

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent Cem MUTLU

SERUM ANGIOTENSİN CONVERTİNG ENZİM (ACE)
DÜZEYİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ
SENDROMU (OUAS) AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Uğur TEKER

TEKİRDAĞ - 2023



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, deneyimleri ile mesleki açıdan her daim destek olan, tezimin her aşamasında yardım ve desteği sağlayan, başta tez danışmanım Prof. Dr. Levent Cem Mutlu'ya Deneyimleri, bilgi ve tecrübeleri ile desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli hocalarım Doç. Dr. Nejat Altıntaş'a ve Dr. Öğr. Üyesi Nevin Fazlıoğlu'na Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve sekreterlerimize ve her şartta benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ayçin Teker'e içtenlikle teşekkürlerimle...

Dr. Uğur TEKER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMU.....	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. Fizyopatoloji.....	5
2.1.3. Etiyoloji, Risk Faktörleri.....	7
2.1.4. Klinik semptomlar.....	11
2.1.5. Tanı.....	12
2.1.6. Ayırıcı Tanı	16
2.1.7. Tedavi.....	16
2.2. Anjiotensin Converting Enzim (ACE).....	20
2.2.1. Etki Mekanizması ve Fonksiyonları.....	20
2.2.2. Anjiotensin Converting Enzim (ACE) İle İlgili Hastalıklar.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Olgu Seçim	23
3.2. Gönüllü Hastaların Kriterleri	24
3.3. İstatistiksel Yöntemler	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇLAR.....	37
ÖZET	38
SUMMARY	40
KAYNAKLAR.....	42
EKLER	54

KISALTMALAR

AASM: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

ADH: Antidiüretik Hormon

AHI: Apne Hipopne İndeksi

AI: Arousal İndeksi

APAP: Automatic Positive Airway Pressure

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokerleri

ASV: Adaptive Servo Ventilation

AT-1R: Anjiotensin 2 Tip 1 Reseptör

AT-2R: Anjiotensin 2 Tip 2 Reseptör

AVAPS: Average Assured Pressure Support

BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

BiPAP-ST: Bilevel Positive Airway Pressure – Spontaneous Time Mode

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CPAP: Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı

CRP: C – Reactive Protein

DI: Desatürasyon İndeksi

DM: Diyabetes Mellitus

EEG: Elektroensefelografi

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromyolografi

EOG: Elektrookülogram

EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure

EUS: Epworth Uykululuk Skalası

GAUH: Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HT: Hipertansiyon

HTRA2a: Serotonin Reseptör 2a
ICSD: The International Classification of Sleep Disorders
IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure
İKU: İyi Klinik Uygulamaları
İLU: İyi Laboratuvar Uygulamaları
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY: Kalp Yetmezliği
MOS: Minimal Oksijen Satürasyonu
MR: Manyetik Rezonans
MSLT: Multiple Sleep Latency Test
NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome
OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PaCO₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PAP: Pozitif Havayolu Basıncı
PSG: Polisomnografi
RAS: Renin-Anjiyotensin Sistemi
RDİ: Solunum Sıkıntısı İndeksi
REM: Rapid Eye Movement
RERA: Respiratory Effort Related Arousal
SACE: Serum Angiotensin Converting Enzyme
SAHS: Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLE: Sistemik Lupus Erimatozis
SPSS: Statistical Package For Social Sciences
TG: Trigliserid
TST: Total Uyku Süresi

USB: Uykuda Solunum Bozuklukları

ÜSY: Üst Solunum Yolu

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) sınıflaması	4
Tablo 2. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) fizyopatolojisi	7
Tablo 3. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ile ilişkili hastalıklar(24)	10
Tablo 4. Epworth Uykululuk Skalası (EUS)	12
Tablo 5. Polisomnografi (PSG) çalışma tipleri	15
Tablo 6. Polisomnografi (PSG) endikasyonları(90)	15
Tablo 7. Obstrüktif uyku apnesi sendromunda polisomnografi (PSG) bulguları(91)	16
Tablo 8. OUAS tedavisinde kullanılan NIMV çeşitleri ve özellikleri (106).....	19
Tablo 9. Çalışma hastalarının demografik özellikleri	26
Tablo 10. Çalışma hastalarının ortalama PSG değerleri.....	27
Tablo 11. Çalışma hastalarının ortalama kan değerleri	28
Tablo 12. Çalışma hastalarının ortalama serum ACE değerleri	29
Tablo 13. OUAS olan grupta PSG sonucuna göre ortalama serum ACE değerleri	30

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) fizyopatolojisi (Birleşik Teori)	6
Şekil 2. Anjiotensin converting enzim (ACE) etki mekanizması.....	21
Şekil 3. OUAS ve kontrol grubu ortalama serum ACE değerleri	29
Şekil 4. Serum ACE ile AHI arasındaki korelasyon	31
Şekil 5. Serum ACE ile desatürasyon indeks arasındaki korelasyon	31
Şekil 6. Serum ACE ile arousal indeks arasındaki korelasyon.....	32



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında solunum çabası olmasına rağmen ağız ve burunda hava akımının olmadığı, tekrarlayıcı total(apne) veya parsiyel(hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir uyku bozukluğudur (1,2). Bu tıkanıklık genellikle üst solunum yolunda olur ve kan oksijen seviyesindeki düşme ile beraber uyku döngüsünün bozulmasına yol açar(3). En sık rastlanan gece semptomu horlama, gündüz semptomu aşırı uykululuk halidir (4). OUAS'a eğilimi artıran çeşitli risk faktörleri; yaş, cinsiyet, obezite, ırk, boyun çevresi, sigara, alkol, sedatif kullanımı, genetik faktörler ve diğer hastalıklar sayılabilir (5,6).

Uyku sırasında görülen periyodik solunum kesilmeleri, W. Osler tarafından 1919 yılında ilk kez klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır ve Berger tarafından ilk elektroensefalografi (EEG) kaydının 1929'da yapılması uyku araştırmalarında bir dönüm noktası olmuştur. Gastaut tarafından uyku apne sendromu tanısında altın standart olan polisomnografi (PSG) ise 1965 yılında ilk kez uygulanmıştır(7).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) tanısında ve sonrasında yapılan titrasyon çalışmasında altın standart yöntem polisomnografidir(8). Polisomnografi (PSG) altın standart olmasına karşın maliyeti yüksektir ve zaman alıcı bir yöntemdir (9).

Anjiotensin converting enzim (ACE), bronkokonstrüktör ve inflamatuvar medyatörler olan bradikinin ve substans P'nin inaktive edilmesinde rol oynayan bir enzim olup,yoğun bir şekilde akciğerlerde üretilir (10). Anjiotensin converting enzim (ACE), Anjiotensin 1' in Anjiotensin 2 'ye dönüşmesini kataliz ederken aynı zamanda bradikininin kinine dönüşümünü kataliz eder.

Kardiyovasküler hormonal düzenlemede önemli bir rol oynayan anjiotensin converting enzim (ACE); renin-anjiotensin ve kallikrein-kinin sistemine olan etkileri ile kardiyovasküler yapı ve fonksiyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (11).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS)'ın ciddiyeti, apne-hipopne indeksi(AHI) ve apne zamanı ile serum anjiotensin converting enzim (ACE) ilişkisi gösteren Türk popülasyonuna ait veri çok az bulunmakta olup çalışmamızın amacı da uygun hasta grubundan bilimsel yöntemlerle elde ettiğimiz veriler ile Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) ile serum anjiotensin converting enzim (ACE) arasındaki ilişkisini saptamaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMU

2.1.1. Tanımlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS): Amerika Uyku Tıp Akademisi (AASM) tanımına göre, *'Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyon durumları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile ilişkili bir sendrom'* olarak tanımlanmaktadır ve en sık görülen apne türü olarak kabul edilmektedir. (12).

Apne: En az 10 saniye hava akımının ağız ve burundan geçmemesi anlamına gelir (13). Apne genellikle uyku bölünmesi ve desatürasyon ile birlikte (15,16).

Apne American Sleep of Medicine 2007 rehberinin sınıflandırmasına göre 3'e ayrılmaktadır (14). Bunlar;

*Obstrüktif apne; üst solunum yollarındaki bir obstrüksiyon ile hava akımının ağız ve burundan olmamasıdır. En yaygın görülen apne tipidir.

*Santral apne; santral sinir sistemindeki bir patolojiye bağlı olarak gelişir(travma, enfeksiyon, neoplazm, vb.). Hava akımının olmaması ve solunum kaslarının inaktivasyonuna bağlı gelişen inspirasyon işinin olmamasıdır.

*Mikst apne; her iki apnenin komponenti de mevcut olup santral apne olarak başlar ve devamında obstrüktif apne halini alır.

Hipopne: En az 10 saniye hava akımının %30-50 oranında azalması ile birlikte kan oksijen satürasyonunda %3'lük azalma ya da arousal gelişimi olarak kabul edilmektedir (15,16).

Arousal (uyanma): Uyku sırasında daha hafif uyku evresine ya da tam uyanıklık haline geçiştir. Apne veya hipopne arousal ile sona ermekte ve bir sonraki obstrüksiyona kadar solunum normale dönmektedir (17).

Apne-Hipopne İndeksi (AHİ): Uyku esnasında görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen sayıdır (18).

Solunum Sıkıntısı İndeksi (RDİ=Respiratory Disturbance Index) : AHİ ile aynı anlamdadır. AHİ veya RDI uyku apne tanısı ve hastalığın ağırlığının tayini için tek başına olmamakla birlikte en sık kullanılan kriterdir (18).

Arousal indeksi (AI): Uyku süresinde oluşan arousalların saat olarak bölünmesi ile bulunan değerdir.

Desatürasyon İndeksi (Dİ): Uyku süresi boyunca bir saatte meydana gelen oksijen desatürasyon sayısıdır.

Minimal Oksijen Satürasyonu (MOS): Uyku süresi boyunca izlenen en düşük oksijen satürasyon değeridir.

Uyku Etkinliği : Uyku süresinin kayıt süresine oranlaması ile elde edilir.

Total Uyku Süresi (Total Sleep Time;TST): Bir polisomnografi (PSG) kaydı boyunca uyku süresinde geçen zamandır.

Klinik pratikte tedavi seçimlerinde alınan yanıtların homojen olmaması nedeniyle artık şiddet sınıflaması önerilmemektedir(19).Ancak bilimsel çalışmalarda hastaları kategorize edebilmek için Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) sınıflaması yapılmaktadır. Tablo-1’de görülmektedir(15).

Tablo 1. Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) sınıflaması

AHİ	OUAS derecesi
<5	Normal
5-15	Hafif
15-30	Orta
≥30	Ağır

OUAS denilebilmesi için uyku boyunca oluşan apnelerin yarısından fazlasının obstrüktif tipte apne olması gerekmektedir (21).

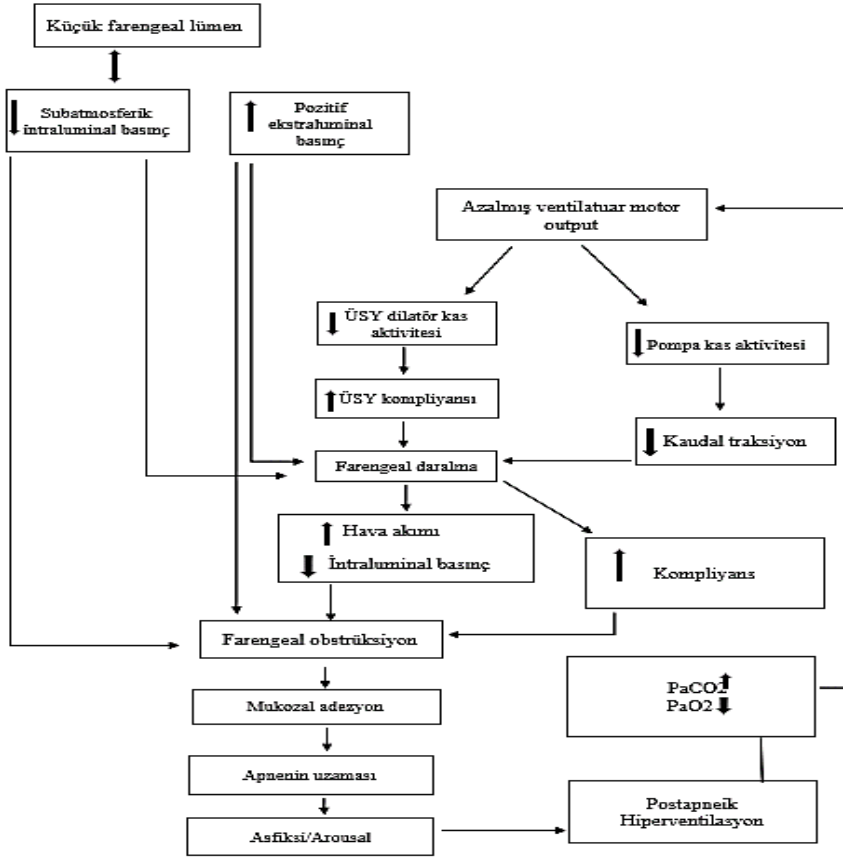
2.1.2. Fizyopatoloji

Patogenezi halen tam olarak aydınlatılmamış olan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'nın oluşumunda katkıda bulunan faktörler bireyler arası farklılık göstermektedir ve fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır (26,27).

