimelerinden türetilmiştir.

“Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar ve diğer fizyolojik parametrelerin, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi olarak tanımlanır.”

Polisomnografik incelemeye karar verilen hasta yeterli teknik donanımlı, ses yalıtımı iyi ve video monitorizasyonunun bulunduğu tek kişilik odalarda bir gece süreyle yatırılır.

PSG ile uyku evreleri ve birçok fizyolojik parametreler birlikte incelenebilir. PSG multiparametrik bir testtir. Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 2.4’ de verilmiştir. (Köktürk 1999b).

Tablo 2.4. Standart PSG Parametreleri

Elektroensefalogram (EEG)
Elektromyogram (EMG-submental)
Elektromyogram (EMG-tibialis)
Elektrookulogram (EOG)
Elektrokardiyografi (EKG)
Oral/nazal hava akımı
Torako-abdominal solunum hareketleri
Kan oksijen saturasyonu
Vücut pozisyonu

OSAS’da karakteristik PSG bulguları:

1. Yüzeysel uykuda (non-REM evre1, 2) artma, derin uyku (non-REM evre 3, 4) ve REM periyodunda azalma izlenir.
2. Sık tekrarlayan apneler (genellikle % 80’den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousaller görülür.
3. Klinik önemi olan olgularda AHI>20’dir.
4. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyon epizodları izlenir.
5. REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini arttırmaktadır.
6. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
7. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır,

aritmiler görülebilir.

8. Solunum sesi kaydı yapılması halinde sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz ve gürültülü horlama duyulur. (Köktürk ve Ulukavak 2002).

2.1.6. OSAS Tanısı

Ulukavak Çiftçi'nin (2012) belirttiğine göre 2005 yılında Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi'ne göre OSAS tanımı aşağıdaki şekilde yapılmıştır. Tanı için A+B+D veya C+D gereklidir.

A. En az 1'i:

- i. Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içi uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk
- ii. Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması
- iii. Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi

B. PSG:

- i. skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 5 /sa
- ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi) veya

C. PSG:

- i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 15 /sa
- ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi)

D. Başka bir açıklayıcı neden (uyku bozukluğu, sistemik veya nörolojik hastalık ilaç veya madde kullanımı) yok.

OSAS'ın Polisomnografik Sınıflaması: Bir gecelik polisomnografik inceleme sonunda hesaplanan AHİ'ye göre derecelendirilme yapılır. AHİ'si 5'n üstü olan olgular OSAS olarak kabul edilir. Fakat klinik olarak önemi olan olgular AHİ değeri 20'ye eşit yada büyük olanlardır. Bu olgularda mortalite oranının AHİ<20 olan olgulara oranla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu kriter dikkate alınarak yapılan sınıflama Tablo 2.5'de görülmektedir.

Tablo 2.5. AHI' ye Göre OSAS Sınıflaması

AHI	OSAS Derecesi
<5	Normal
5-15	Hafif
16-30	Orta
>30	Ağır

2.1.7 Tedavi: Uyku tıbbının en önemli hastalıklarından biri olan OSAS tedavisinde her geçen gün yeni gelişmeler olmaktadır. Ancak en spesifik ve etkin tedavi yöntemi sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisidir. Bununla birlikte farklı tedavi seçenekleri veya CPAP ile birlikte uygulanan değişik tedavi yöntemleri de bulunmaktadır.

2.1.7.1 Genel Önlemler: Bu grupta daha çok risk faktörlerine yönelik tedavi tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

Kilo Verme: Kiloda %10 artış AHI'de %30'luk bir artışa sebep olurken kilonun %10-15 azalması AHI'de %50'lik azalış neden olmaktadır. (Veasey 2010, Chang ve dig. 2010)

Yatış Pozisyonu: Supin pozisyonda apne sayısı ve süresinde artma gözlenmiştir. Hatta bazı hastalarda sadece supin pozisyonda apne/hipopne görülmektedir. Yatar pozisyona geçerken farenks anatomisi değişir ve kollapsa yatkın hale gelir. (DaBacker ve dig. 1995)

Alkol ve Sedatif Hipnotiklerden Sakınma: OSAS'ı şiddetlendiren faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelmektedir. Alkol doğrudan nazal ve farenks mukoza üzerinde vaskülarizasyon ve ödemi arttırarak solunum rezistansını artırır. (Fırat2005)

Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi: OSAS'a eşlik eden ve semptomların şiddetini artıran hastalıkların mutlaka tedavi edilmesi gerekmektedir.

Medikal Tedavi: Apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan, kayda değer yan etkileri olmayan bir ilaç mevcut değildir. Günümüzde kabul edilen yaygın görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır. (Köktürk ve dig. 2002)

2.1.7.2. Spesifik Tedavi

CPAP Tedavisi: CPAP, orta ve ağır OSAS hastalarında altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. (Grunstein R. Ve dig. 2000). CPAP cihazı ÜSY'ye pozitif basınç uygulayarak mekanik bir stent etkisi ile uyku sırasında açık tutulmasını

sağlamaktadır. CPAP tedavisi sırasında uygulanan PSG ile OSAS'lılarda uyku boyunca apne ve hipopnelerin, horlamanın yokolduğu, kalp atımlarının normale döndüğu, artan solunum çabasının düzeldiği, oksijen saturasyonunun normal düzeyde kaldığı kaydedilmiştir. (Köktürk 2002).

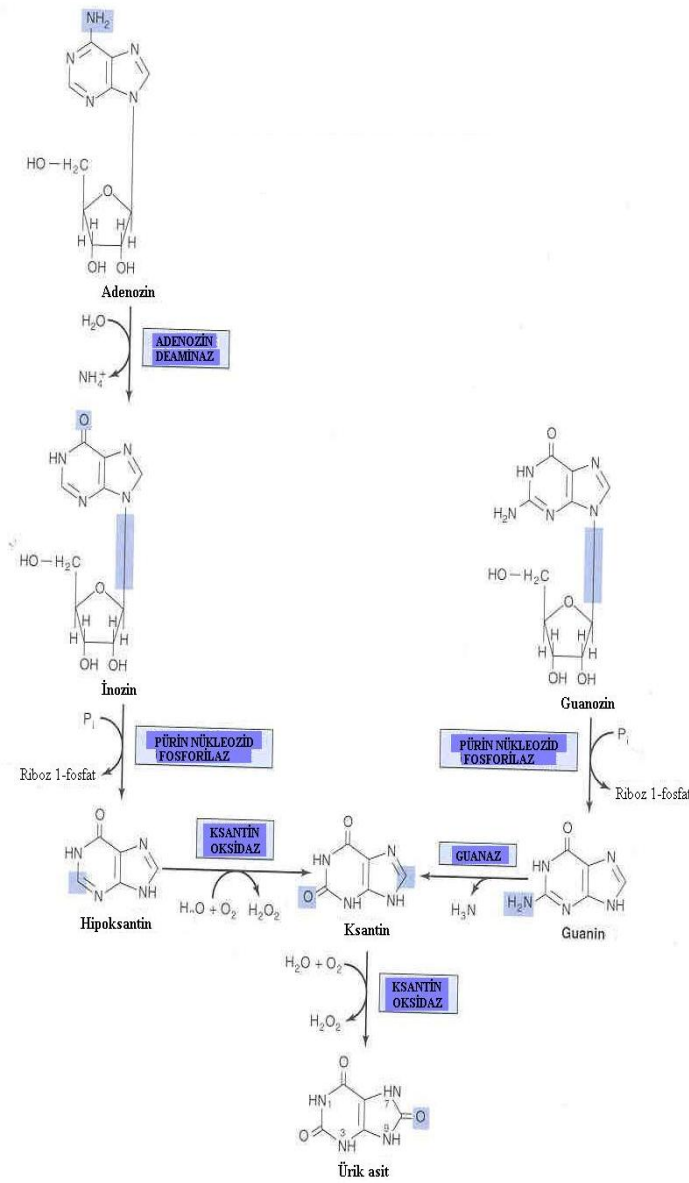
BİPAP (Bi-level positive airway pressure): Bifazik pozitif hava yolu basıncı ile solunum boyunca sabit basınç sağlama yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu yaşıyan veya başka bir sebeple CPAP'ı tolere edemeyen veya KOAH, restriktif akciğer hastalığı, obezite-hipoventilasyon sendromu gibi OSAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol acan bir patoloji varlığı durumunda BİPAP uygulanmaktadır. (İtil2005).

Ağız İçi Araç Tedavisi: Ağız içi aygıtlar gece dişlere takılır. Dil ve çene pozisyonunu değiştirerek ÜSY pasajının açık kalmasını sağlar. Hafif ve orta dereceli OSAS hastalarında veya CPAP tedavisi kullanmayan hastalarda alternatif bir tedavi yöntemidir. (Wiegand ve dig. 1994, Schmidt Nowara ve diğ. 1995)

Cerrahi Tedavi: CPAP, OSAS hastalarında kullanılan en etkin yöntemdir fakat obstrüksiyonun yeri tam olarak belirlendiğinde cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. İki burun deliğinde tıkanıklık, mikrognati, iri tonsiller, iri ve sarkık yumuşak damak gibi anatomik tıkanıklık sorunları görüldüğünde cerrahi ile düzeltilmelidir. Ancak hiçbir tedavi seçeneğine yanıt vermeyen durumlarda az sayıdaki olgularda ağır cerrahi kullanılmalıdır. (İtil 2005).