OUAS fizyopatolojisinde en sık bilinen mekanizma üst solunum yolu obstrüksiyonudur ve en sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde obstrüksiyon izlenmektedir (28). Uyanıklık halinde dilatatör kaslar hava yolunun açıklığını sağlarken uyku halinde dilatatör kas aktivitesi kaybolur bu açıklık sağlanamaz ve faringeal havayolu kollabe olur. Bu oluşan kollaps neticesinde hipoksi ve hiperkapni gelişir. Bu olaylar sonucu solunum çabası artar, arousallar ve tekrar solunum olayları gerçekleşir. Hasta solunumun başlaması ile tekrar uyur ve bu durum sikluslar halinde devam eder (29).

Fizyopatolojisinde üzerinde durulan mekanizmalardan biri “Birleşik Teori” görüşüdür ve bu teorinin komponentlerini subatmosferik intraluminal basınç, ekspiratuvar daralma, Starling yasası ve azalmış ventilatuvar motor output oluşturur (30). Bu teorinin temel nedeni kollabe olmaya meyilli olan farinkstir. Başlangıç noktası üst solunum yolu dilatör kaslarındaki nöral uyarıda azalma bunun neticesinde farinks kaslarında tonus kaybının gelişmesidir. Santral ventilatuvar uyarıda azalma üst solunum yolundaki dilatör kaslarında nöral uyarıda azalmaya sonuç olarak farinks kaslarında tonus kaybı gelişmesine neden olur. Oluşan obstrüksiyon sonucu hızlanan hava; havayolu duvarına çarparak negatif basıncı artırır. Artan negatif basınç havayolunu açık tutmasını sağlayan basıncın üzerine çıkınca havayolunda kollaps oluşur ve apne gelişir. Bu olaylar neticesinde hiperventilasyon oluşur ve hipokapni gelişerek ventilatuvar motor output azalır ve aynı olaylar tekrar başlar (30).

Ayrıca; iskelet yatkınlıkları da genetik olarak OUAS'a eğilimi artıran bir faktördür. Yumuşak doku farklılıkları, üst solunum yolu yapılarından düşük ve büyümüş yumuşak damak, büyümüş lenfoid doku bunlara örnek sayılabilir (32-34). Boyun kalınlığı obezite ilişkili OUAS faktörlerinden en güçlüsüdür ve parafaringeal yağ yastıklarının büyümüş boyutları ile ilişkilidir (35).



Şekil 1. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) fizyopatolojisi (Birleşik Teori)

Tablo 2. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) fizyopatolojisi

Genel faktörler	Yaş Cinsiyet Obezite Horlama Alkol ve sedatifler
Anatomik faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon
Mekanik faktörler	Havayolu çapı ve şekli Supin pozisyonu ÜSY rezistansı ÜSY kompliyansı İntraluminal basınç Ekstraluminal basınç Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vasküler faktörler
Nöromusküler faktörler	ÜSY dilatör kasları Dilatör kas/Diyafragma ilişkisi ÜSY refleksi
Santral faktörler	Periyodik solunum Sitokinler Hipokapnik apneik eşik Arousallar

2.1.3. Etiyoloji, Risk Faktörleri

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hızla dünya genelinde yayılan bir hastalıktır. Bu görülme sıklığında artışın en önemli nedeni hastalık hakkında farkındalığın artması ve gelişen teknoloji ile polisomnografi (PSG) testine ulaşımın kolaylaşmasıdır. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) başlıca risk faktörleri vardır bunlar; obezite, boyun çevresi, boyun çevresinin artması, 40-65 yaş grubu erkek cinsiyet, ırk, sigara ve alkol kullanımı, retrognati, mikrognati, uvulanın büyük olması, yumuşak damağın uzun olması, tonsil hipertrofisidir (36,37).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'un majör risk faktörlerinden olan obezite dünya genelinde hızla yayılmaktadır (38). Santral obezite, ÜSY çevresinde yağ birikimi yaparak üst solunum yolu açıklığını, kompliyansı etkilemektedir. Abdominal yağ birikimi ile solunum paterni bozulur ve zamanla obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) gelişmesine neden olur (39). 1001 kişiden oluşan ve yaşları 35 -65 arasında olan erkek hastalarla yapılan çalışmada

obezite, yaş, boyun çevresi, alkol kullanımının obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (40).

2.1.3.1. Obezite

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'un bilinen ve sık görülen majör risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) sıklığı artmaktadır (41). Özellikle üst vücut bölgesi obezitesi olanlar ve vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 40 kg/m² olan morbid obezlerde obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) görülme riski daha fazladır (42,43). Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) görülen obez hastalarda boyun çevresinde aşırı yağ birikimi, uzun yumuşak damak, genişlemiş uvula ve bunların sonucunda daralmış havayolu mevcuttur (44). Erkek cinsiyette 43 cm, kadınlarda ise 38 cm'den fazla boyun çevresinin olması riski arttırmaktadır (45). Yağ dokusunun birikimi özellikle lateral farengeal duvar ve lateral farengeal yağ yastıkçıklarında olmaktadır (46).

2.1.3.2. Cinsiyet

Erkeklerde kadınlara göre obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) görülme riski 2-3 kat daha fazla olduğundan erkek cinsiyet önemli bir risk faktörüdür (47). Bunun nedeni üst solunum yolundaki farengeal ve supraglottik hava yolu direnci erkeklerde daha fazla olmasıdır (48). Erkeklerde görülen bu hava yolu direnci artışı androjenlerin etkisi ile yağ dağılımının santral tipte olması, androjenlerin stimüle edici etkisi veya kadınlardaki cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisine bağlı olabilir (49,50). Yüksek progesteron düzeyi olduğu dönem olan luteal fazda dilatör kas aktivitesi de yüksek olup postmenapozal dönemde progesteron düzeyi azaldığı için obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'un kadınlarda görülme sıklığının postmenapozal dönemde artmasının nedeni olarak gösterilmiştir (51).

2.1.3.3. Etnik köken

Afrika kökenli Amerikalılar, Doğu Asyalılar, Meksikalılar ve Pasifik adalarında yaşayanlarda obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) sıklığı artmaktadır (52,53).

2.1.3.4. Yaş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Bu artışın nedeni tam olarak bilinmese de yaşlanmanın vücut yağ dağılımını, doku elastik özelliğini, ventilasyonun kontrolünü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde önemli etkisinin olduğu, ayrıca yaşlılıkta görülme sıklığı artan komorbiditelerin de üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (54).

2.1.3.5. Sigara, Alkol ve Sedatif/Hipnotik ilaç kullanımı

Sigara kullanan bireylerde obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) görülme sıklığı kullananmayan bireylere göre 3 kat daha fazla olduğu epidemiyolojik bir çalışmada gösterilmiştir (55). Bu ilişki net olarak aydınlatılamasa da nikotinin farengial hava yollarında inflamasyon ve konjesyona yol açıp horlamaya ve bunun neticesinde obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'a eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (56).

Alkol ve sedatif/hipnotik ilaç kullanımı üst solunum yolunda nöromuskuler aktiviteyi azaltır, arousal eşiği artırır bunun neticesinde obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) oluşmasında zemin oluşturur ya da var olan obstrüktif uyku apne sendromunun ağırlaşmasında rol oynar (57). Kronik alkol kullanımının obstrüktif uyku apne sendromunun gelişimi üzerinde etkisi henüz aydınlık kazanmamıştır (58).

2.1.3.6. Genetik

Ailesel obeziteye yatkın olma, mandibula ve maksillanın kısa olan kraniofasial sorunlar, üst solunum yolundaki yumuşak dokunun hacim değişiklikleri ve uykuda solunumsal kontrol gibi pek çok obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili faktörün ortak bir genetik zemine bağlı olduğu ön görülmektedir (26). Afrika kökenli Amerikalılarda seratonin reseptör 2a'da (HTRA2a) rs9526240 polimorfizminin obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (60).

Ülkemizde 2003 yılında yapılan bir çalışmada obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda HLA-A28, DR15 ve CW3 doku antijenlerinin sağlıklı olan kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (61).

2.1.3.7. Diğer

Alerjik rinit, üst solunum yolu enfeksiyonları, anatomik sebeplere bağlı olarak gelişen obstrüksiyon ve geceleri ortaya çıkan burun tıkanıklığı horlama ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(3). Mevsimsel alerjik riniti olan obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada AHİ'nin alerjen döneminde artış gösterdiği bulunmuştur. Kronik burun tıkanıklığı olan hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu görülme sıklığı olmayanlara kıyasla 2 kat daha fazladır(62).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'un neden olabileceği bazı hastalıklar mevcuttur. Bunlar;

1.Kardiyovasküler: Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler

- 2.Pulmoner: Overlap sendromu, bronş hiperaktivitesi
- 3.Nörolojik: Serebrovasküler hastalık, gündüz aşırı uykululuk hali, sabah baş ağrısı, nokturnal epilepsi, huzursuz ve yetersiz uyku
- 4.Psikiyatrik: Bilişsel bozukluk, depresyon, anksiyete
- 5.Endokrin: Libido azalması, impotans
- 6.Nefrolojik:Nokturi, proteinüri, nokturnal enürezis
- 7.Gastrointestinal: Gastroözofageal reflü
- 8.Hematolojik: Sekonder polisitemi
- 9.Sosyoekonomik: Trafik ve iş kazaları, ekonomik kayıplar, iş kaybı, evlilik sorunları, yaşam kalitesinde azalma
- 10.Diğer: Glokom, işitme kaybı

Tablo 3. OUAS ile ilişkili hastalıklar(24)

Üst solunum yolu patolojileri	Hipertrofik tonsil, Adenoid vejetasyon, Septum deviasyonu, Alerjik rinit, Nazal polip, Makroglossi, Mikrognati, Larinks hastalıkları
Kraniyofasiyal bozukluklar	Pierre-Robin, Trizomi 21, Fragile X Prader Willi, Larsen Sendromları
Akciğer hastalıkları	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Astım İnterstisyel akciğer hastalığı
Endokrin hastalıkları	Diabetes mellitus (DM),Hipotiroidi Akromegali,Obezite,Testosteron tedavisi
Kardiovasküler hastalıklar	Aterosklerotik kalp hastalığı, Aritmiler Hipertansiyon (HT),Kalp yetmezliği (KY)
Gastrointestinal hastalıklar	Gastro-özofageal reflü
Kollajen doku hastalıkları	Sistemik lupus erimatozis (SLE) Romatoid artrit ,Skleroderma,CREST sendromu
Diğer	Polikistik over hastalığı, gebelik, menopoz, depresyon, primer kas hastalıkları, nöropatiler

2.1.4. Klinik semptomlar

Obstrüktif uyku apne sendromunda en çok karşılaşılan semptomlar; horlama, gündüz aşırı uyku hali, gündüz uykusuzluk, geceleri boğulma hissi ile uyanma, tanıklı apnedir(63,64). Daha az sıklıkta görülen semptomlar ise; gasrtoözofageal reflü, noktüri, enürezis, libido azalmasıdır(65).

2.1.4.1. Horlama

Horlama şikayeti obstrüktif uyku apne sendromunda en sık karşılaşılan semptomdur ve OUAS'lı hastaların %70-95'inde horlama görülür(66). OUAS'lı hastalarda sık tekrarlayan apnelere kesilen düzensiz horlama tipiktir(24).

2.1.4.2. Tanıklı apne

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastaların eşleri gürültülü ve aralıklı kesilmelerin olduğu düzensiz horlama, aralıklı solunumun durması, bu esnada görülen göğüs ve karın hareketlerine tanık olmasıdır(67). Tanıklı apne semptomu obstrüktif uyku apne sendromunda en sık karşılaşılan semptom olmasına rağmen KOAH, astım, konjestif kalp yetmezliği gibi bazı hastalıklarda da görülebildiği akla gelmelidir(68,69).

2.1.4.3. Gündüz aşırı uyku hali (GAUH)

Uyku esnasında görülen ve tekrarlanan apne, hipopne ve arousallar sonucunda gelişen uyku bölünmeleri ve bunun neticesinde hastaların uyandıklarında gündüzleri aşırı uyku ihtiyacı hissetmesi şeklindedir(70). Gündüz aşırı uyku hali OUAS dışında diğer hastalıklarda da görülebilir. Bunlar; yetersiz uyku, narkolepsi, insomnia, hipersomni, vardiya usulü çalışmada izlenen düzensiz uyku, hipnotik/sedatif ilaç kullanımı, uykuda izlenen periyodik ekstremite hareketleri ve psikiyatrik hastalıklarda da görülebilir(70,71). Gündüz aşırı uyku halinin ağırlığı; apne periyodlarının sıklığı, apne süresinin uzunluğu, oksijen desatürasyon derecesi ile sıkı ilişkilidir(67). Bu semptom bireylerin iş ve sosyal hayatlarında dikkatini önemli ölçüde etkilemektedir ve özellikle trafikte araç kullanımı gibi aktivitelerde bireylerde sorun oluşturmaktadır(72).

Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesinde objektif ve standart bir test olarak multiple sleep latency test (MSLT) geliştirilmiş ancak uygulanması zor ve bir ekip gerektirdiğinden Stanford Sleepiness Scale, Epworth uykululuk skalası (EUS) gibi uykululuğu değerlendiren pratik skalalar düzenlenmiştir(73,74,75). Günümüzde en çok kullanılan Epworth uykululuk skalası (EUS) 8 sorudan oluşan bir anket olup yetişkinler için kolay ve güvenilir bir testtir(76). Skalada 8 soru mevcut olup her soru için 0 ile 3 arasında puanlanır ve toplam skor elde edilir. 10 puanın üzeri uykululuk halini tanımlamak için kullanılır(77).

Sorular sorulurken ‘ iç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma olur mu ? ’ sorularına hastaların;

0= Hiç yok

1= Hafif derece var

2= Orta derece var

3= İleri derece var şeklinde yanıt vermesi istenir.

Tablo 4. Epworth Uykululuk Skalası (EUS)

DURUM	PUAN			
	0	1	2	3
Otururken, uyurken	0	1	2	3
Televizyon seyredirken	0	1	2	3
Toplulukta hareketsiz otururken (Toplantı, tiyatro, vb.)	0	1	2	3
Araç içi 1 saati aşmayan seyahatlerde yolcu iken	0	1	2	3
Öğlenden sonra uzanır durumda dinlenirken	0	1	2	3
Birisi ile sohbet ederken	0	1	2	3
Alkolsüz bir öğle yemeği sonrası otururken	0	1	2	3
Araç kullanırken trafikteki birkaç dakikalık duraklamalarda (kırmızı ışık, vb.)	0	1	2	3

2.1.5. Tanı

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) gündüz aşırı uyku hali, iş ve sosyal hayatta dikkati toplayamama ve sonucunda kazalara neden olan, hastalıklara neden olan veya var olan bir hastalığın şiddetini artırarak morbidite-mortaliteye neden olan bir hastalıktır(81,82).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) tanısında ve sonrasında yapılan titrasyon çalışmasında altın standart yöntem polisomnografidir(8).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) tanı yöntemlerini 5 ana başlık altında inceleyebiliriz(78);

1.Klinik tanı (Semptomlar, risk faktörleri, ilişkili hastalıklar)

2.Radyolojik tanı

3.Endoskobik tanı

4.PSG

5.Yardımcı tanı yöntemleri (Kan tetkikleri, kan gazı, EKG, SFT, akciğer grafisi)

American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) tanısı için yayınlanan raporda objektif ve subjektif kriterler mevcut olup OUAS tanısı için A+B+D ya da C+D kriterleri gereklidir(85,86).

A. Aşağıdakilerden en az bir kriterin varlığı;

- Gündüz aşırı uyku hali, sabahları yorgun uyanma, yorgunluk, insomnia yakınmaları
- Nefes tutma ya da boğulma hissi ile uyanma
- Uyku süresinde gürültülü şekilde horlama, nefes alıp vermenin durması ya da her ikisinin hasta yakını tarafından gözlenmesi

B. Polisomnografi kayıtlarında aşağıdaki kriterlerin gösterilmesi;

- Bir saatlik uyku süresinde en az 5 solunumsal olay yaşanması (apne, hipopne, RERA)
- Her solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum çabasının mevcut olması

C. Polisomnografi kayıtlarında aşağıdaki kriterlerin gösterilmesi;

- Bir saatlik uyku süresinde en az 15 solunumsal olay yaşanması (apne, hipopne, RERA)
- Her solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum çabasının mevcut olması

D. Yakınmaların başka bir uyku bozukluğu, medikal ya da nörolojik bozukluk, ilaç kullanımı ve madde bağımlılığı ile açıklanamaması.

2.1.5.1. Radyolojik tanı

Radyolojik görüntüleme statik ve dinamik olmak üzere iki çeşit metot kullanılabilir. Statik metot ile kemik ve yumuşak dokuların boyutları, yağ ve sıvı oranlarındaki değişiklikler saptanırken; dinamik yöntemle ise solunum ve uykuya bağlı değişiklikler saptanır(79).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu tanısında yardımcı radyolojik yöntemler;

- 1.Sefalometri
- 2.Sineradyografi
- 3.Floroskopi
4. Akustik refleksiyon
- 5.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
6. Bilgisayarlı tomografi (BT)

2.1.5.2. Endoskopik tanı

Nazofarengoskopi ile dinamik havayolu değişiklikleri ve havayolunun kollabe olduğu seviye ve derecesi belirlenir(80). Müller manevra yöntemi kullanılarak burundan glottise kadar havayolundaki değişiklikleri göstermeye yardımcı olur ancak çevre yumuşak doku hakkında bilgi vermez.

2.1.5.3. Polisomnografi (PSG)

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) tanısında ve sonrasında yapılan titrasyon çalışmasında altın standart yöntem polisomnografidir(8).Bu test uykuda nörofizyolojik, kardiyolojik, respiratuar, fizyolojik ve diğer fiziksel parametrelerin gece boyunca, periyodik ve sürekli olarak uyku laboratuvarında kaydedilmesi aynı zamanda ses ve görüntü kaydı yapılmasıdır. Kayıttan birkaç gün önce hastanın uyku düzenini bozabilecek ilaçlar kesilmeli, kayıt günü çay, kahve, alkol alımına izin verilmemelidir(87). Skorlama 'AASM Uyku ve İlişkili Olaylar İçin Skorlama El Kitabı' rehberliğinde yapılmalıdır(89).

Polisomnografi sırasında rutin olarak kaydedilen parametreler aşağıda gösterilmiştir(83,84).

- 1.Elektroensefalogram (EEG)
- 2.Elektromyogram (EMG-submental), Elektromyogram (EMG-tibialis)
- 3.Elektrookülogram (EOG)
- 4.Elektrokardiyografi (EKG)
- 5.Oral/nazal hava akımı
- 6.Trako-abdominal solunum hareketleri
- 7.Kan oksijen satürasyonu
- 8.Vücut pozisyonu

EEG, EOG, EMG ile uykunun evrenmesi, yüzeysel-derin-REM uykusu ayrımının yapılması ve uyku süresinde ortaya çıkan patolojik olayların tespit edilmesi saptanır. Apnenin varlığı, tipi, süresi gibi apne özellikleri ise torakoabdominal hareketler ve oronazal hava akımıyla tespit edilir. Uykuda izlenen periyodik bacak hareketleri elektromyogram (EMG) ile izlenir ve araştırılır. Arteriyel oksijen satürasyonunun izlemi ile uyku sırasında oluşan desatürasyonların varlığı, derecesi, sıklığı ve süresi saptanır. Nabız, elektrokardiyografi (EKG) kayıtları ile kardiyak patolojilerin ve apne epizodları ile ilişkisinin saptanması yapılır(67).

Günümüzde polisomnografi (PSG) çalışmaları 4 tiptir (88). Bunlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 5. Polisomnografi (PSG) çalışma tipleri

Tip 1	Gözetimli standart PSG, uyku laboratuvarında teknisyen gözetiminde uygulanır.
Tip 2	Gözetimsiz;>7 kanallı, EEG kanallarının olduğu evde gözetimsiz olarak uygulanır.
Tip 3	En az 4 parametre içeren çalışmalardır.(Genellikle uykunun skorlanması için gerekli elektrofizyolojik ölçümleri içermeyen çalışmalardır.)
Tip 4	1-2 parametrelili cihazlardır.(Genellikle arteriyel oksijen saturasyonu ve solunumsal çaba ile hava akımı ölçümünün kombinasyonu şeklinde ölçüm yapan cihazlardır.)

American Academy of Sleep Medicine (AASM) raporuna göre polisomnografi (PSG) endikasyonları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6. Polisomnografi (PSG) endikasyonları(90)

1. OUAS tanısı, takibi ve tedavisinin değerlendirilmesinde
2. Pozitif havayolu basınç cihazlarının titrasyonunda
3. Diğer solunum bozuklukları (OUAS semptomları olanlar)
4. Narkolepsi
5. Parasomni ve uyku ile ilişkili nöbet hastalıkları
6. Huzursuz bacak sendromu ve periyodik ekstremite hareket bozukluğu
7. İnsomni ve depresyon
8. Diğer uyku bozuklukları

Polisomnografi (PSG) cihazında kayıt hızı 10mm/sn, ekranda görüntü süresi 30 sn tüm kayıt süresi ortalama 6 ile 8 saat olmalıdır. Obstrüktif uyku apnesi sendromunda polisomnografi (PSG) bulguları(91);

Tablo 7. Obstrüktif uyku apnesi sendromunda polisomnografi (PSG) bulguları(91)

Yüzeysel uyku (evre 1,2) artarken derin uyku (evre 3) azalır.
Sık tekrarlayan apneler, hipopneler ve arousallar saptanır.
Sık oksijen desatürasyonu, paradoksal göğüs ve karın hareketleri izlenir.
Apne esnasında kalp hızı yavaşlar, postapne olan dönemde hızlanır. Aritmiler izlenebilir.
Ses kaydı ile sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.
REM döneminde apne sıklığı ve desatürasyon süresi, derecesi artar.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

OUAS gündüz aşırı uyku haline neden olur ancak bu durumu yapan hipotiroidi, uykusuzluk, uyku sırasında görülen periyodik bacak hareketler sendromu gibi durumlarda da gündüz aşırı uyku hali görüldüğünden ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Kısa süreli uykuya dalma epizodları ile karakterize olan narkolepsi; gündüz uyuklamalarına neden olarak OUAS ile karışabilir. Ancak narkolepsinin OUAS ile klinik olarak farklılıkları mevcut olup bunlar uyku epizodlarının genelde 15 dakika sürmesi, vücut kaslarının tonusunda ani düşüş olan katapleksi olmasıdır. Narkolepside işitsel ve görsel halüsinasyonlar olabilir. Narkolepsi ile OUAS' in ayrımı polisomnografi ile yapılır.

Periyodik ekstremite hareketleri sendromu, noktural myoklonus gibi hastalıklar ile OUAS ayırımında elektromyogram (EMG-tibialis anterior) kullanılır.

ÜSY rezistans sendromu; intratorasik basınçta artış ve bunun neticesinde kısa süren sık tekrarlayan uyanmalar sonucu gündüz aşırı uyku haline neden olabilir ve OUAS ile karışabilir.