2. 2. Pürin Katabolizma Enzimleri

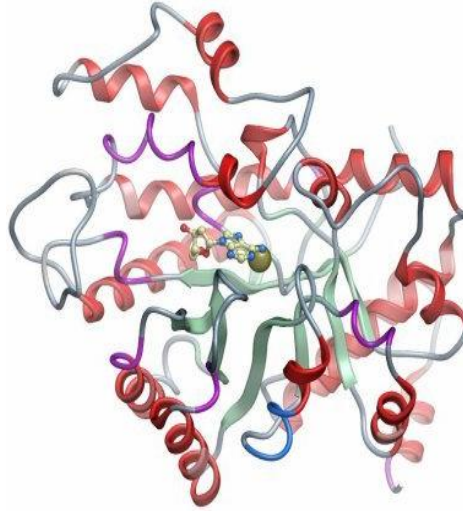
İnsanlarda, ana pürin nükleotidleri olan adenozin ve guanozin son ürün olarak ürik aside yıkılırlar, ürik asitde idrararla dışarı atılır. Adenozin, önce adenozin deaminaz (ADA) enzimi ile inozine aminsizleştirilir. Sonra hem inozin hemde guanozin pürin nükleozid fosforilaz enziminin katalizi ile riboz 1-fosfat yapılarını kaybederek pürin bazına serbestleştirir. Daha sonra, hipoksantin ve guanin, sırası ile, ksantin oksidaz ve guanaz tarafından katalizlenen tepkimeler ile ksantin oluşturur. Ksantin, daha sonra, ksantin oksidazla katalizlenen ikinci bir tepkimede ürik asite oksitlenir (Şekil 2.2.1).



Şekil 2.2.1. Pürin katabolizması reaksiyonları (Kurt 1999)

2.2.1. Adenosin Deaminaz (adenozin aminohidrolaz, EC 3.5.4.4)

Adenozin deaminaz (ADA), immun sistemin gelişmesi için gerekli olan, 41,000 dalton ağırlığında bir polipeptittir. ADA insanda 20. kromozoma lokalizeterek bir gene sahiptir. (Hirschhorn 1975). Monomer yada dimer yapıda bulunur. Monomer yapı sekiz alfa heliks ve sekiz beta tabakadan oluşur. Alfa heliks yapılar daha çok periferde yer alırken beta tabakalar daha çok iç bölgede bulunmaktadır. Enzimin ortasında aktif bölgeyi içeren bir cep yer almaktadır. Kofaktör olarak görev alan çinko atomuda bu cepte bulunmaktadır. (Şekil 2.1). (Cooper ve diğ. 1997). Çinko atomu bu cepte His15, His17, His214, Asp295 amino asitleri ile ilişkilidir.



Şekil 2.2.2. Adenozin demainazın yapısının şematik gösterimi. Ortadaki yuvarlak çinko atomunu göstermekte (<http://www.thesgc.org/structures/3iar>)

ADA, pürin metabolizmasında adenozini inosine ve deoksiadenozini deoksiinozine dönüştüren hidrolaz grubu bir enzimdir. Enzim nötral pH'da optimum aktivite gösterir ve deoksidadenozine ilgisi adenozine göre daha fazladır. (Conway ve Cooke 1939). Enzim yaygın bir filogenetik dağılım gösterir. Amino asit dizisi bakteriden insana kadar bir çok canlı türünde yüksek oranda korunmuştur. (Cristalli ve diğ. 2001). ADA, insanda yaygın bir doku dağılımı göstermekte hemen hemen bütün hücrelerde bulunmaktadır. En yüksek aktivite timus dokusunda saptanmıştır. Bunu lenf dokusu, deri ve dalak izlemektedir. Serebral kortekste böbrek ve karaciğere göre daha yüksek aktivite gözlenmektedir. (Adams ve Harkness 1976). T

hücreleri B hücrelerine göre daha yüksek bir enzim aktivitesine sahiptir. Özellikle tonsil kaynaklı T lenfositlerde aktivite daha yüksektir. (Tung ve diğ. 1976).

İnsanda ADA'nın ADA₁, ADA_{1+CP} ve ADA₂ olarak adlandırılan üç farklı izoenzimi tanımlanmıştır. (Hirachhorn ve Ratech 1980). Bunlardan ADA₁ yaklaşık 35 kDa ağırlığında monomerik yapıda olup 20 numaralı kromozomda kodlanmıştır. ADA_{1+CP}'nin, iki ADA₁ molekülünün bir bağlayıcı protein (CP: Compounding Protein) ile birleşmesiyle oluşmaktadır. ADA₂'nin protein yapısı diğer izoenzimlerden farklı olup, kodlandığı kromozomda bilinmemektedir. (Hirachhorn ve Ratech 1980). Eritrositlerde sadece ADA₁ aktivitesi gözlenirken monositlerde ise sadece ADA₂ izoenzim aktivitesi saptanmıştır. En yüksek ADA₁ aktivitesi dalak, lenfosit ve monositlerde gözlenirken, en yüksek ADA_{1+CP} aktivitesi dalakta saptanmıştır. (Ungerer ve diğ. 1992). Normal serumda ADA₁ aktivitesi yoktur veya çok düşük düzeydedir. Serumda bulunan dominant izoenzim ADA₂'dir. (Ungerer ve diğ. 1992).

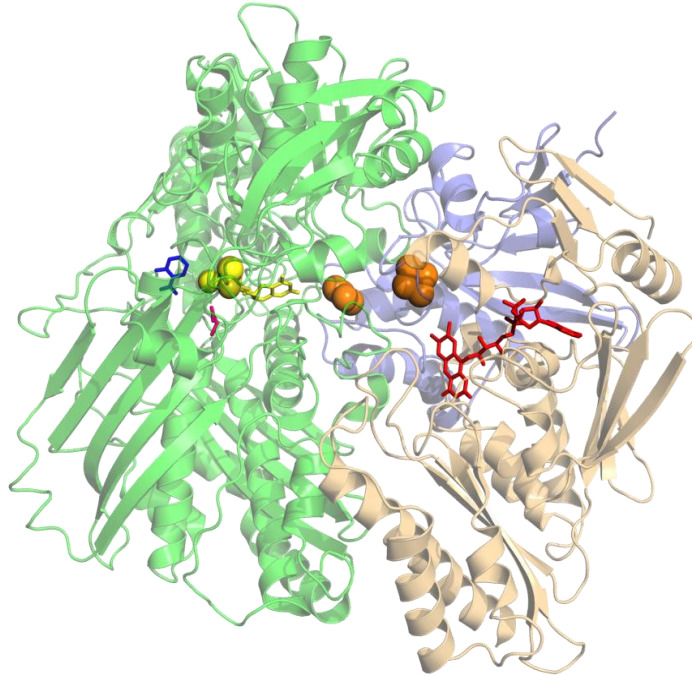
ADA aktivitesi başta kombine immun yetmezlik sendromu olmak üzere AIDS (Salvatore ve diğ. 1987), tuberkülaz (Ungerer ve diğ. 1989), tümörlerde (Trotta ve diğ. 1982, Namiot ve diğ. 1994, Koizumi ve diğ. 1985, Mahajan ve diğ. 2013), bakteriyel menenjit (Chala ve diğ. 1991), psöriasisde (Koizumi ve diğ. 1983), romatoid artrit (Yuksel ve Akoglu 1988), değişik karaciğer hastalıklarında (Kobayashi ve diğ. 1993), multibil skleroz (Kopff ve diğ. 1993) gibi birçok hastalıktan etkilenmektedir. Tüberküloz tanı ve takibinde aktivite değişikliklikleri faydalı bir parametre olarak kullanılmaktadır. (Segura ve diğ. 1989).

2.2.2. Ksantin Oksidaz (XO)

Ksantin oksido redüktaz molibden içeren bir flavoenzimdir. Enzimin ksantin dehidrogenaz (KD, EC 1.1.1.204) ve ksantin oksidaz (XO, EC 1.1.3.22) olmak üzere iki farklı formu bulunur. Her iki formu oksijeni indirger, dehidrogenaz formu ise ayrıca NAD'i indirger. Her iki formda aynı gen tarafından kodlanır. (McManaman ve Bain 2002). XD olarak sentezlenen enzimin sülfidril gruplarının oksidasyonu veya proteolizi XO formu oluşur. (Harrison 2002). XO yapısındaki faktör olarak iki molibden atomu (melibdoprotein), sekiz demir atomu (2Fe-2S yapısında) ve iki adet FAD molekülü bulunur. Enzim 146 kDa ağırlığındadır ve 1330 aminoasit rezidüsü içerir (Enroth ve diğ. 2000). Enzim hipoksantin, ksantine, ksantininde ürik aside

oksidasyonunu kataliz eder. Bu reaksiyonlar sırasında oksidan ürünler olan hidrojen peroksit ve süperoksit anyon radikali oluşur (Şekil 2.2.1). XO ayrıca pterinler ve aldehidleride okside edebilir. Enzim tarafından kataliz edilen başka bir önemli reaksiyonda aerobik şartlarda nitrik oksitten peroksinitridin sentezidir. (Trujillo ve diğ. 1998).

İL-1beta ve INF-gama gibi inflamamtuar sitokinker enzim aktivitesinde artışa neden olur. INF-gama enzimin mRNA sentezini ve post-translasyonel aktivasyonunu artırır. (Page ve diğ. 1998).



Şekil 2.2.3. Ksantin oksidaz kristalografik yapısı. FAD kırmızı renkli bileşik, FeS-merkezleri portakal, molibden içeren kofaktör molibdoprotein sarı renkli ve salisilat mavi ile gösterilmiştir. (http://en.wikipedia.org/wiki/Xanthine_oxidase).

XO başta serum olmak üzere birçok doku da bulunmaktadır. Oksidan bir enzim olduğu için patagenezinde oksidatif stresin etkili olduğu bir çok hastalıkta aktivitesinde artış gözlenmektedir. (Gurel ve diğ. 2007, Li ve diğ. 2013, Isaka ve diğ. 2015, Pérez ve diğ. 2015)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif ve kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmamız için Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan **27.04.2014** tarih ve **2014/15** sayı ile onay alınmıştır.