KOAH, konjestif kalp yetmezliği (KKY), pulmoner fibrozis gibi hastalıkların semptom ve bulguları obstrüktif uyku apnesi sendromu ile benzerlik gösterebilir. Ayırımında iyi bir öykü, fizik muayene, kardiyak ve respiratuar testler ile yapılabilir.

Gastroözofageal reflü, asit reflüsü gibi hastalıklar uyku sırasında boğulma hissi ve nefes darlığı gibi semptomlara neden olarak OUAS ile benzer semptomlar gösterebilir. Ayırımında iyi bir öykü, fizik muayene, endoskopi gibi testler ile ayrımı yapılabilir.

2.1.7. Tedavi

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) gündüz aşırı uyku hali, iş ve sosyal hayatta dikkati toplayamama ve sonucunda kazalara neden olan, hastalıklara neden olan veya var olan bir hastalığın şiddetini arttırarak morbidite-mortaliteye neden olan bir hastalıktır(81,82). Bu

nedence OUAS tedavisinde hastaya çok yönlü bir tedavi yaklaşımı uygulanmalı amaç hastanın semptomlarını azaltmak, komplikasyon gelişmesini engellemek, kişinin iş ve sosyal hayatındaki yaşam kalitesini düzeltmek ve arttırmaktır. Ayrıca kulak burun boğaz uzmanı görüşü alınarak olası patolojilerin belirlenmesi ve cerrahi tedavi durumunun belirlenmesi için önerilmektedir(92). Hastaya uyku düzeni ile ilgili bilgilendirme, kilo verme, dengeli beslenme, spor ve yürüyüş gibi fiziksel aktivitenin önemi, alkol, sigara ve uyuşturucu kullanımından kaçınılması gibi genel önlemlerde anlatılmalıdır. Uyku pozisyonu da tedavide önemli olup hastaların uyurken yan yatmaları ve başlarını 30-60 derecede tutarak desteklenmesi farinksin stabilizasyonunu arttırarak apne süresi ve sıklığını etkilemekte apne sıklığını azaltabilmektedir.

Genelde horlama için kullanılan ve mandibulaya pozisyon vererek ya da dil kökünü öne çekerek etki eden ağız içi araçlarda da kullanılabilir. Ağız içi araçlar horlama dışında genel önlemler uygulanmasa rağmen tedaviye yanıt alınamamış hafif ve orta derece OUAS hastalarında ve CPAP kullanan ancak tolere edemeyen cerrahi tedavi endikasyonu olmayan orta-ağır OUAS hastalarında da kullanılabilir.

OUAS tedavisinde kullanılan diğer tedavi seçenekleri ise pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulaması ve cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavide amaç üst solunum yolundaki obstrüksiyonu ortadan kaldırmak olup burun cerrahisi, ağız/damak cerrahisi, hipofarengal cerrahi, hipoglossal sinir uyarımı, ortognatik cerrahi yer alır(93).

OUAS tedavisinde kullanılan pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulaması semptomatik hastalarda en etkili tedavi seçeneğidir(94). Tedaviye uyumun artması için uyurken en az 4 saat boyunca, kullanım süresi ise önerilen sürenin en az %70'i kadar olmalıdır(95,96). Özellikle orta ve ağır derece OUAS hastalarında pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi ile hastanın uyku kalitesinde artma, kan basıncında düşme, gündüz aşırı uyku halinde azalma, yaşam kalitesinde düzelme, iş ve sosyal yaşamında dikkatini toplayabilme becerisinde düzelme olduğu gösterilmiştir(97,98). PAP cihazı üst solunum yoluna pozitif basınç uygulayarak solunum yolunun uyku sırasında açık kalmasını sağlar(103). PAP tedavisinde kullanılan noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) çeşitlerinden en sık kullanılan CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) olup bunların dışında pozitif havayolu basıncı (PAP) için kullanılan noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) çeşitleri BİPAP (Bilevel Positive Airway Pressure), BiPAP-ST (Bilevel Positive Airway Pressure – Spontaneous Time Mode), APAP (Automatic Positive Airway Pressure), AVAPS (Average Assured Pressure Support), ASV (Adaptive Servo Ventilation) gibi modeller kullanılmaktadır(99,100).

OUAS tedavisinde kullanılan pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavi seçeneklerinden CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı, etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir(101,102). Bu cihaz sabit bir basınçta inspirasyon ve ekspirasyon süresince pozitif hava akımı sağlamaktadır ve genelde basınç düzeyi 4-20 cm/H₂O arasında olup titrasyona 4 cm/H₂O başlanıp 20 cm/H₂O'ya kadar yükseltilebilir(104). Titrasyon, patolojik solunum olaylarını ortadan kaldıran basınç düzeyinin belirlenmesi işlemidir. Yetişkin hastalarda titrasyon esnasında 5'er dakikalık periyodlar içerisinde en az 2 obstrüktif tipte apne olması veya en az 3 dakikadan uzun süren horlama ya da 3 hipopne, 5 RERA varlığında basınç 1 cm/H₂O artırılarak bu işlem solunumsal olayla bitene kadar devam eder(105). CPAP ile 15 cm/H₂O basınçta hava verilmesine rağmen halen apne ve hipopne devam ediyorsa BİPAP' a geçilebilir. Amaç AHİ' yi 5' in altına indirmek ve hastayı uyku sürecinde en az 15 dakika REM uykusunda tutan uygun basınç ve cihazı belirlemektir. Titrasyon belirlenirken hastanın oksijen satürasyonu %90 üzerinde olmalıdır(104).

American Academy of Sleep Medicine (AASM)' ye göre CPAP tedavisi endikasyonları(102);

1. AHİ \geq 15 olay/saat olması
2. AHİ \geq 5 olay/saat ve ek olarak gündüz aşırı uyku hali, yaşam kalitesinde azalma, hipertansiyon ve inme gibi ek hastalık gibi kriterlerden en az birisinin bulunmasıdır.

PAP tedavisinde kullanılan noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) çeşitleri ve özellikleri Tablo-8' de özetlenmiştir.

Tablo 8. OUAS tedavisinde kullanılan NIMV çeşitleri ve özellikleri (106)

Cihaz	Amaç	Temel Özellikler	Endikasyon	Kontrendikasyon
CPAP	Üst hava yolunu açık tutmak	İnspirasyon ve ekspirasyonda devamlı olarak önceden belirlenen basıncı uygular.	OUAS	-Genel NIMV kullanım kontrendikasyonları* -Hiperkarbik KOAH veya ağır astım gibi şiddetli havayolu hastalıkları
APAP	Üst hava yolunu açık tutmak	Hava akımı amplitüd değişikliklerinde, hava akım limitasyonlarında, horlama varlığında ve/veya havayolu impedansındaki değişikliklere göre basınç artışı ve azalması yapar	-REM bağımlı OUAS -Pozisyonel OUAS -Sık kilo alıp verme -Alkol kullanımı -Devamlı sabit yüksek basıncı tolere edememe	-KKY -Santral uyku apnesi -Uyku ile ilişkili hipokssemi/hipoventilasyon sendromu -Uvula cerrahisi öyküsü -Horlamayan hastalar -Genel NIMV kullanım kontrendikasyonları*
BİPAP	Solumunu desteklemek Solumun iş yükünü azaltmak Hiperkapniyi önlemek	İnspirasyon ve ekspirasyonda iki seviyeli sabit basınç uygulayarak (IPAP ve EPAP), ekspirasyonda basıncın düşmesine olanak sağlar	-KOAH -Ekspirasyon güçlüğü -CPAP ile maske hava kaçığının fazla olması -12-15 cmH ₂ O'dan daha fazla CPAP basınç gereksinimi	Genel NIMV kullanım kontrendikasyonları*
BİPAP-ST	Solumunu desteklemek	Sabit IPAP ile ventilasyonu, sabit EPAP ile oksijenizasyonu destekleyerek hedeflenen solumun sayısından az olmayacak şekilde hastaya sabit basınç desteği uygular	-Obezite hipoventilasyon sendromu, restriktif akciğer hastalıkları, nöromusküler hastalıklar -KOAH ve uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendrom	Genel NIMV kullanım kontrendikasyonları*
AVAPS	Solumunu desteklemek	Hastanın her solunumunda tidal volümü hesaplayıp, dakika ventilasyon, ortalama tidal volüm ve hedef tidal volüm arasındaki dengeyi sağlamak için basınç ayarlaması yapar.	- BİPAP-ST ile yapılan titrasyonda yeterli tidal volüm sağlanamayan veya uykuda solumun bozuklukları halen devam eden hastalar, obezite hipoventilasyon, restriktif akciğer hastalıkları, nöromusküler hastalıklar ve KOAH	Genel NIMV kullanım kontrendikasyonları*
ASV	-Solumunu stabilize etmek, -Üst solumun yollarını açık tutmak ve hiperventilasyonu önlemek	-Sürekli olarak hastanın solumununu takip ederek optimum hacim veya akım desteğini sağlar -İhtiyaca göre IPAP ve EPAP değerini değiştirerek hipo/hiperventilasyona engel olur	-Santral veya kompleks uyku apnesi -Cheyne-Stokes solumununu olan nöroloji hastaları -Cheyne-Stokes solumununu olan EF değeri >%45 kalp hastaları	-Genel NIMV kullanım kontrendikasyonları* -EF değeri <%45 olan ve basıncı santral uyku apnesi olan kronik, semptomatik kalp hastaları(107)

*Genel NIMV kullanım kontrendikasyonları: Kardiyak veya respiratuar arrest, ağır ensefelo-pati, ciddi gastrointestinal kanama, hemodinamik instabilite (göğüs ağrısı eşlik edebilir veya etmeyebilir), üst hava yollarında darlık, hava yolu açıklığını sürdürmede zorluk ya da aspirasyon riski, solunum yollarında aşırı sekresyon ve/veya sekresyonları atamama, yüzde travma veya yanık, yüz, özefagus veya mide operasyonu; aşırı bulantı ve kusma, pulmoner hava kaçağı sendromu, hastanın tedaviyi reddetmesi (108,109)

OUAS: Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu, NIMV: Non-invazif Mekanik Ventilasyon, CPAP: Continuous Positive Airway Pressure, APAP: Automatic Positive Airway Pressure, BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP-ST: Bilevel Positive Airway Pressure-Spontaneous Time Mode, AVAPS: Average Assured Pressure Support, ASV: Adaptive Sevo Ventilation, IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure, EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure, REM: Rapid Eye Movements, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

2.2. Anjiotensin Converting Enzim (ACE)

Anjiotensin konverting enzim (ACE); çinko bağımlı bir dikarboksi-peptidazdır ve vasküler endotel, akciğer, erkeklerde germinal hücrelerde, silyalı intestinal epitel, renal proksimal tübül epitelinde bulunur(110). Ayrıca monositlerin makrofaja dönüşümünde ve dentritik hücrelerin immünolojik olarak aktivasyonunda eksprese edildiği saptanmıştır(111). Beyinin birkaç bölgesi ve koroid pleksusda da saptanmıştır(112). Anjiotensin converting enzim (ACE); renin-anjiotensin-aldosteron sisteminde bulunan bir enzim olup bazı hastalıkların tedavisinde bu enzimin inhibitörleri kullanılmaktadır.

Anjiotensin converting enzim (ACE); ilk olarak 1988 yılında Corvol ve arkadaşları tarafından insan endotel hücrelerinden, 1989 yılında da Bernstein ve arkadaşları ile fare böbreğinden klonlanmıştır(113,114). Anjiotensin converting enzim (ACE) ACE-N ve C-domain olarak her biri 612 aminoasitten oluşan iki internal alan içerir ve her iki domain çinko bağımlı aminoasit içermektedir(113).

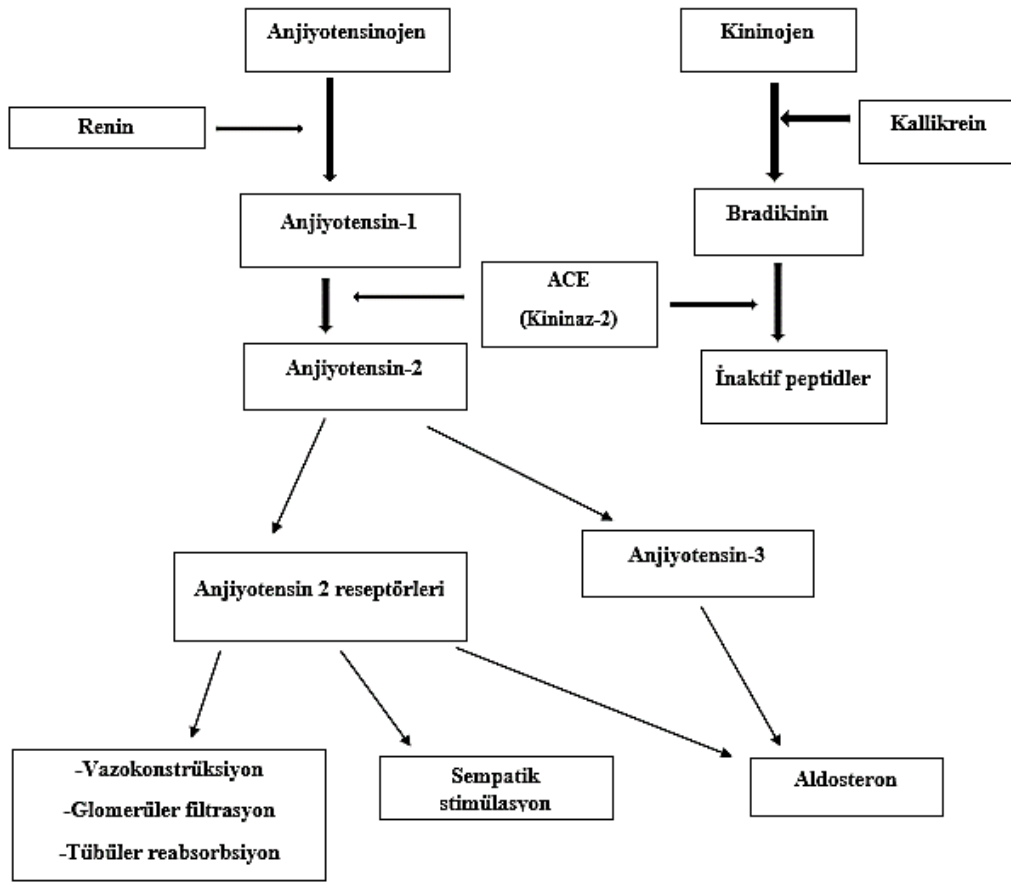
Vücutta iki formda bulunur; kanda, vücut sıvısında solubl olan form diğeri dokularda aktif bölgeleri hücrenin ekstraselüler yüzeyinde olan plazma membranına bağlı form olarak bulunur(115,116).

2.2.1. Etki Mekanizması ve Fonksiyonları

Anjiotensin converting enzim (ACE) en önemli fonksiyonu kan basıncının ayarlanmasında önemli rolü olan renin-anjiotensin sistemi (RAS) mekanizmasında bulunmasıdır. Böbrekte; makula densada sodyum konsantrasyonunun azalması, renal kanlanmanın ve sempatik sistem aktivasyonu jukstaglomerüller hücrelerden renin salgılanmasını stimüle eder(117). Böbrekte kan basıncının düşmesiyle jukstaglomerüller hücrelerden salgılanan renin anjiotensinojendeki valin ve lösin aminoasitlerindeki peptid bağınyı parçalar ve anjiotensin 1 oluşturur(119).

Meydana gelen anjiotensin 1 ACE enzimi ile anjiotensin 2'ye dönüşür. Anjiotensin 2 güçlü bir vazokonstriktör olup sempatik sistemi etkileyerek vasküler tonusu artırır(120,121). Anjiotensin 2; aldosteron salgılanmasını ve renal vazokonstriksiyon ile sodyum retansiyonu yapar ve antidiüretik hormon (ADH) üzerinden su retansiyonu ve volüm artışını sağlar(122,123). Anjiotensin 2'nin diğer etkileri; AT-1R üzerinden hücre proliferasyonu, miyokard üzerine pozitif inotropik etki, fibröz doku oluşumu, büyüme faktörleri artışı, AT-2R reseptörleri üzerinden vazodilatasyon ve hücre proliferasyonunun inhibe edilmesidir.

Anjiotensin converting enzimin diğer önemli substratı bradikininidir. Kininler inflamasyon, ağrı, vazodilatasyon, analjezi gibi etkileri mevcut olup bradikininin interlökin-1 beta, interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekroz faktörü salgılanmasını uyararak inflamasyon ve fagositozu aktive ederler (124). Kininler vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF, "vasküler endotelial growth faktör") aktivasyonu ve anjiyogenezisi uyarır(124). Anjiotensin converting enzimin diğer adı kininaz 2 olup bradikininini parçalayarak seviyesini düşürür.



Şekil 2. Anjiotensin converting enzim (ACE) etki mekanizması

2.2.2. Anjiotensin Converting Enzim (ACE) İle İlgili Hastalıklar

ACE öncelikle vasküler endotel hücrelerde sentezlenir daha sonra akciğerler başta olmak üzere alveolar makrofaj, böbrek, beyin, ince bağırsakta lokalize olur(131). Serum anjiotensin converting enzim (ACE) seviyesinin ölçülmesini bu enzimin seviyesi hastaların yaklaşık %60'ında yüksek olduğundan günümüzde en çok sarkoidoz hastalığında faydası olmaktadır(127). Pulmoner sarkoidozda gelişen granümatöz inflamasyonda alveolar makrofajların rol oynadığı düşünülmektedir. Serum anjiotensin converting enziminin seviyesinin değiştiği diğer hastalıklar; silikozis, berilyozis, lepra, Hodgkin hastalığı, Gaucher hastalığı, mantar ve mikobakteri hastalıkları, miliyer tüberküloz, akciğer kanseri, KOAH, kistik fibrozis gibi hastalıklarda serum ACE seviyesi değişiklik gösterir(125-130). Yetişkinlerde serum anjiotensin converting enzim düzeyi 18-55 ACE ünitesidir. Yüksek düzeydeki serum ACE düzeyleri vasküler duvar kalınlık artışına ve ateroskleroza neden olur(132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Amacımız obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) ciddiyeti, apne-hipopne indeksi(AHI), uyku etkinliği ve apne zamanı ile serum anjiotensin converting enzim (ACE) ilişkisini saptamaktır. Bu çalışmamız için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 25.10.2022 tarihinde 2022.182.10.06 protokol numarası ile onay alınmıştır. Toplam 90 hasta alınmıştır. Çalışmaya katılan bütün gönüllü hastalara Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonunda belirtilen etik kurallara, İyi Klinik Uygulamaları (İKU), İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) kaidelerine ve kişileri korumayı sağlayan düzenlemelere göre davranılmıştır.

3.1. Olgu Seçim

Çalışmamıza katılan hastalar Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali veya dış merkezden OUAS şüphesi olup polisomnografi (PSG) tetkiki için gelen hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya katılan her hastaya gönüllü olur onam formu anlatılmış ve hastalar yapılan çalışma hakkında, polisomnografi (PSG) testi ve kan tetkiki konusunda bilgilendirilmiş yan etkiler olası riskler konusundan aydınlatılmış ve gönüllü olur onam formu imzalatılmıştır. Hastalar hastanemizin Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak PSG testi yapılmıştır. Test öncesi cinsiyet, boy uzunluğu, kilo, VKİ, sigara alışkanlığı, kronik hastalık öyküsü, iletişim bilgileri, kimlik bilgileri not edilmiştir. PSG yapılan gecenin ertesi sabahı venöz kandan serum ACE, hemogram, biyokimya için hastalardan kan alınmıştır.

Yapılan PSG testinde OUAS olan ve olmayan hastalar saptanmıştır. Grupların oluşmasında ICSD-2 sınıflaması temel alındı ve bu sınıflamada $AHI \leq 5$ olanlar normal, $AHI = 5-15$ olanlar

hafif OUAS, $AHI=16-30$ olanlar orta OUAS, $AHI \geq 30$ olanlar ağır OUAS olarak kabul edilmektedir(15). AHI sonucu 5'in üzerinde gelen ve PSG sonucu OUAS olan 60 hastanın 30 tanesi erkek, 30 tanesi kadın olarak hasta grubu oluşturulmuştur. OUAS olmayan AHI sonucu 5'in altında gelen horlama olarak değerlendirilen 30 hasta ise 15'i kadın, 15'i erkek olarak kontrol grubu oluşturulmuştur.

PSG ile değerlendirilen parametreler;

1. Uyku etkinliği, uyku evrelerinin dağılımı (süre-yüzde)
2. Obstrüktif ve santral apnelerin ve hipopnelerin sayısı
3. Apne indeksi, hipopne indeksi, apne-hipopne indeksi (REM, NonREM ve total)
4. Arousal indeksi ve oksijen desaturasyon indeksi (REM, NonREM ve total)
5. Ortalama saturasyon, maksimum ve minimum saturasyon (REM, NonREM, total)
6. Saturasyonun %90'ın altında geçtiği süre

3.2. Gönüllü Hastaların Kriterleri

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- 1-18 yaşından büyük olmak
- 2-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 3-PSG testinin yapılmış olması
- 4-Bilinen kronik akciğer,kalp,böbrek hastalığı olmayanlar
- 5-Hipertansiyon öyküsü , ACE inh ve ARB inh kullanımı olmayanlar
- 6- Bağ doku hastalığı, romatolojik ve otoimmün hastalığı olmayan hastalar

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1-18 yaş altı olmak
- 2-Çalışmaya katılmaya onay vermeyen hastalar ya da onay verdikten bir süre sonra vazgeçen hastalar
- 3-PSG testi olmayanlar veya PSG testi sırasında uyumsuzluk ya da herhangi bir nedenle testi tamamlanmadan sonlandıranlar
- 4-Kanser tanısı olanlar ve kanser nedeniyle aktif tedavi alanlar veya takipte olanlar
- 5-Kronik kalp,akciğer,böbrek hastalığı gibi kronik komorbid hastalığı olanlar
- 6- Hipertansiyon öyküsü , ACE inh ve ARB inh kullanımı olanlar
- 7-Bağ doku hastalığı, romatolojik ve otoimmün hastalığı olan hastalar

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışma 90 hastanın tek bir merkezden elde edilen veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS (statistical package for social sciences, for Windows, release 18.0.0 standard version) programı kullanılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma frekans ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan değişkenlerin hangi gruplar arasında fark olduğunu tespit etmek için Mann- Whitney U testi yapılmıştır. Ayrıca değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi analizinde Pearson Korelasyon testi ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerin tamamında $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 90 kişi katılmış olup bunlar OUAS olan hasta grubu ve OUAS olmayan kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Gönüllüler Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine OUAS şüphesi ile başvuran veya dış merkezden OUAS şüphesi olup polisomnografi (PSG) tetkiki için gelen hastalardan oluşmaktadır.