3.1. Olgu Seçimi: Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğine OSASsemptomları ile başvuran kişilere Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde uyku testi yapıldı. Yapılan uyku testi değerlendirme sonuçlarına göre OSAS'lı olan ve olmayan kişiler saptandı. Serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

PSG Değerlendirmesi: Çalışmaya alınan tüm olgular Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak polisomnografik inceleme yapıldı. OSAS tanısı ICSD-2 sınıflaması temel alınarak semptomlar ve uyku testi sonuçları birlikte değerlendirilerek konuldu (Pusalavidyasagar ve ark., 2006). Toplam apne ve hipopne epizodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile AHİ değeri hesaplandı. AHİ değerlerine göre 120 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 40 sağlıklı olgu belirlendi. Hasta olgular da kendi içerisinde 40'şar kişiden oluşan ve hafif, orta, ağır olarak adlandırılan 3 gruba ayrıldı. Bu grupların oluşmasında ICSD-2 sınıflaması temel alındı. Bu sınıflamaya göre: AHİ= ≤ 5 olanlar Normal, AHİ= 5- 15 olanlar hafif, AHİ=16-30 olanlar orta, AHİ ≥30 olanlar ağır OSAS olarak kabul edildi. (Pusalavidyasagar ve ark., 2006). Bu hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analizlerin yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı. Hasta ve sağlıklı gönüllü sayısına ulaşıncaya serum örnekleri çözüldü ve bunlarda ADA, XO ve ÜA çalışıldı.

3.2. XO Enziminin Aktivite Tayini

Deneyin prensibi: XO (EC 1.1.3.22) aktivitesi Prajda ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (Prajda, 1975). Bu metotta XO aktivitesi; numunede bulunduğu farzedilen XO'ın ortamdaki ksantinden ürik asit oluşturması esasına dayanır. Oluşan ürik asit miktarı, %100'lük TCA solüsyonunun eklenmesi ile sabitlenir. Spektrofotometrede 293 nm dalga boyunda absorbans değeri ölçülür. Böylece 30 dakika içerisinde üretilen ürik asit miktarı belirlenir ve aktivite IU/mg protein cinsinden ifade edilir.

XO

Ksantin \longrightarrow Ürik asit

Kullanılan reaktifler:

- **Fosfat tamponu:** 50 mM, pH 7.5, 0.5mM Na₂EDTA'lı hazırlandı.
- **4 mM Ksantin:** 6 mg ksantin alındı 10 ml'ye distile suyla tamamlandı.
- **TCA (%100, w/v):** 100 gr TCA alındı son hacim 100 mL'ye distile su ile tamamlandı.

Deneyin yapılışı:

	Kör	Numune
Fosfat Tamponu (mL)	2.8	2.8
Ksantin (µL)	50	50
Numune (µL)	-	50

37°C'de 30 dakika inkübasyonu biten tüplere hemen;

Numune (µL)	50	-
TCA (µL)	100	100

İlave edildi ve vortekslendi. Sonra 3500 devirde 30 dk soğutmalı santrifüjde santrüj edildi. Süpernatantlar 293 nm dalga boyunda okundu. Sonuçlar U/L olarak hesaplandı.

3.3. ADA (EC 3.5.3.3) Enziminin Aktivite Tayini

Numunelerdeki ADA aktivitesi Guisti (1974) tarafından tanımlanan yöntemle göre yapıldı. Kullanılan reaktifler ve deney aşamaları aşağıda verilmiştir.

Kullanılan reaktifler:

- Fosfat tamponu:** pH 6.5, 50 mM hazırlandı.
- **Adenozin solüsyonu (pH 6.5, 20 mM):** 0.560 gr Adenozin alındı 60 mL 50 mM pH 6.5 fosfat tamponunda çözüldü.
- Alkali hipoklorit solüsyonu:**11 mM NaOCl ve 125 mM NaOH çözeltilerden 100 ml hazırlandı.
- Fenol-nitroprussid solüsyonu:**106 mM fenol ve 0.17 mM Na-Nitroprussid çözeltilerinden 250 ml hazırlandı.
- Amonyum sülfat standartı:** 75 µM 10 ml hazırlandı.

Deneyin yapılışı: Deney aşağıdaki tabloda verildiği şekilde gerçekleştirildi.

	Standrt K�r� (mL)	Standart (mL)	Numunu K�r� (mL)	Numune (mL)
Fosfat tamponu	1.0	-	-	-
Adenozin solüsyonu	-	-	1.0	1.0
Amonyum sülfat standartı	-	1.0	-	-
Serum	-	-	-	0.05
Distile su	0.05	0.05	-	-
Karıştırıldı, parafilm ile kapatılıp, 37°C'de su banyosunda 60 dakika inkübe edildi. Sonra				
Fenol-nitroprussid solüsyonu	3.0	3.0	3.0	3.0
Serum	-	-	0.05	-
Alkali Hipoklorit solüsyonu	3.0	3.0	3.0	3.0

Pipetleme bittikten sonra her t p, diğerine geçmeden muhakkak karıştırıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Numune absorbanları 628 nm'de distile suya karşı okundu. Sonuçlar U/L olarak hesaplandı.

3.4.  A Analizi: Serum  A düzeyi enzimatik kolorometrik yöntemi ile çalışan ticari kit (Roche, Alman) kullanılarak Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında otoanalizör kullanılarak yapıldı.

3.5. İstatistiksel Yöntemler: Araştırmanın değerlendirilmesi aşamasında, PASW statistic 18 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Grup dağılımı normal olan testler için parametrik testler uygulandı. One Way Anova ve Tukey HSD testi ile gruplar arası karşılaştırılması yapıldı. Testlerin korelasyonu ise Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımının benzer olduğu gözlemlendi. (Tablo 4.1). OSAS hasta grubunun yaklaşık %25'i kadın, %75'i erkeklerden oluşuyordu. Kontrol grubu içinde benzer oran saptandı. Tüm grubun yaş ortalaması $49,8 \pm 8,9$ yıl olarak saptanırken, erkeklerin yaş ortalaması $49,5 \pm 9,0$ yıl, kadınların yaş ortalaması $52,1 \pm 9,4$ yıl olarak saptandı.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımı.

Grup	Toplam n	Cinsiyet		Yaş (yıl)		
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	Kadın ort \pm ss	Erkek ort \pm ss	Toplam ort \pm ss
Kontrol	40	8 (20)	32 (80)	46,0 \pm 5,9	47,8 \pm 8,1	47,5 \pm 7,7
Hafif	40	9 (23)	31 (77)	48,2 \pm 7,6	45,1 \pm 8,7	45,8 \pm 8,5
Orta	40	9 (23)	31 (77)	48,7 \pm 7,8	46,1 \pm 8,5	46,7 \pm 8,3
Şiddetli	40	8 (20)	32 (80)	48,6 \pm 5,2	45,7 \pm 7,0	46,3 \pm 6,7
Toplam	160	34 (21)	146 (79)	47,9 \pm 6,6	46,2 \pm 8,0	46,6 \pm 7,8

Ort: ortalama, ss: standart sapma

Hasta ve kontrol grubuna ait serum ADA, XO ve ÜA değerleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 4.2' de topluca verilmiştir. Buna göre serum ADA düzeyinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma ($p < 0.05$) saptanırken XO ve ÜA düzeylerinde ise anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 4.2).

Gruplararası karşılaştırmada şiddetli OSAS grubu ADA aktivitesi kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptanırken ($P < 0.05$) diğer OSAS grupları serum ADA aktiviteleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Serum XO aktivitesi şiddetli OSAS grubunda hem kontrol hemde diğer OSAS gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$, $P < 0.01$, $P < 0,01$ sırasıyla). Orta ve hafif OSAS grubu XO aktiviteleri kontrol grubu XO aktiitesinden yüksek olmakla birlikte bu yükseklikler anlamlı derecede değildi (Tablo 4.3).

Serum ÜA düzeyi şiddetli OSAS grubunda kontrol grubuna ve hafif OSAS göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$ herikisi için). Şiddetli OSAS grubu

serum ÜA düzeyi ile orta OSAS grubu serum ÜA düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı. Orta ve hafif OSAS grupları ÜA düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gibi bu gruplar ile kontrol grubu serum ÜA düzeyleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Kontrol ve OSAS grubuna ait serum ADA ve XO aktiviteleri ile ÜA düzeyleri

Grup	n	ADA (U/L)	XO (U/L)	ÜA (mg/dL)
Kontrol	40	170±62	0,208± 0,102	4,88±0,9
OSAS	120	144±57	0,303±0,170	5,43±1,1
p		0.015	0.001	0.006

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, ADA: Adenozin deminaz, XO:Ksantinn oksidaz, ÜA: Ürik asit, AD: Anlamlı değil

Tablo 4.3. Gruplara ait serum ADA ve XO aktiviteleri ile ÜA düzeyleri.