PSG testi öncesi cinsiyet, boy uzunluğu, kilo, VKİ, sigara alışkanlığı incelenmiş olup 30 erkek(%50) ve 30 kadın(%50) olmak üzere 60 kişi OUAS hastası grubu, 15 erkek (%50) ve 15 kadın (%50) olmak üzere 30 kişilik gönüllü kontrol grubu vardır. OUAS grubunda 31 kişide sigara içme öyküsü, kontrol grubunda ise 16 kişide daha öncesinden sigara içme öyküsü mevcuttur. OUAS ve kontrol grubunun özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 9. Çalışma hastalarının demografik özellikleri

	Hasta (N=60)	Kontrol(N=30)	Normallik Durumu	Varyans Homojenliği	T-Testi p değeri
Yaş	52,02±9,71	42,8±10,45	Normallik yok	Homojendir	0,000
Kilo	90,37±10,96	69,33±11,02	Normal	Homojendir	0,000
Boy	166,97±9,6	170,37±10,06	Normallik yok	Homojendir	0,123
VKİ(kg/m ²)	32,62±4,968	23,723±2,38	Normal	Homojen değildir	0,000

* p < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Her iki gruba PSG testi yapılmış olup sonuçları ortalama olarak aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışma hastalarının ortalama PSG değerleri

	Hasta (N=60)	Kontrol (N=30)	Normallik Durumu	Varyans Homojenliği	T-Testi p değeri
AHI	38,04±22,12	2,32±2,16	Normal	Homojen değildir	0,000
Toplam uyku süresi	406,23±48,4	428,5±56,5	Normal	Homojendir	0,055
Uyku etkinliği	0,89±0,07	0,87±0,10	Normallik Yok	Homojendir	0,308
Arousal indeks	41,76±26,88	7,58±11,4	Normal	Homojen değildir	0,000
Minimum spo2	76,05±14,84	88,2±4,475	Normallik Yok	Homojen değildir	0,000
Maksimumspo2	95,08±1,84	96,2±1,215	Normallik Yok	Homojendir	0,003
Desaturasyon indeks	32,14±23,65	4,753±3,841	Normal	Homojen değildir	0,000

* p < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

PSG yapılan gecenin ertesi sabahı venöz kandan serum ACE, hemogram, biyokimya için hastalardan kan alınmıştır. OUAS ve kontrol grubunun ortalama kan değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışma hastalarının ortalama kan değerleri

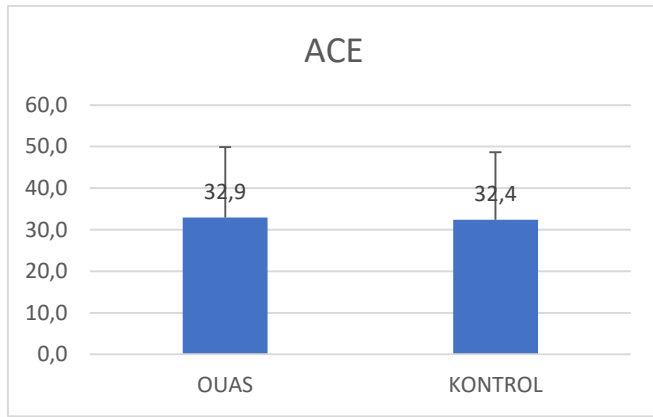
	Hasta (N=60)	Kontrol (N=30)	Normallik Durumu	Varyans Homojenliği	T-Testi p değeri
Glukoz (Açlık)	106,83±21,06	98,6±19,45	Normallik Yok	Homojendir	0,076
Kolesterol(mg/dl)	198,35±43,41	188,9±50,28	Normal	Homojendir	0,0359
HDL(mg/dl)	44,35±12,79	48,7±12,11	Normal	Homojendir	0,125
TG(mg/dl)	178,4±98,2	137,7±64,2	Normallik Yok	Homojendir	0,043
CRP (mg/L)	4,426±5,499	3,036±3,847	Normallik Yok	Homojendir	0,218
Fibrinojen (mg/dl)	329,49±65,26	310,2±75,5	Normal	Homojendir	0,214
Sedimentasyon	18,2±15,92	14,47±13,77	Normallik Yok	Homojendir	0,276
Troponin (ng/L)	6,722±3,848	4,59±2,632	Normallik Yok	Homojen değildir	0,003
Ferritin (ng/mL)	84,27±76,27	78,3±83,7	Normallik Yok	Homojendir	0,734
Hemoglobin(g/dl)	13,742±1,873	13,897±1,48	Normal	Homojendir	0,694
Kreatinin (mg/dl)	0,8197±0,2977	0,7817±0,1806	Normallik Yok	Homojendir	0,523

* p < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda OUAS ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve ortalama PSG değerlerinden VKİ, AHİ, arousal indeks, desaturasyon indeks, minimum ve maksimum spo2 değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur. OUAS ve kontrol gruplarının ortalama kan değerlerinden kolesterol, TG ve troponin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Çalışmamızda OUAS ve kontrol gruplarının serum ACE değerleri incelenmiştir. OUAS olan grupta erkeklerin ortalama serum ACE değeri $33,56 \pm 16,62$ IU/L , kadınların ortalama serum ACE değeri $32,27 \pm 17,61$ IU/L , tüm grubun ortalama serum ACE değeri $32,92 \pm 16,98$ IU/L hesaplanmıştır.

Kontrol grubunda erkeklerin ortalama serum ACE değeri $35,69 \pm 20,33$ IU/L , kadınların serum ACE değeri $29,14 \pm 10,37$ IU/L, tüm grubun serum ACE değeri $32,42 \pm 16,21$ IU/L hesaplanmıştır.



Şekil 3. OUAS ve kontrol grubu ortalama serum ACE değerleri

*($p=0,5868$)

Tablo 12. Çalışma hastalarının ortalama serum ACE değerleri

	OUAS	Kontrol	p değeri
Kadın	$32,27 \pm 17,61$ IU/L	$29,14 \pm 10,37$ IU/L	$p=0,771$
Erkek	$33,56 \pm 16,62$ IU/L	$35,69 \pm 20,33$ IU/L	$p=0,806$
Tüm grup	$32,92 \pm 16,98$ IU/L	$32,42 \pm 16,21$ IU/L	$p=0,5868$

* $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

OUAS olan grupta erkek ve kadınların serum ACE değerleri incelendiğinde erkeklerin ortalama serum ACE değeri kadınlara göre yüksek olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0,530$)

Kontrol grubunda erkek ve kadınların serum ACE değerleri incelendiğinde erkeklerin serum ACE değeri kadınlardan yüksek olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0,334$)

OUAS grubu ile kontrol grubu serum ACE değerleri incelendiğinde OUAS olan hastaların ortalama ACE değeri kontrol grubuna göre yüksek izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p=0,5868$)

OUAS erkek ile kontrol grubu erkeklerin serum ACE değerleri incelediğinde OUAS olan erkeklerin ortalama serum ACE değeri kontrol grubuna göre düşük izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p=0,806)

OUAS kadın ile kontrol grubu kadınların serum ACE değerleri incelendiğinde OUAS olan kadınların ortalama serum ACE değeri kontrol grubuna göre yüksek izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p=0,771)

OUAS olan grupta PSG sonucuna göre 34 kişide (%56,6) ağır, 23 kişide (%38,3) orta ve 3 kişide (%5,1) hafif OUAS mevcuttur. OUAS şiddetine göre serum ACE ortalama değerleri ağır OUAS olanlar 35,14±18,93 IU/L, orta OUAS 30,24±13,72 IU/L, hafif OUAS 28,3±18 IU/L olarak hesaplanmış olup OUAS şiddeti arttıkça serum ACE değerinde artış izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p=0,770)

Tablo 13. OUAS olan grupta PSG sonucuna göre ortalama serum ACE değerleri

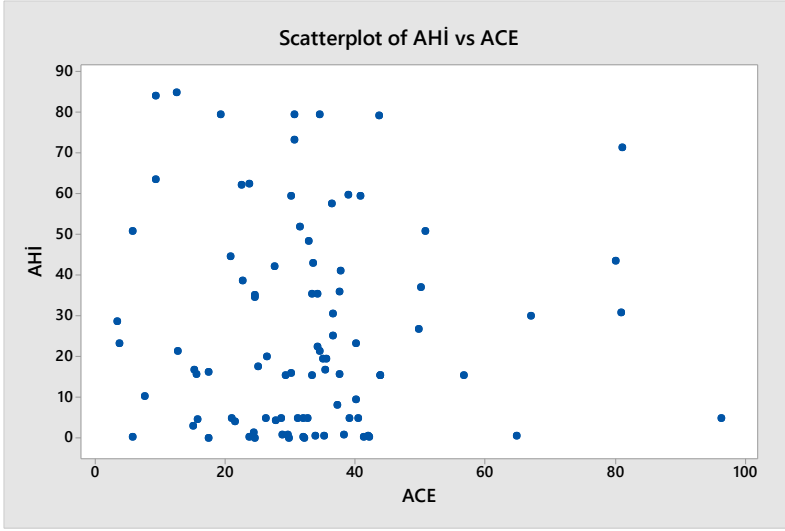
	Kadın	Erkek	p değeri
Hafif OUAS	22,4±21 IU/L	40,1 IU/L	p> 0,05
Orta OUAS	29,14±11,44 IU/L	31,67±16,78 IU/L	p=0,671
Ağır OUAS	36,31±21,4 IU/L	34,21±17,3 IU/L	p=0,946

* p < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

PSG sonucu hafif OUAS gelen 1 erkek (%3,3) ile 2 kadınların (%6,6) ortalama serum ACE değerleri değerlendirildiğinde erkeklerin ortalama serum ACE değeri 40,1 IU/L , kadınların 22,4±21 IU/L olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.

PSG sonucu orta OUAS gelen 10 erkekler (%33,3) ile 13 kadınların (%43,3) ortalama serum ACE değerleri karşılaştırıldığında erkeklerin ortalama serum ACE değeri 31,67±16,78 IU/L, kadınların 29,14±11,44 IU/L olarak hesaplanmıştır. Erkeklerin ortalama serum ACE değeri kadınlara göre yüksek izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p=0,671)

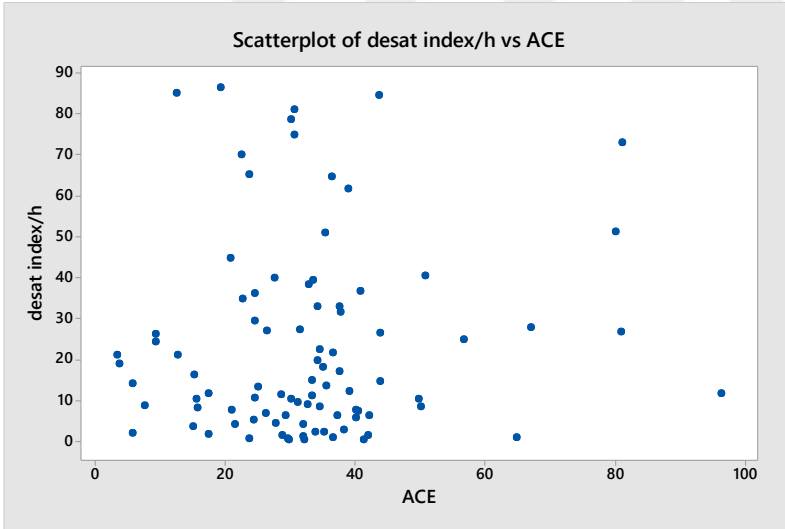
PSG sonucu ağır OUAS gelen 19erkekler (%63,4) ile 15kadınların (%50,1) serum ACE değerleri karşılaştırıldığında erkeklerin ortalama serum ACE değeri 34,21±17,3 IU/L kadınların 36,31±21,4 IU/L olarak hesaplanmıştır. Erkeklerin ortalama serum ACE değeri kadınlara göre düşük izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p=0,946)



Şekil 4. Serum ACE ile AHİ arasındaki korelasyon

*p=0,931 r= -0,009

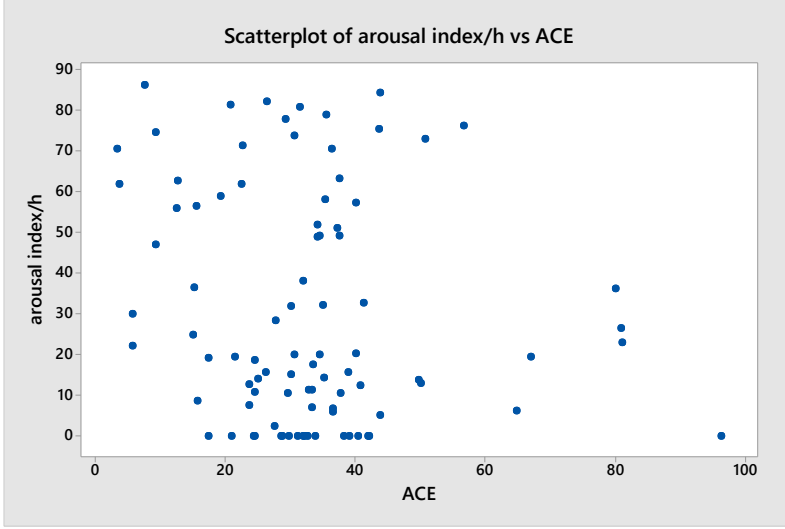
AHİ ile serum ACE arasında korelasyon testi yapıldığında anlamlı düzeyde fark olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 5. Serum ACE ile desatürasyon indeksi arasındaki korelasyon

*p=0,469 r= 0,077

Desatürasyon indeksi ile serum ACE arasında korelasyon testi yapıldığında anlamlı düzeyde fark olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 6. Serum ACE ile arousal indeks arasındaki korelasyon

*p=0,099 r= - 0,175

Arousal indeks ile serum ACE arasında korelasyon testi yapıldığında anlamlı düzeyde fark olmadığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında solunum çabası olmasına rağmen ağız ve burunda hava akımının olmadığı, tekrarlayıcı total(apne) veya parsiyel(hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir uyku bozukluğudur (1,2). Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) ilk tanımı 19. yüzyılda yapılmasıyla birlikte 1956 yılında sendromun klinik bulguları ortaya konulmuştur(133). Tanısında altın standart olan polisomnografi (PSG), Gastaut tarafından 1965 yılında ilk kez uygulanmıştır(7).

Obstrüktif uyku apnesi sendromunda tekrarlayan apne nedeniyle tekrarlayan hipoksi ve daha sonrasında reoksijenasyon meydana gelmektedir. Bu tekrarlanan süreçler neticesinde serbest oksijen radikalleri, vasküler endotelial disfonksiyon, enflamasyon bozukluğu, oksidatif stres artışı, metabolik ve koagülasyon bozukluğu da oluşur. Obstrüktif uyku apnesi sendromunda izlenen ve tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon; oksidatif stres oluşumu ve sistemik inflamasyonun aktivasyonu gibi patolojik mekanizmaların birincil tetikleyici olduğu düşünülmektedir(135). Bu patolojik mekanizmaların tekrarlanması ve birikmesi sadece kardiyovasküler ve metabolik morbiditede artışa yol açmakla kalmaz ayrıca yaşlanma sürecinin çeşitli yönleri üzerinde önemli bir etkiye neden olur(136). Hastalığa ve semptomlarına yönelik gerekli ve yeterli önlemler alınmadığı durumda ise morbidite ve mortalitede artış izlenmektedir(20).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) başlıca risk faktörleri vardır bunlar; obezite, boyun çevresi, boyun çevresinin artması, 40-65 yaş grubu erkek cinsiyet, ırk, sigara ve alkol kullanımı, retrognati, mikrognati, uvulanın büyük olması, yumuşak damağın uzun olması, tonsil hipertrofisidir (36,37). Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) sıklığı artmaktadır (41). Özellikle üst vücut bölgesi obezitesi olanlar ve vücut kitle

indeksi (VKİ)≥40 kg/m² olan morbid obezlerde obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) görülme riski daha fazladır (42,43).

Anjiotensin converting enzim (ACE); çinko bağımlı bir dikarboksipeptidazdır ve vasküler endotel, akciğer, erkeklerde germinal hücrelerde, silyalı intestinal epitel, renal proksimal tübül epitelinde bulunur(110). Vasküler endotelial hasar eşlik eden pulmoner hastalıklarda ACE enzim aktivitesi değişebilmektedir(10). Çünkü bu enzim özellikle akciğerde üretilir ve enzim pulmoner damarların endotel hücrelerin luminal kısmında bulunur. Bazı çalışmalarda OUAS hastalarında ACE enzim aktivitesinin azaldığı bildirilirken, bazı çalışmalarda da arttığı bildirilmiştir(134).

Yanzhong Li ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı bir çalışmada hipertansiyonu olan OUAS hastalarında serum anjiyotensin 2 düzeyini araştırmak için hipertansiyonu olan 30 OUAS hastası, hipertansiyonu olmayan 30 OUAS hastası ve kardiyovasküler hastalığı olmayan 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 90 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Anjiotensin 2'nin serum düzeyi hipertansiyonu olan ve olmayan OUAS hastalarının sağlıklı kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p<0.01). Anjiotensin 2'nin serum düzeyi hipertansiyonu olan ve olmayan OUAS hastalar arasında değerlendirildiğinde p>0.05 olarak hesaplanmış ve anlamlı bir farklılık saptanmamış. Bu çalışmanın verilerine göre OUAS olan hastalarda renin-anjiotensin sisteminin aktivitesi daha yüksek olması hipertansiyon gelişmesinde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir(59). A. Barceló ve ark.'nın 2001 yılında OUAS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde plazma ACE aktivitesi ve ACE geninin polimorfizmleri adlı bir çalışmalarında toplam 63 OUAS hastası ve 32 sağlıklı birey incelenmiş, ACE inhibitörleri veya sürekli pozitif hava yolu basıncı ile tedavi edilen hastalar ve ayrıca sabah erkenden kan örneği alınmayan kontroller çalışma dışı tutulmuş. ACE aktivitesi OUAS hastalarında (53.9±2.5 IU/L) sağlıklı kontrollere göre (42.4±3.1 IU/L , p<0.01) daha yüksek saptanmış. Çalışmanın sonucunda tedavi edilmemiş OUAS hastalarında ACE plazma aktivitesinin arttığı gösterilmiştir(137). John Amit Benjamin ve ark.'nın 2008 yılında obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun anjiotensin converting enzimin (ACE) aktivasyonu yoluyla hipertansiyona ve endotel disfonksiyonuna neden olup olmadığının saptanması amacıyla yaptığı kesitsel ve prospektif bir çalışmada Birleşik Krallık Hastanesinde uyku bozukluğu olan 26 tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apne hipopne sendromlu hastalar, 26 kişi horlayan ve 26 kişi sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 78 kişi dahil edilmiş. Ortalama serum ACE değeri OUAS hastalarında 33 IU/L, horlayan grupta 36 IU/L, sağlıklı kontrol grubunda 32 IU/L olarak saptanmış ve ortalama serum ACE değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiş (p=0,63). 6 ay

sonra obstrüktif uyku apne hipopne sendromu olan grup ve horlayan hastaların olduğu grubun tekrar serum ACE değerleri incelenmiş anlamlı bir fark izlenmemiş ($p=0,9$) ve obstrüktif uyku apne hipopne sendromu olan grup bu 6 aylık süre içerisinde CPAP tedavisi almış, 3 obstrüktif uyku apne hipopne sendromu olan hasta 6 ay sonra tekrar başvurmamış; 6 kişi daha yeniden katılmış, ancak değerlendirmeden önce çeşitli zamanlarda makinelerini kullanmayı bırakmışlar. Bu nedenle güvenilir kullanım verileri alınamamış(31). Bizim çalışmamızda serum ACE değerini etkileyebilecek faktörler dahil edilmeme kriteri olarak sunulmuş olup serum ACE ile OUAS arasındaki ilişkiyi şeffaf şekilde göstermek istedik. Çalışmaya katılan gönüllülerden sadece PSG yapılan gecenin ertesi sabahı kan alındı, kontrol serum ACE için tekrar kan alınmadı. OUAS olan grupta erkeklerin ortalama serum ACE değeri $33,56\pm 16,62$ IU/L , kadınların ortalama serum ACE değeri $32,27\pm 17,61$ IU/L , tüm grubun ortalama serum ACE değeri $32,92\pm 16,98$ IU/L, kontrol grubunda erkeklerin ortalama serum ACE değeri $35,69\pm 20,33$ IU/L , kadınların serum ACE değeri $29,14\pm 10,37$ IU/L, tüm grubun serum ACE değeri $32,42\pm 16,21$ IU/L hesaplanmıştır. OUAS olan hastaların ortalama ACE değeri kontrol grubuna göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi($p=0,5868$). OUAS ve kontrol grubunda cinsiyetler arasında da korelasyon incelendi ve $p > 0,05$ olarak hesaplanarak cinsiyetler arasındaki korelasyonda istatistiksel bir anlam görülmedi. Çalışmaya katılan OUAS hastalarının tedavi öncesi serum ACE değerleri olmadığı için OUAS hastalarında serum ACE değerindeki değişiklik veya tedavinin serum ACE' ye etkisi değerlendirilememiştir.

HK. Mishra ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı bir çalışmada obstrüktif uyku apnesi sendromu olan kuzey Hindistan popülasyonunda anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi sıklığını belirlemek için PSG sonucu OUAS olan 395 kişi ile olmayan 418 kişi, toplamda 813 kişi ile bir çalışma yapılmış. Serum ACE aktivitesi OUAS olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında OUAS olanlarda önemli ölçüde azalmış olarak saptanmış ve $p=0.04$ ile azalma anlamlı olarak hesaplanmıştır(25). 2010 yılında T. Yakut ve ark.'nın Türk hastalarda OUAS ile ACE geninin I/D polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında 37 kişiden oluşan kontrol grubu ve 64 kişiden oluşan OUAS hastası olan grup olmak üzere toplam 101 kişi ile yapılmış. OUAS grubu ile kontrol grubunun ACE geninin I/D polimorfizmleri saptanmış ve farklı tipteki genotipler belirlenerek her iki grup arasında karşılaştırıldığında $p>0.05$ olarak hesaplanmıştır ve anlamlı bir fark izlenmemiş. ACE I/D gen polimorfizminin Türk hastalarda OUAS için genetik bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmış(23). Candan Oğuş ve ark.'nın 2010 yılında OUAS olan Türk hastalarda serum ACE aktivitesini ve anjiotensin converting enziminin insersiyon/delesyon polimorfizmini araştırmak için 97 kişiden oluşan bir

Çalışma yapılmış ve bu çalışmasında serum ACE aktivitesi ağır OUAS olan hastalarda hafif OUAS olanlara göre düşük saptanmış ve $p=0.006$ hesaplanarak bu düşüş anlamlı kabul edilmiş(22). Bizim alışmamızda OUAS olan grupta PSG sonucuna göre 34 kişide (%56,6) ağır, 23 kişide (%38,3) orta ve 3 kişide (%5,1) hafif OUAS mevcuttu. OUAS şiddetine göre serum ACE ortalama değerleri ağır OUAS olanlar $35,14\pm 18,93$ IU/L, orta OUAS $30,24\pm 13,72$ IU/L, hafif OUAS $28,3\pm 18$ IU/L olarak hesaplanmış olup OUAS şiddeti arttıķa serum ACE değerinde artış izlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.($p=0,770$) PSG sonucuna göre cinsiyetler arasındaki korelasyon incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.



6.SONUÇLAR

OUAS olan grupta erkek ve kadınların serum ACE değerleri incelendi ve erkeklerin ortalama serum ACE değeri kadınlara göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Kontrol grubunda erkek ve kadınların serum ACE değerleri incelendi erkeklerin serum ACE değeri kadınlardan yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. OUAS grubu ile kontrol grubu serum ACE değerleri incelendiğinde OUAS olan hastaların ortalama ACE değeri kontrol grubuna göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

OUAS erkek ile kontrol grubu erkeklerin serum ACE değerleri incelendiğinde OUAS olan erkeklerin ortalama serum ACE değeri kontrol grubuna göre düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. OUAS kadın ile kontrol grubu kadınların serum ACE değerleri incelendiğinde OUAS olan kadınların ortalama serum ACE değeri kontrol grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

AHİ ile serum ACE arasında korelasyon testi yapıldığında anlamlı düzeyde fark olmadığı tespit edilmiştir. Arousal indeks ile serum ACE arasında ve desaturasyon indeks ile serum ACE arasında korelasyon testi yapıldığında anlamlı düzeyde fark olmadığı tespit edilmiştir. PSG sonucuna göre OUAS şiddeti arttıkça serum ACE değerinde artış izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmamız OUAS ile serum ACE arasındaki potansiyel ilişkiyi göstermek amacıyla yapılmıştır. Literatürdeki bazı çalışmaların aksine serum ACE ile OUAS arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup bu ilişkinin daha iyi aydınlatılması için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında solunum çabası olmasına rağmen ağız ve burunda hava akımının olmadığı, tekrarlayıcı üst solunum yolu obstrüksiyonları, hipoksi, reoksijenizasyon, arousallar ile karakterize bir uyku bozukluğudur. Bu tekrarlanan süreçte oluşan serbest oksijen radikalleri, vasküler endotelial disfonksiyon nedeniyle kardiyovasküler ve metabolik morbiditede artışa yol açar.