Grup	ADA (U/L)	XO (U/L)	ÜA (mg/dL)	AHI
Kontrol	170,3±62.45	0,208±0.101	4,875±0.91	1,83±1.44
Hafif OSAS	157,2±49,06	0,2529±0,14	4,9875±0,93	10,66±2,8
Orta OSAS	139,75±58.8	0,275±0.15	5,36±1.05	22.28±3.4
Şiddetli OSAS	135,8±60.68	0,3824±0.18	5,93±1.22	52,8±19.5
Grup Karşılaştırmaları p değerleri				
Kontrol - Hafif	AD	AD	AD	0.001
Kontrol - Orta	AD	AD	AD	0.000
Kontrol - Şiddetli	0.042	0.000	0.000	0.000
Hafif - Orta	AD	AD	AD	0.000
Hafif- Şiddetli	AD	0.001	0.000	0.000
Orta- Şiddetli	AD	0.008	0.072	0.000

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, ADA: Adenozin deminaz, XO:Ksantin oksidaz, ÜA: Ürik asit, AD: Anlamlı değil

5. TARTIŞMA

OSAS yutak bölgesindeki havayolu yapılarının fonksiyonel yetersizliğine bağlı gelişen organik temelli bir hastalık olarak kabul edilir. Organik yetersizlik özellikle uyku sırasında havayollarının tam veya kısmi kapanmasına ve kişinin oksijensiz kalmasına neden olur. Periferik dokuların oksijenizasyonunun bozulması hücre metabolizmasını ve hücre içi sinyal yollarını etkiler. Geçici hipoksinin tetiklediği mekanizmalar organ veya sistem düzeyinde birçok patolojik durumun ortaya çıkmasına neden olur. (Akkoyun ve diğ 2015, Molnar ve diğ 2007, Vitulano ve diğ. 2013, Kim ve diğ. 2009, Paschetta ve diğ. 2015, Tsaoussoglou ve diğ. 2014, Azuma ve diğ. 2015)

XO akciğer damar endoteli dahil tüm damar endotel hücrelerinde bulunan bir enzimdir. Normalde enzimin ksantin dehidrogenaz formu aktifken hipoksi durumunda enzim XO formuna dönüşmektedir. (Hille ve Nishino 1995). Bu çalışmada pürin katabolizmasının son basamağını katalizleyen XO'nun serum aktivitesinde OSAS hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış saptanmıştır. Ayrıca, hastalığın şiddeti ile birlikte enzim aktivitesinde artış gözlenmiştir. Literatürde (pubmed'de) OSAS'lı hastalarda XO aktivitesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yalnız bir çalışmada OSAS'lı hastalarda doku hipoksisinin bir kriteri olarak kabul edilen ve XO enziminin substratı olan ksantin/hipoksanin düzeyinde artış saptanmıştır. (Hira ve diğ. 2014). OSAS'lı hastalarda XO aktivitesindeki artışın mekanizması hipooksijenizasyon ve bunun temelinde gelişen intrasellüler olaylar olabilir. Nanduri ve diğ (2013) yaptıkları hücre kültürü çalışmasında intermitant hipoksinin XO aktivitesinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. OSAS'da gözlenen apne hipopne atakları deoksijenizasyon reoksijenizasyon epizotlarına neden olur. Buda bir anlamda iskemi reperfüzyon olaylarında gözlenen değişikliklere benzer tablonun ortaya çıkmasını tetikler. İskemi reperfüzyon olaylarında gözlenen XO aktivitesindeki artış bu çalışma sonuçları içinde geçerli kabul edilebilir. XO aktivite artışında diğer bir faktörde sitokinler olabilir. XO ile sitokinler arasında karşılıklı etkileşim gözlenmektedir. Fkanders ve diğ. (1997) yaptıkları hücre kültürü çalışmasında transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β)'nın XO mRNA sentezini inhibe ettiğini saptamışlardır. OSAS'lı hastalarda Treg ilişkili sitokinlerden TGF-beta düzeyinde sağlıklı kontrol grubuna

göre azalma olduğu saptanmıştır. (Ye ve diğ. 2012). Dolayısıyla XO üzerindeki inbisyonun kalkması enzim aktivitesinin artış göstermesinde önemli bir faktör olabilir.

XO'nun OSAS patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyon üzerinden önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. XO, oksidan bir enzimdir ve katalitik etkinliği sırasında moleküler oksijeni kullanmakta ve süperoksit anyon radikalinin veya hidrojen peroksidin sentezine neden olmaktadır. Bu iki bileşiğin oksidan kapasitesi yüksektir. Başta lipitler olmak üzere proteinler ve nükleik asitler gibi hücrenin yapısal elemanlarını okside eder. Okside olan bu biyomoleküller fonksiyonel ve fizyolojik özelliklerini kaybeder. Bu olay hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve patolojik süreçlerin gelişmesine neden olur. Nitekim yapılan çalışmalarda bu makromoleküllerin oksidasyonunun göstergesi olarak kullanılan; malondialdehit (Barreiro ve diğ. 2007, Vuralkan ve diğ. 2014, Dikmenoğlu ve diğ. 2006), lipit hidroperoksit (Baysal ve diğ. 2012), tiyobarbitürik asitle reaksiyon veren ürünler (Wysocka ve diğ. 2008, Hopps ve diğ. 2014, Tóthová ve diğ. 2014, Cofta ve diğ. 2008), pentan (Olopade ve diğ. 1997), 8-izoprostan (Villa ve diğ. 2014, Del Ben ve diğ. 2012), karbonil protein (Barreiro ve diğ. 2007, Hopps ve diğ. 2014), ileri protein oksidasyon ürünleri (Mancuso ve diğ. 2012, Tóthová ve diğ. 2014) ve mitokondri DNA hasarı (Lacedonia ve diğ. 2015) düzeylerinin, OSAS'lı hasta örneklerinde kontrol gruplarına göre yüksek saptandığı bildirilmiş ve XO kaynaklı reaktif bileşiklerin OSAS patogenezinde kritik rol oynadığı ileri sürülmüştür. (Wang ve diğ. 2010). OSAS patogenezinde önemli bir faktör de inflamasyondur. Bazı inflamatuvar sitokinlerin patogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle IL1-beta, IL-6 ve TNF alfa düzeylerinin OSAS'lı hasta gruplarında yüksek olduğu saptanmıştır (Ryan ve diğ. 2009, Svensson ve diğ. 2012, Nizam ve diğ. 2014, Steiropoulos ve diğ. 2010, Inanlı ve Enoz 2010). Diğer inflamatuvar sitokinlerden IL-10'nun sentezinde ve bunların sentezinden sorumlu gen bölgelerinde aktivite artışı olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, bu sitokinlerin mRNA düzeylerinde de artış olduğu gözlenmiştir. (Ye ve diğ. 2012, Sharma ve diğ. 2012). Akinnusi ve diğ. (2013) OSAS'lı hasta monosit yüzeylerinde TLR2 and TLR4 ifadesinin ve mRNA seviyelerinin yüksek olduğunu, bu yüksekliğin artmış proinflamatuvar sitokin salınımı ile paralellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Chuang ve diğ. (2014) OSAS'lı hasta monositlerinde

kimokin 2 mRNA ekspresyonunda ve monosit kemotaksi protein 1 düzeyinde artış olduğunu rapor etmişlerdir. Sitokinler ve serbest oksijen radikalleri gibi proinflamatuvar mediatörlerin üretimi ile birlikte iskelet kasına inflamatuvar hücre infiltrasyonunun önemli derecede kas güçsüzlüğüne neden olabileceği ileri sürülmektedir. (Reid ve diğ. 2002, Friberg 1999). Bu sonuçlar OSAS’da inflamatuvar sürecin aktif hale geldiğini göstermektedir. OSAS patogenezinde önemli rol alan bu IL1-beta, IL-6, IL-10 ve TNF alfa sitokinleri ile XO aktivitesi arasında sıkı bir ilişki gözlenmektedir. XO’nun bu sitokinlerin sentezi üzerine uyarıcı etki gösterdiği düşünülmektedir. (Deliliers ve Annaloro 2005). Kim ve diğ. (2014) yaptıkları çalışmada XO’nun makrofajlarda aktive olmuş T hücrelerin nükleer faktörleri üzerinden IL-6 sentezini aktive ederek inflamasyon gelişiminde rol oynadığını göstermişlerdir. Ayrıca XO’nun Nükleer faktör kappa B yolu üzerinden IL-6, TNF ve iNOS protein ifadesini artırdığı saptanmıştır. (Romagnoli ve diğ. 2010). Bu bulguların tam tersi çalışmalarda bulunmaktadır. Bazı araştırmacılarda bu sitokinlerin XO transkripsiyonunda artışa neden olduğunu saptamışlardır. (Pfeffer ve diğ. 1994, Hoidal ve diğ. 1997, Dupont ve diğ. 1992). OSAS’lı hastalarda saptanan XO aktivitesindeki artışın diğer enzim aktivitelerini de etkilediği ve komplikasyonların gelişiminden sorumlu intrasellüler yolları tetiklediği düşünülmektedir (Kane ve diğ. 2014, Maia ve diğ. 2015, Araneda ve Tuesta 2012). XO’nun intrasellüler yollarla ilişkisi nedeniyle hastalıkların tedavisinde kritik bir rol oynayacağı ileri sürülmektedir (Aboali ve diğ. 2014, Gurel ve diğ. 2005). XO aktivitesinin inhibe edildiği çalışmalarda özellikle inflamatuvar süreçte gerileme olduğu bu nedenle XO inhibitörlerinin hastalığın tedavisinde bir seçenek olarak düşünülmesi önerilmektedir.

OSAS’da etkilenen sistemlerden biriside immun sistemdir. OSAS’da immun sistemin aktive olduğu ileri sürülmektedir. Hücresel immun sistem elemanlarında T lenfositlerin aktive olduğu gösterilmiştir. OSAS’lı hastaların periferik kan örneklerinde Th17 hüce miktarının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu, Th17 oranının şiddetli OSAS hasta grubunda orta derecede hasta grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu tespit edilirken, aynı zamanda T17/Treg. oranında hasta grubunda anlamlı derecede artış olduğu rapor edilmiştir. (Ye ve diğ. 2012, Anderson ve diğ. 2014). OSAS’lı hastaların üst havayolları mukoza ve kas tabakalarına

inflamatuvar hücre infiltrasyonunda özellikle T hücre infiltrasyonunda artış olduğu, mukozada hem CD4 hemde CD8 artışı görülürken kasta CD4 artışının daha fazla olduğu saptanmıştır. (Petrof ve diğ. 1996). Bu infiltrasyonun çizgili kas hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretimini tetiklediği bu sitokinlerinde kas hücrelerine daha çok inflamatuvar hücre aktivasyonuna ve göçüne neden olduğu rapor edilmiştir. (Nagaraju ve diğ. 1998, Steensberg ve diğ. 2002). Bu çalışmada OSAS'lı hasta grubunda serum ADA aktivitesi düşük saptanmıştır. Bu sonuç ile yukarıda verilen bilgiler bir tezat oluşturmaktadır. OSAS'lı hastalarda T hücre aktivasyonunda artış olmasına rağmen ADA aktivitesindeki azalmanın muhtemel sebepleri i) enzim inhibisyonuna neden olan sitokinler, mediatörler gibi faktörler devreye girmiş olabilir yada özellikle XO kaynaklı oksidatif ortam enzim aktivitesini olumsuz yönde etkilemiş olabilir, ii) enzimin protein yapısında bozulma olabilir, iii) aktivite için gerekli olan kofaktör düzeyinde yetersizlik olabilir. OSAS'lı hastalarda ADA aktivitesinin düzenlenmesinde rol alan veya düzeyleri ADA tarafından etkilenen inflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokin düzeylerindeki değişiklikler (Alberti ve diğ. 2003, Li ve diğ 2008, Ryan ve diğ. 2009, Svensson ve diğ. 2012, Nizam ve diğ. 2014, Steiropoulos ve diğ. 2010, Inanlı ve Enoz 2010), diyet alışkanlıkları (Susana ve diğ. 2014) ADA aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmış olabilir. ADA kofaktör olarak çinko iyonuna gereksinim duyar. Dolayısıyla bu mineral metabolizması ile ilgili değişiklikler enzim aktivitesinde etkileyebilir. Cooper ve diğ. (1997) çinko bağlayıcı ajanların ADA aktivitesinde azalamaya neden olduğunu, serum çinko düzeyi ile ADA aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bottaria ve diğ. (2014) yaptıkları çalışmada çinko tedavisinin serum ADA aktivitesinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Niu ve diğ. (2010) F¹⁹ NMR tekniği ile yaptıkları çalışmada çinko kaybının ADA enzim yapısında değişikliğe neden olduğunu ve değişikliklerin aktivite kaybı ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ghneim ve diğ. (2003) yaşlı fibroblast kültürlerinde yaptıkları çalışmada kültürlerde gözlenen düşük ADA aktivitesinin düzelmesi için serum çinko konsantrasyonunun 4-5 katı çinkoya gereksinim olduğunu bildirmişlerdir. ADA aktivite için çinko atamu kofaktör olarak gerekli olduğundan bu element eksikliği enzim aktivitesinde azalmaya neden olabilir. Akyüz ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada OSAS'lı hastaların serum çinko düzeyinde sağlıklı kişilere göre azalma

saptadıklarını, çinko düzeyi ile AHİ ve desaturasyon indeksi arasında negatif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. ADA aktivitesinin düşüklüğü ile ilgili dolaylı bir göstergede enzimin substrat olarak kullandığı adenozin düzeyindeki yüksekliktir. OSAS'lı hastalarda adenozin düzeyindeki yükseklik (Saito ve diğ. 2002) enzim aktivitesinin düşüklüğünün bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve bizim sonucumuzu desteklemektedir. ADA aktivitesinde gözlenen düşüklüğün başka bir faktörü ADA polimorfizmi olabilir. ADA aktivitesinde düşüklüğe neden olan polimorfik yapıların prevalansı OSAS'lı hastalarda yüksek olabilir. OSAS'lı hastalarda bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. ADA aktivitesindeki azalmaya bağlı adenozin düzeyindeki yükseklik OSAS'ın nedeni (Reichert ve diğ. 2014) olabileceği gibi OSAS komplikasyonlarının da bir nedeni olarak düşünülebilir. (Dai ve diğ. 2011). Hatta OSAS'lı hastalarda gözlenen tolemer uzunluğundaki kısalma (Barceló ve diğ. 2010) ADA polimorfizminin bir sonucu olabilir. (Concetti ve diğ. 2015).

ÜA, pürin katabolizmasının son ürünüdür ve idrarla atılır. Hipoksi AMP yıkımına bağlı ÜA sentezinde, miktarında artışa neden olmaktadır. Bu çalışmada OSAS'lı hasta grubu serum ÜA düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu yükseklik XO aktivitesindeki artışla uyum göstermektedir. Literatürde bizim sonuçla uyum gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hirotsu ve diğ. (2013) yaptıkları çalışmada OSAS'lı hasta grubunda serum ÜA düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptadıklarını, ÜA düzeyi ile AHİ ve oksijen saturasyonu ve OSAS risk faktörleri olan kan basıncı, BMI, kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadıklarını bildirmiş ve ÜA'nın bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini ileri sürmüşlerdir. ÜA seviyesindeki artışın hipoksi/reoksijenizasyon sikluslarının bir sonucu olduğunu iddia etmişlerdir. Steiropoulos ve diğ. (2009) OSAS'lı hastalarda CPAP tedavisinden sonra ÜA seviyesinde düşme saptamışlardır. Araz ve diğ. (2014) OSAS'lı hasta serum ÜA düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptadıkları gibi ÜA düzeyleri ile sağ atrium duvar kalınlıkları ile pozitif korelasyon gösterdiğini, bu nedenle OSAS'lı hastalarda sağ kalp patolojilerinin erken tanısında kullanılabileceğini ileri sürmektedirler. Xiao ve diğ. (2000) OSAS'lı hasta grubunda idrar ürik asit/kreatinin oranını kontrol grubuna göre yüksek saptadıklarını ve CPAP tedavisi ile düşme gözlediklerini rapor

etmişlerdir. Benzer şekilde Hasday ve Grum (1987) OSAS'lı hastalarda gece idrar ÜA/kreatinin oranının sağlıklı bireylere göre yüksek saptamışlar ve tedavi ile oranda düşme gözlediklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılarda idrar ÜA/kreatinin oranındaki artışın uyku ile ilişkili hipoksiden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, OSAS'lı hastalarda ADA aktivitesinde azalma, XO aktivitesi ve ÜA düzeylerinde ise kontrol grubuna göre artış saptandı, hastalığın şiddetinin artmasına paralel olarak XO aktivitesinde artış gözlenmesi hem pürin katabolizması enzimlerinin hastalığın patogenezinde önemli bir faktör olduğunu, hemde XO inhibitörlerinin hastalığın tedavisinde bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. OSAS'lı hasta grubu serum XO aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
2. OSAS'lı hastalarda serum ÜA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek saptandı.
3. Şiddetli OSAS grubu serum XO aktivitesi ve ÜA düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
4. OSAS'lı hastalarda ADA aktivitesi kontrol grubuna göre düşük saptandı.
5. Şiddetli OSAS grubu ADA aktivitesi diğer gruplara göre en düşük düzeyde saptandı.
6. XO inhibitörleri OSAS tedavisinde bir seçenek olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- ABOOALİ M, LALL GS, COUGHLAN K, LALL HS, GİBBS BF, SUMBAYEV VV. 2014. Crucial involvement of xanthine oxidase in the intracellular signalling networks associated with human myeloid cell function. *Sci Rep.* 9;4:6307.
- ADAMS, A., HARKNESS, RA. 1976 Adenosine deaminase activity in thymus and other human tissues. *Clin Exp Immunol.* 26(3):647-9.
- ACICAN, T., GÜLBAY, BE. 2009. Uykuda Solunum Bozuklukları, Göğüs Hastalıkları, *Poyraz Tıbbi Yayıncılık*, Mart, Ankara: 439-446.
- ACIOĞLU, E., YİĞİT, O., VOLKAN SUNTER, A., TAŞKIN, U., BERÇİK İNAL, B., SAHİN, M. 2010. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 39(6):744-51.
- AKDOĞAN, B. 2010. Obstrüktif uyku apne sendromunda (OSAS) kalp hızı değişkenliği ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki ve OSAS'lı hastalarda kalp hız değişkenliğinin KVH riski açısından önemi. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara.
- AKKOYUN, D.C., AKYUZ, A., TULUBAS, F., ALTINTAS, N., ALPSOY, S., MUTLU, L.C., GUREL, A., ALP, R. 2015. The serum copeptin levels in obstructive sleep apnea patients with prehypertensive. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 19(9):1721-8.
- AKYUZ, A., KARSLI CEPPIOGLU S., YURDUN, T., PELİN, Z., AKYUZ, S. 2013. Serum Copper And Zinc Status In Obstructive Sleep Apnea Patients. *Turk J Pharm Sci* 10(3): 415-424
- ALBERTİ, A., SARCHIELLİ, P., GALLİNELLA, E., FLORİDİ, A., FLORİDİ, A., MAZZOTTA, G., GALLAI, V. 2003. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res.* 12(4):305-11.
- ASERİNSKY, E., KLEİTMAN, N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*; 118: 273-274
- ARANEDA, O.F., TUESTA, M. 2012. Lung oxidative damage by hypoxia. *Oxid Med Cell Longev.* 856918.
- ARAZ, Ö., YILMAZEL, UÇAR, E., DEĞİRMENCI, H., PULUR, D., ACEMOĞLU, H., BAYRAM, E., GÜNDOĞDU, F., AKGÜN, M. 2014. The correlation of ECHO findings of right cardiac pathologies with BNP, uric acid, and CRP in OSAS. *Turk J Med Sci.* 44(5):832-8.
- BARCELÓ, A., PIÉROLA, J., LÓPEZ-ESCRIBANO, H., DE LA PEÑA, M., SORIANO, J.B., ALONSO-FERNÁNDEZ, A., LADARÍA, A., AGUSTÍ, A. 2010. Telomere shortening in sleep apnea syndrome. *Respir Med.* 104(8):1225-9.
- BARIŞ, Yİ. 1993. Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ed: Barış Yİ. *Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını.* Ankara. 1-4.
- BARIŞ, Y. L., ARTVİNLİ, M., OZESMİ, M. 1973. Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airway obstruction in obese patient. *Bull Physiopathol Respir.* 9: 630-35
- BERRY, C. E. , HARE, J. M. 2004. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J. Physiol.* 555:589-606
- BOTTARİ, N.B., BALDISSERA, M.D., OLIVEİRA, C.B., DUARTE, T., DUARTE, M.M., LEAL, M.L., THOMÉ, G.R., ZANİNİ, D., SCHETİNGER, M.R., NUNES, M.A., DRESSLER, V.L., MONTEIRO, S.G., TONİN, A.A., DA SİLVA, A.S. 2014. Effect of zinc supplementation on E-ADA activity, seric zinc, and cytokines levels of Trypanosoma evansi infected Wistar rats. *Microb Pathog.* 74:15-9.
- BÜLBÜL, Y. 2008. Yeni Sınıflamada Uykuda Solunum Sorunları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, *Poyraz Tıbbi Yayıncılık.* 428-433. Ankara.
- CARTWRİGHT, R. D. 1984. Effects of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep.* 7:110.

- CATARINO, R., SPRATLEY, J., CATARINO, I., LUNET, N., PAÍS-CLEMENTE, M. 2014. Sleepiness and sleep-disordered breathing in truck drivers : risk analysis of road accidents. *Sleep Breath.* 18(1):59-68.
- CALEMAN, J. 1999. Oral and maxillofacial surgery for the management of OSAS. *Otolaryngeal Clin North Am.* 32: 235-41.
- CHALA, R. K., SETH, R. K., RAJ, B., SAINI, A. S. 1991. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid of patients with confirmed tuberculosis and bacterial meningitis. *Tubercles* 72:190-192.
- CHANG, C. L., MARSHALL, N. S., YEE, B. J., GRUNSTEIN, R. R. 2010. Weight-loss treatment for OSA: medical and surgical options. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea*, European Respiratory Society Monograph, vol 50, UK. 302-20.
- CRISTALLI, G., COSTANZI, S., LAMBERTUCCI, C., LUPIDI, G., VITTORI, S., VOLPINI, R., CAMAIONI, E. 2001. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Medicinal Research Reviews* 21 (2): 105-128.
- COFTA, S., WYSOCKA, E., PIORUNEK, T., RZYMKOWSKA, M., BATURA-GABRYEL, H., TORLINSKI, L. 2008. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 59 Suppl 6:183-90.
- CONCETTI, F., CARPI, F.M., NABISSI, M., PICCIOLINI, M., SANTONI, G., NAPOLIONI, V. 2015. The functional polymorphism rs73598374:G>A (p.Asp8Asn) of the ADA gene is associated with telomerase activity and leukocyte telomere length. *Eur J Hum Genet.* 23(2):267-70.
- CONWAY, E.J, COOKE, R. 1939. The deaminases of adenosine and adenylic acid in blood and tissues. *Biochem J* 33(4):479-492
- COOPER, B.F., SIDERAKI, V., WILSON, D.K., DOMINGUEZ, D.Y., CLARK, S.W., QUIOCHO, F.A., RUDOLPH, F.B. 1997. The role of divalent cations in structure and function of murine adenosine deaminase. *Protein Sci*6:1031-1037.
- COOPER, B., SIDERAKI, V., WILSON, D.K., DOMINGUEZ, D.Y., CLARK, S.W., QUIOCHO, FA, RUDOLPH, F.B. 1997. The role of divalent cations in structure and function of murine adenosine deaminase. *Protein Sci* 6(5):1031e7.
- DABACKER, W. A., VERBRAECKEN, J., WILLEMEN, M., WITTESAELE, W. 1995. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 87-91.
- DAI, Y., ZHANG, W., WEN, J., ZHANG, Y., KELLEMS, R.E., XIA, Y. 2011. A2B adenosine receptor-mediated induction of IL-6 promotes CKD. *J Am Soc Nephrol.* 22(5):890-901.
- DEL BEN, M., FABIANI, M., LOFFREDO, L., POLIMENI, L., CARNEVALE, R., BARATTA, F., BRUNORI, M., ALBANESE, F., AUGELLETTI, T., VIOLI, F., ANGELICO, F. 2012. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med.* 12:36.
- DELILERS, G.L., ANNALORO, C. 2005. Hyperuricemia and bone marrow transplantation. *Contrib Nephrol.* 147:105-14
- DIKMENOĞLU, N., CİFTÇİ, B., ILERİ, E., GÜVEN, S.F., SERİNGEÇ, N., AKSOY, Y., ERCİL, D. 2006. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 7(3):255-61.
- DOUGLAS, JN. 2002. Clinician's guide to sleep medicine.: 5-12. 73
- DOUGLAS, JN., POLO, O. 1994. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet:* 344(8923):653-655.

- DUPONT, G.P., HUECKSTEADT, T.P., MARSHALL, B.C., RYAN, U.S., MICHAEL, J.R., HOİDAL, J.R. 1992. Regulation of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activity and gene expression in cultured rat pulmonary endothelial cells. *J Clin Invest.* 89(1):197-202
- CEYLAN, E., ERCÜMENT, Ege. 2007. Obstrüktif uyku apnesi sendromu etyolojisi ve risk faktörleri: obezite ve diğer risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri. J Surg Med Sci.* 3:28-33.
- ENROTH, C., EGER, B. T., OKAMOTO, K., NİSHİNO, T., NİSHİNO, T., PAİ, E. F. 2000. Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: Structure based mechanism of conversion. *PNAS*, 97:10723-10728.
- FAİRBANKS NF. 1994. Snoring: An overview with historical perspectives. Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition. Ed: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, New York,; 1-16.
- FIRAT, H. 2005. Obstrüktif Uyku Sendromu Medikal Tedavisi. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar. Ankara.
- FLANDERS, K.C., BHANDİWAD, A.R., WİNOKUR, T.S. 1997. Transforming growth factor-beta block cytokine induction of catalase and xanthine oxidase mRNA levels in cultured rat cardiac cells. *J Mol Cell Cardiol.* 29(1):273-80.
- FLEETHAM, J. A. 1992. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med.* 13:399-416.
- FRY, J. M., DİPHİLLİPO, M. A., PRESSMAN, M. R. 1989. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleepapnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest.* 96:89-91.
- FERNBACH, S. K., BROUILLETTE, R. T., RİGGS, T. W., HUNT, C. E. 1983. Radiologic evaluation of adenoids and tonsils in children with obstructive sleep apnea: plain films and fluoroscopy. *Pediatr Radiol* 13:258-65.
- FAİRBANKS, D. 1984. Snoring: Surgical vs. nonsurgical management. *Laryngoscope.* 94: 1188-93
- GANDER, P., SCOTT, G., MİHAERE, K., SCOTT, H. 2010. Societal costs of obstructive sleep apnoea syndrome. *N Z Med J.* 123(1321):13-23.
- GHARİBEH, T., MEHRA, R. 2010. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep.* 2:233-55.
- GHNEİM, H.K., AL-SALEH, S.S., AL-SHAMMARY, F.J., KORDEE, Z.S. 2003. Changes in adenosine deaminase activity in ageing cultured human cells and the role of zinc. *Cell Biochem Funct.* 21(3):275-82.
- GIUSTİ G. 1974. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer MV, ed. Methods of enzymatic analysis, 2nd edn. Academic Press: New York, pp. 1092-1098.
- GUREL, A., ALTINYAZAR, H. C., UNALACAK, M., ARMUTCU, F., KOCA, R. 2007. Purine catabolic enzymes and nitric oxide in patients with recurrent aphthous ulceration. *Oral Dis.* 13(6):570-4.
- GÖÇMEN, H., KARADAĞ, M. 2007. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg med Sci.* 3: 7-10.
- GRUNSTEİN, R., SULLİVAN, C. 2000. Continuous positive airway pressure for sleep breathing disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Philadelphia: WB Saunders Company: Principles and Practice of Sleep Medicine. 894-912.
- GUILLEMINAULT, C., TİLKİAN, A., DEMENT, WC. 1976. The Sleep Apnea syndromes. *Ann Rev Med.* 27: 465-484.
- HASDAY, J.D., GRUM, C.M. 1987. Nocturnal increase of urinary uric acid:creatinine ratio. A biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. *Am Rev Respir Dis.* 135(3):534-8.
- HARRİSON, R. 2002. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where we are now? *Free Radic. Biol. Med.* 33: 774 – 797.

- HATİPOĞLU, U., RUBİNSTEİN, I. 2003. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration*. 70(6):665-71.
- HİLLE, R., NİSHİNO, T. 1995. Flavoprotein structure and mechanism. Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase. *FASEB. J*.9:995-1003.
- HİRACHHORN, R., RATECH, H. 1980. Isozymes of adenoine deaminase. *Isozymes Curr Top Biol Med Res*4:131-57. 3.
- HİRA, H.S., SAMAL, P., KAUR, A., KAPOOR, S. 2014. Plasma level of hypoxanthine/xanthine as markers of oxidative stress with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Saudi Med*. 34(4):308-13.
- HİROTSU, C., TUFİK, S., GUİNDALİNİ, C., MAZZOTTİ, D.R., BİTTENCOURT, L.R., ANDERSEN, M.L. 2013. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PLoS One*. 8(6):e66891.
- HIRSCHHORN, R. 1975. Conversion of human erythrocyte adenosine deaminase activity to different tissue specific isoenzymes. Evidence for a common catalytic unit. *J. Clin. Invest*. 55, 661
- HOİDAL, J.R., XU, P., HUECKSTEADT, T., SANDERS, K.A., PFEFFER, K. 1997. Transcriptional regulation of human xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase. *Biochem Soc Trans*. 25(3):796-9.
- HORNER, R. L., MOHİADDİN, R. H., LOWELL, D. G., SHEA, S. A., BURMAN, E. D., LONGMORE, D. B., GUZ, A. 1989. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J*.2:613- 622.
- IP, MS., LAM, KSL., HO, C., TSANG, KWT., LAM, W. 2000. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 118: 580-6.
- İTİL, O. 2008. Uyku Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11. Yıllık Kongre Kursları, Ankara *Poyraz Tıbbi Yayıncılık*. 423-427.
- İTİL O. 2005. CPAP (Continuous positive airway pressure) Tedavisi. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar. Ankara.
- İTİL O. 2002 Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar. Ankara.
- İNANCLİ HM, ENOZ M. 2010. Obstructive sleep apnea syndrome and upper airway inflammation. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2010 4(1):54-7.
- ISAKA, Y., TAKABATE, Y., TAKAHASHİ, A., SAİTOH, T., YOSHİMORİ, T. 2015. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. Mar 31. pii: gfv024
- KİM, N.H., CHOİ, S., HAN, E.J., HONG, B.K., CHOİ, S.Y., KWON, HM, HWANG SY, CHO CS, KİM WU. 2014 The xanthine oxidase-NFAT5 pathway regulates macrophage activation and TLR-induced inflammatory arthritis. *Eur J Immunol*. 44(9):2721-36.
- KOİZUMİ, H., LİZUKA, H., AOYAGİ, T., MİURA, Y. 1983. Adenosine deaminase in human epidermis from healthy and psoriatic subjects. *Arch Dermatol Res*. 275:310±314.
- KOİZUMİ, H., LİZUKA, H., AOYAGİ, T., MİURA, Y. 1985. Characterization of adenosine deaminase from normal human epidermis and squamous cell carcinoma in the skin. *J Invest Dermatol*.84:199-202.
- KOBAYASHİ, F., IKEDA, T., MARUMO, F., SATO, C. 1993. Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease. *Am J Gastroenterol*. 88(2):266-71.
- KÖKTÜRK O. 1999a. Uykunun izlenmesi (1). Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47(3): 372-80
- KOKTURK, O. 1999b. Uykunun izlenmesi. Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 47: 499-511.

- KOKTURK, O. 1999c. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*.47: 117-26
- KOKTURK, O., ULUKAVAK, ÇİFTÇİ, T. 2002. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 50(1): 119-24.
- KOKTURK, O. 1998. Uykuda solunum bozukluklarının klinik belirtileri. 1. Ulusal Uyku Bozuklukları Kursu, Ankara.
- KÖKTÜRK, O. 2005. Normal Uyku, Toraks Derneği Merkezi Kurslar http://www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php?pid=108 (erişim tarihi 13 Şubat 2010).
- KOKTURK, O., KOKTURK N. 1998. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks*. 46(3): 288- 300.
- KOKTURK, O. 1998. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks*. 46: 193-201.
- KOPFF, M., ZAKRZEWSKA, I., CZERMICKI, J., KLEM, J., STRZELCYK, M.. 1993. Red blood cell adenosine deaminase activity in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 214:97-101.
- KANE AD, HANSELL JA, HERRERA EA, ALLISON BJ, NIU Y, BRAIN KL, KAANDORP JJ, DERKS JB, GIUSSANI DA. 2014. Xanthine oxidase and the fetal cardiovascular defence to hypoxia in late gestation ovine pregnancy. *J Physiol*. 592(Pt 3):475-89.
- KARASULU, A.L. 2005. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne(OUAH) Sendromu Tanısı. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar, Ankara.
- KIRBAŞ, G. 2002. Uyku Apne Sendromu Klinik ve Tanı Yöntemleri. Uyku Bozuklukları. Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları. Ankara.
- KURT, İ. 1999. Pürin ve Pirimidin Nükleotidlerinin Metabolizması. Editörler: Robert K.Murray , Daryl K. Granner. Peter A.Mayes, Wictor W.Rodwell. *Harper's Biochemistry*. Harper'in Biyokimyası. Nobel Kitabevi. 25. Baskı. Sayfa 396
- KWAN, SYL., FLEETHAM, J.A., ENARSON, D. A., CHAN-YEUNG, M. 1991. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in aworking population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis*.143:A380.
- KALES, A., CALDWELL, A., CADIEUX, R. 1985. Vela-Bueno A, Ruch L, Mayers S. Severe obstructive sleep apnea-II: Associated psychopathology and psychosocialconsequences. *J Chron Dis*; 38: 427-434.
- LACEDONIA, D., CARPAGNANO, G.E., CRİSETTİ, E., COTUGNO, G., PALLADINO, G.P., PATRİCELLI, G., SABATO, R., FOSCHINO BARBARO, M.P. 2015. Mitochondrial DNA alteration in obstructive sleep apnea. *Respir Res*. 16(1):47.
- LAURİKAINEN, E., ERKİNJUNTTI, M., ALIHANKA, RİKALAINEN, H., SUONPÄÄ. 1987. Radiological parameters of the bony nasopharynx and the adenotonsillar size compared with sleep apneaepisodes in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 12(3):303-10.
- LİNDERBERG, E., TAUBE, A. A.1998. 10-year follow-up of snoring in men. *Chest*. 114: 1048-55.
- Lİ, H., HORKE, S., FÖRSTERMANN, U. 2013. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention. *Trends Pharmacol Sci*. 34(6):313-9.
- Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A. 2008. Are biomarker levels a good follow-up tool for evaluating obstructive sleep apnea syndrome treatments? *Respiration*. 76(3):317-23.
- MAIA LB, PEREIRA V, MIRA L, MOURA JJ. 2015. Nitrite reductase activity of rat and human xanthine oxidase, xanthinedehydrogenase, and aldehyde oxidase: evaluation of their contribution to NO formation in vivo. *Biochemistry*. 54(3):685-710.
- MCMANNAN, J. L., BAİN, D. L. 2002. Structural and conformational analysis of the oxidase to dehydrogenase conversion of xanthine oxidoreductase. *J. Biolog. Chem*.14: 21261–21268

- MCNÍCHOLAS, W. T. 2005. Sleep apnoe Syndrome. *Breathe* 2005; 1: 219-27.
- MAHAJAN M, TÍWARÍ N, SHARMA R, KAUR S, SÍNGH N. 2013. Oxidative stress and its relationship with adenosine deaminase activity in various stages of breast cancer. *Indian J Clin Biochem.* 28(1):51-4.
- MOLNAR, M.Z., SZENTKÍRALYÍ, A., LÍNDNER, A., CZÍRA, M.E., SZABO, A., MUCSÍ, I., NOVAK, M. 2007. High prevalence of patients with a high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation--association with declining renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 22(9):2686-92.
- NAMÍOT, Z., KEMONA, A., STAASIÉWÍC, J., MARCÍNKÍEWÍCZ, M., NAMÍOT, A., GORSKÍ, J. 1994. Adenosine deaminase activity in gastric cancer. *Cancer Lett.* 82:95±98.
- NANDURÍ, J., VADDÍ, D.R., KHAN, S.A., WANG, N., MAKERENKO, V., PRABHAKAR, N.R. 2013. Xanthine oxidase mediates hypoxia-inducible factor-2 α degradation by intermittent hypoxia. *PLoS One.* 4;8(10):e75838.
- NÍCHOLAS, S. A., BUBNOV, V. V., YASÍNSKA, I. M., SUMBAYEV, V. V. 2011. Involvement of xanthine oxidase and hypoxia-inducible factor 1 in Toll-like receptor 7/8- mediated activation of caspase 1 and interleukin-1beta. *Cell Mol. Life Sci.* 68:151-158.
- NÍU, W., SHU, Q., CHEN, Z., MATHEWS, S., DÍ CERA, E., FRIEDEN, C. 2010. The role of Zn²⁺ on the structure and stability of murine adenosine deaminase. *J Phys Chem B.* 114(49):16156-65.
- NÍXON, G. M., BROUÍLETTE, R. T. 2005. Sleep . 8: paediatric obstructivesleep apnoea. *Thorax.* 60:511-6.
- NÍXON, G. M., BROUÍLETTE, R. T. 2002. Diagnostic techniques for obstructivesleep apnoea: is polysomnography necessary? *Paediatr Respir Rev.* 3:18-24.
- NÍZAM N, BASOGLU OK, TASBAKAN MS, NALBANTSOY A, BUDUNELÍ N. 2014. Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. *J Periodontol.* 85(7):e251-8.
- OLSON, LG., KÍNG, MT., HENSLEY, MJ., SAUNDERS, NA. 1995. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J. Respir Crit Care Med.* 152 (2): 711-6
- OMUR, M., ELEZ, F., OZTURAN, D., DERMAN, S. 2004. Obstrúktif uyku apnesi sendromu ve horlama. *Nobel tıp kitapevi.* 143-8.
- ÖZOL, D., AKGEDİK, R. 2008. Obstrúktif Uyku Apne Sendromu. *Yeni Tıp Derg* 25:201-4.
- PAGE, S., POWELL, D., BENBOUBETRA, M., STEVENS, C. R., BLAKE, D. R., SELASE, F., WOLSTENHOLME, A. J., HARRÍSON, R. 1998. Xanthine oxidoreductase in human mammary epithelial cells: activation in response to inflammatory cytokines. *Biochimica et Biophysica Acta,* 2:191-202
- PASCHETTA, E., BELCÍ, P., ALÍSI, A., LÍCCARDO, D., CUTRERA, R., MUSSO, G., NOBÍLÍ, V. 2015. OSAS-related inflammatory mechanisms of liver injury in nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators Inflamm.* 2015:815721.
- PEKER, Y. 2000. Obstructive sleep apnea and cardiovascular morbidity. Goteberg University: Goteberg *Pulmonary Medicine.* 13-45.
- PFEFFER, K.D., HUECKSTEADT, T.P., HOÍDAL, J.R. 1994. Xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activity and gene expression in renal epithelial cells. Cytokine and steroid regulation. *J Immunol.* 153(4):1789-97.
- PÉREZ, S., PEREDA, J., SABATER, L., SASTRE, J. 2015. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biol.* 28;5:1-14.
- POLO, O., TAFTÍ, M., FRAG, j., PORKKA, K., DEJEAN, Y., BÍLLÍARD, M. 1991. Why don't all heavy snorers have obstructive sleep apnea? *Am Rev Respir Dis.* 143: 1288- 93.

- PRAJDA, N., WEBER, G. 1975. Malignant transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett.* 59: 245-249.
- REÍCHERT, C.F., MAIRE, M., GABEL, V., HOFSTETTER, M., VÍOLA, A.U., KOLODYAZHNIY, V., STROBEL, W., GOETZ, T., BACHMANN, V., LANDOLT, H.P., CAJOCHEN, C., SCHMÍDT, C. 2014. The circadian regulation of sleep: impact of a functional ADA-polymorphism and its association to working memory improvements. *PLoS One.* 9(12):e113734.
- ROMAGNOLÍ, M., GOMEZ-CABRERA, M.C., PERRELLÍ, M.G., BÍASÍ, F., PALLARDÓ, F.V., SASTRE, J., POLÍ, G., VÍÑA, J. 2010. Xanthine oxidase-induced oxidative stress causes activation of NF-kappaB and inflammation in the liver of type I diabetic rats. *Free Radic Biol Med.* 49(2):171-7.
- RYAN S, TAYLOR CT, MCNÍCHOLAS WT. 2009. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Postgrad Med J.* 85(1010):693-8.
- RYAN, S., TAYLOR, C.T., MCNÍCHOLAS, W.T. 2009b. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax.* 64(7):631-6.
- SADOUL, P., LUGERASÍ, E. 1972. Symposium on hypersomnia with periodic breathing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 8:967-1288.
- SALVATORE, D., CLAUDÍO, M. M., ANNA, P. M. 1987. Adenosine deaminase activity and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Chem.* 33:1675±1682.
- SARI, H. 2008. Obstruktif uyku apne sendromlu hastalarda vücut kitle indeksi ve boyun çevresi ölçümlerinin apne – hipopne indeksiyle korelasyonu. İstanbul. Sağlık bakanlığı göztepe eğitim ve araştırma hastanesi kulak burun boğaz kliniği
- SCHLOSSHAN, D., ELLIOTT, M. W. 2004. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax.* 59: 347 - 52.
- SCHMÍDT-NOWARA, W. W., COULTAS, D. B. 1990. Snoring in a Hispanic-American population. *Arch intern Med.* 150: 597 - 601.
- SCHÍDT NOWARA W. LOWE A., WİEGAND, L., CARWRİGHT, R., PEREZ GUERRA, F., MENN, S. 1995. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep.* 18:501-510.
- SCHWAB, R. J., REMMERS, J. E., KUNA, S. T. 2011 Chapter 101 – Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders :1153-71.
- SCHWAB, R. J., GOLDBERG, A.N., PACK, A. L. 1998. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw - Hill Book Company. 1617-37.
- SCHWAB, R. J., GUPTA, K. B., GEFTER, W. B., METZGER, L. J., HOFFMAN, E. A., PACK, A. I. 1995. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir CritCare Med.* 152:1673-89.
- SCHWAB, R. J., GEFTER, W. B., HOFFMAN, E. A., GUPTA, K. B., PACK, A. I. 1993. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis.* 148: 1385 - 400.
- SEGURA, R. M., PASCUAL, C., OCANA, Y.MARTÍNEZ – VÁZQUEZ, J.M., RÍBERA, E., RUIZ, I., PELEGRÍ, MD.1989. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem.* 22:141-148.
- SHEPARD, J. W., THAWLEY, S. E. 1990. Localisation of upper airway collapse during sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 141:1350-1355.

- SMÍTH, P., GOLD, A., MEYERS, D., HAPONÍK, E. 1985. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine*. 103: 850-5.
- STROHL, K. P., SAUNDERS, N. A., FELDMAN, N. T., HALLETT, M. 1978. Obstructive sleep apnea in family members. *N. Engl J med*. 229:969-973.
- STEİROPOULOS P, PAPANAS N, NENA E, ANTONİADOU M, SERASLİ E, PAPOTİ S, HATZİZİSİ O, KYRİAZİS G, TZOUVELEKİS A, MALTEZOS E, TSARA V, BOUROS D. 2010. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators Inflamm*. 2010:675320.
- SUSANA, F. M., PAULA, P., SLOBODIANÍK, N. 2014. Dietary modulation of thymic enzymes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 14(4):309-12.
- SVENSSON M, VENGE P, JANSON C, LİNDBERG E. 2012. Relationship between sleep-disordered breathing and markers of systemic inflammation in women from the general population. *J Sleep Res*. 21(2):147-54.
- TÓTHOVÁ, L., HODOSY, J., MUCSKA, I., CELEC, P. 2014. Salivary markers of oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 18(3):563-70.
- TROTTA, P. P., BALÍS, E. E. 1982. Characterization of adenosine deaminase from normal colon and colon tumors. Evidence for tumor-specific variant. *Biochemistry*. 17:270-277.
- TRUJİLLO, M., ALVAREZ, M. N., PELUFFO, G., FREEMAN, B. A., RADÌ, R. 1998. Xanthine Oxidase-mediated Decomposition of S-Nitrosothiols. *J Biol Chem*. 273(14): 7828–7834.
- TUNG, R., SİLBER, R., QUAGLIARA, F., CONKLYN, M., GOTTESMAN, J., HİRSCHHORN, R. 1976. Adenosine deaminase activity in chronic lymphocytic leukemia: relationship to B- and T-cell subpopulation. *J Clin Invest* 57:756- 761.
- TÜZÜN, B. 2006. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda hs-CRP ve Homosistein düzeyi. Süreyyapaşa göğüs kalp ve damar hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi. İstanbul.
- UNGERE, J. P., OOSTHUIZEN, H. M., BİSSBORT, S. H., VERMAAK, W. J. 1992. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem*. 38(7):1322-6.
- UNGERER, J. P. J., OOSTHUIZEN, H. M., RETİEF, J. H., BİSSBORT, S. H. 1994. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest*. 106:33±37.
- VEASEY, S. 2010. Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 131:236-44.
- VGONTZAS, A. N., TAN, T. L., BİXLER, E. O., MARTİN, L. F., SHUBERT, D., KALES, A. 1994. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 154:1705-11.
- VURALKAN, E., MUTLU, M., FİRAT, I.H., AKAYDİN, S., SAGİT, M., AKİN, I., MİSER, E., ARDİC, S. 2014. Changes in serum levels of MDA and MMP-9 after UPF in patients with OSAS. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 271(5):1329-34.
- VİTULANO, N., Dİ MARCO BERARDİNO, A., RE, A., RİCCİONİ, G., PERNA, F., MORMİLE, F., VALENTE, S., BELLOCCİ, F. 2013. Obstructive sleep apnea and heart disease: the biomarkers point of view. *Front Biosci (Schol Ed)*. 5:588-99.
- WANG, Y., ZHANG, S.X., GOZAL, D. 2010. Reactive oxygen species and the brain in sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 174(3):307-16.
- WİEGAND, L., ZWİLLİCH, C. W. 1994. Obstructive sleep apnea. *Disease a month*. 40: 199-252.
- WİLSON, D. K., RUDOLPH, F. B., QUİOCHO, F. A. 1991. Atomic structure of adenosine deaminase complexed with a transition-state analog: understanding catalysis and immunodeficiency mutations. *Science* 252 (5010): 1278–1284.
- XİAO, Y., YİN, K., ZHENG, P. 2000. [Significance of the changes of urinary uric acid, ANP, renin and aldosterone in sleep apnea syndrome patients]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 23(1):27-30.

- YASINSKA, I. M., GIBBS, B. F., LALL, G. S., SUMBAYEV, V. V. 2014. The HIF-1 transcription complex is essential for translational control of myeloid hematopoietic cell function by maintaining mTOR phosphorylation. *Cell. Mol. Life Sci.* 71:699-710
- YE, J., LIU, H., ZHANG, G., LI, P., WANG, Z., HUANG, S., YANG, Q., LI, Y. 2012. The treg/th17 imbalance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Mediators Inflamm.* 2012:815308.
- YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J., SKATRUD, J., WEBER, S., BADR, S. 1993. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N.England J. Med.* 328: 1230 – 1235
- YOUNG, T., PATLA, M., DEMPSEY, J., WEBER, S., BADR, S. 1993. Occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med.* 328: 1230-35.
- YUKSEL, H., AKOGLU, T. F. 1988. Serum and synovial fluid adenosine deaminase activity in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 47:492-495.