Anjiotensin converting enzim (ACE); çinko bağımlı bir dikarboksiptidazdır. Bu enzim özellikle akciğerde üretilir ve pulmoner damarların endotel hücrelerin luminal kısmında bulunur. Anjiotensin 1' in Anjiotensin 2 'ye dönüşmesini kataliz ederken bronkokonstrüktör ve inflamatuvar mediatörler olan bradikinin ve substans P'nin inaktive edilmesinde rol oynar. Vasküler endotelial hasar eşlik eden pulmoner hastalıklarda ACE enzim aktivitesi değişebilmektedir.

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS)'in ciddiyeti, apne-hipopne indeksi(AHI) ve apne zamanı ile serum anjiotensin converting enzim (ACE) ilişkisi gösteren Türk popülasyonuna ait veri çok az bulunmakta olup çalışmamızın amacı da uygun hasta grubundan bilimsel yöntemlerle elde ettiğimiz veriler ile obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) ile serum anjiotensin converting enzim (ACE) arasındaki ilişkisini saptamaktır.

Prospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Gönüllü olarak toplam 90 kişi katılmıştır. Gönüllüler PSG sonucuna göre OUAS olan hasta grubu, OUAS olmayan kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Gönüllüler Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine OUAS şüphesi ile başvuran veya dış merkezden OUAS şüphesi olup polisomnografi (PSG) tetkiki için gelen hastalardan oluşmaktadır. Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak PSG testi yapılmıştır. Test öncesi cinsiyet, boy uzunluğu, kilo, VKİ, sigara alışkanlığı, kronik hastalık öyküsü, iletişim bilgileri, kimlik bilgileri not edilmiştir. PSG yapılan gecenin ertesi sabahı venöz kandan serum ACE, hemogram, biyokimya için hastalardan kan alınmıştır.

OUAS olan grupta erkeklerin ortalama serum ACE değeri $33,56 \pm 16,62$ IU/L , kadınların ortalama serum ACE değeri $32,27 \pm 17,61$ IU/L , tüm grubun ortalama serum ACE değeri $32,92 \pm 16,98$ IU/L hesaplanmıştır. Kontrol grubunda erkeklerin ortalama serum ACE değeri $35,69 \pm 20,33$ IU/L, kadınların serum ACE değeri $29,14 \pm 10,37$ IU/L, tüm grubun serum ACE değeri $32,42 \pm 16,21$ IU/L hesaplanmıştır. OUAS olan grupta PSG sonucuna göre 34 kişide

(%56,6) ağır, 23 kişide (%38,3) orta ve 3 kişide (%5,1) hafif OUAS mevcuttur. OUAS şiddetine göre serum ACE ortalama değerleri ağır OUAS olanlar $35,14 \pm 18,93$ IU/L, orta OUAS $30,24 \pm 13,72$ IU/L, hafif OUAS $28,3 \pm 18$ IU/L olarak hesaplanmış olup OUAS şiddeti arttıkça serum ACE değerinde artış izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

OUAS ve kontrol grubundaki serum ACE değerleri ve cinsiyetler arasındaki serum ACE değerleri karşılaştırıldı istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. AHİ ile serum ACE değerleri arasındaki korelasyon yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Anjiotensin converting enzim, Hipoksi, Obstrüktif uyku apnesi sendromu, PSG testi



THE RELATIONSHIP OF SERUM ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) LEVEL WITH THE SEVERITY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (OSAS)

SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep disorder characterized by repetitive upper airway obstructions, hypoxia, reoxygenation, and arousals, in which there is no airflow in the mouth and nose despite respiratory effort during sleep. Free oxygen radicals formed in this repetitive process lead to an increase in cardiovascular and metabolic morbidity due to vascular endothelial dysfunction.

Angiotensin converting enzyme (ACE); It is a zinc dependent dicarboxypeptidase. This enzyme is produced mainly in the lung and is found in the luminal portion of the endothelial cells of the pulmonary vessels. While catalyzing the conversion of Angiotensin 1 to Angiotensin 2, it plays a role in inactivating bradykinin and substance P, which are bronchoconstrictors and inflammatory mediators. ACE enzyme activity may change in pulmonary diseases accompanied by vascular endothelial damage.

There is very little data from the Turkish population showing the relationship between the severity of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), apnea-hypopnea index (AHI), apnea time, and serum Angiotensin converting enzyme (ACE). The aim of our study is to determine the relationship between Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and serum Angiotensin converting enzyme (ACE) with the data we obtained from the appropriate patient group using scientific methods.

It is a prospective and cross-sectional study. A total of 90 people participated voluntarily. According to the volunteer PSG results, the patient group with OSAS was divided into the control group without OSAS. Volunteers consisted of patients who applied to Tekirdağ Namık Kemal University Medical Faculty Hospital Chest Diseases Polyclinic with the suspicion of OSAS or who were suspected of OSAS from an external center for polysomnography (PSG) examination. PSG test was performed by inpatient overnight in the Sleep Disorder Unit. Before the test, gender, height, weight, BMI, smoking habit, history of chronic disease, contact information, and identity information were noted. The next morning after PSG, blood was taken from the patients for serum ACE, hemogram and biochemistry from venous blood.

The mean serum ACE value of men in the OSAS group was 33.56 ± 16.62 IU/L, the mean serum ACE value of women was 32.27 ± 17.61 IU/L, the mean serum ACE value of the whole group was 32.92 ± 16.98 IU/L calculated. The mean serum ACE value of men in the control group was 35.69 ± 20.33 IU/L, the serum ACE value of women was 9.14 ± 10.37 IU/L, and the serum ACE value of the whole group was 32.42 ± 16.21 IU/L.

In the group with OSAS, according to PSG results, it was severe in 34 (56.6%), moderate in 23 (38.3%), and 3 (5.1%) individuals. According to the severity of OSAS, mean serum ACE values were calculated as 35.14 ± 18.93 IU/L for severe OSAS, 30.24 ± 13.72 IU/L for moderate OSAS, 28.3 ± 18 IU/L for mild OSAS. As the severity of OSAS increased, an increase in serum ACE value was observed, and there was no statistically significant difference.

Serum ACE values in OSAS and control groups and serum ACE values between genders were compared and no statistically significant difference was observed. When the correlation between AHI and serum ACE values was made, no statistically significant difference was observed.

Keywords: Angiotensin converting enzyme, Hypoxia, Obstructive sleep apnea syndrome, PSG test

KAYNAKLAR

1. McNicholas, W. T. et al. Public health and medicolegal implications of sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 20, 1594–1609 (2002).
2. Witkowski, A. & Kaździela, J. Obstructive sleep apnea. Ren. Denervation A New Approach to Treat. *Resist. Hypertens.* 197–201 (2015) doi:10.1007/978-1-4471-5223-1_24.
3. Young, T., Peppard, P. E., Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective. *American Journal Of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165, 1217-1239
4. Tilkian, A., & Dement, W. C. (1976). The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*, 27, 465-84.
5. Stradling, J. R., & Davies, R. J. O. (2004). Sleep· 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax*, 59(1), 73-78.
6. Pack, A. I. (2006). Advances in sleep-disordered breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 7-15.
7. Köktürk Ö. Uykuda solunum bozuklukları (USB); tarihçe, hanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz Toraks* 1998; 46: 187-92.
8. Kapur, V. K. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine* vol. 13 479–504 (2017).
9. Jaime, C. M.-Á. S.-Q. C. C.-B. Á. S.-A. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 196, 1–32 (2018).
10. Rohatgi PK Serum angiotensin converting enzyme in pulmonary disease. *Lung* 1982;160(6):287-301
11. Rigat B. Hubert C. Corvol P. Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human Angiotensin 1 converting enzyme gene (DCPI). *Nucleic Acids Res.* 1992; 20:1433.

12. American Academy of Sleep Medicine. (2005). International classification of sleep disorders. *Diagnostic and coding manual*, 51-55.
13. Shneerson, J. M. (2009). *Sleep medicine: a guide to sleep and its disorders*. John Wiley & Sons.
14. Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Marcus, C., & Vaughn, B. V. (2012). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *Rules, Terminology and Technical Specifications*, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine, 176, 2012.
15. American Academy of sleep Medicine Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-689.
16. Butkov N Atlas of Clinical Polysomnography Vol. II. Ashland, Ore: Synapse Media Inc; 1996;184-189
17. West P, Kryger MH. Sleep and respiration: terminology and methodology Clin Chest Med. 1985 Dec;6(4):691-712
18. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 tr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689
19. Çuhadaroğlu Ç. Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları. In: Özlü T (ed). *Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler*. Ankara: Başak Matbaacılık; 2008. 493-508.
20. Kripke, D. F., Ancoli-Israel, S., Klauber, M. R., Wingard, D. L., Mason, W. J., & Mullaney, D. J. (1997). Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40–64 years: a population-based survey. *Sleep*, 20(1), 65-76.
21. ALA/ATS, International Conference of the American Lung association / American Thoracic Society. Boston. Massachusetts USA, 1998
22. Ogus, C., Ket, S., Bilgen, T. et al. Insertion/Deletion Polymorphism and Serum Activity of the Angiotensin-Converting Enzyme in Turkish Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Biochem Genet* 48, 516–523 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10528-010-9335-2>

23. Lack of association of ACE gene I/D polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome in Turkish patients T Yakut¹, M Karkucak, A Ursavas, T Gulden, B Burgazlioglu, O Gorukmez, M Karadag <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20449805/>
24. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular) Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008, 1(1-45).
25. Mishra, H.K., Sharma, S.K. & Sreenivas, V. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in north Indian population with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 17, 1029–1037 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0795-y>
26. Gaudette E., Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010; 50:31-50.
27. Kuna S., Remmers JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of Sleep Medicine*. 3rd.
28. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(3): 288-300.
29. Çiftçi B. Uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Toraks Derneği Merkezi Kursları*, Ankara, 2004:58-65.
30. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Ders Notları* 2007: 85-100.
31. Serum Angiotensin Converting Enzyme and the Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome John Amit Benjamin, M.R.C.P.,¹ Maria Moller, Ph.D.,² Philip Ebden, Ph.D.,³ Ionah Bartle, H-Tech M.P.P.M.,¹ and Keir E. Lewis, M.D.^{1,2}
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542488/>
32. Schellenberg, J. B., Maislin, G., & Schwab, R. J. (2000). Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea: the importance of oropharyngeal structures. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(2), 740-748.
33. Rowley, J. A., Sanders, C. S., Zahn, B. R., & Badr, M. S. (2002). Gender differences in upper airway compliance during NREM sleep: role of neck circumference. *Journal of applied physiology*, 92(6), 2535-2541.

34. Schotland, H. M., Insko, E. K., & Schwab, R. J. (1999). Quantitative magnetic resonance imaging demonstrates alterations of the lingual musculature in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 22(5), 605-613.
35. Mezzanotte, W. S., Tangel, D. J., & White, D. P. (1996). Influence of sleep onset on upper- airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153(6), 1880-1887.
36. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructivd sleep apnoea. *Thorax* 1993;48:754-64.
37. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995;50:683-9.
38. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing coun- tries. *Int J Epidemiol* 2006;35:93-9.
39. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. in: Fishman P (ed). *Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Companies; 1998. 1617-37.
40. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:85—90.
41. Pasquali, R., Colella, P., Cirignotta, F., Mondini, S., Gerardi, R., Buratti, P., ... & Melchionda, N. (1990). Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology. *International journal of obesity*, 14(3), 207-217.
42. Crampette, L. "Snoring." *Sleep*. Springer US, 2003. 555-565.
43. Schwab, R. J., A. N. Goldberg, and A. I. Pack. Sleep apnea syndromes. *Fishman Pulmonary Diseases and Disorders*. NewYork: McGraw-Hill Book Company 1998: 1617-37.
44. Morgenthaler, Timothy I., et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep-NewYork Then Westchester*, 2006; 29.8: 1031.
45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of Obstructive Sleep Apnea /Hypopnea in Adults, 2003.

46. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Türk Toraks Derneği Merkezi Kurslar, Türk Toraks Derneği 2007; 71-82.
47. Young T., Skatrud J., Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004; 291: 2013-6.
48. Malhotra, A. *et al.* The male predisposition to pharyngeal collapse: Importance of airway length. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 1388–1395 (2002).
49. Malhotra A , Huang Y , Fogel R.B. , Pillar G. , Edwards J.K ., Kikinis R. , Loring S.H. and White D.P. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166(10): 1388-95.
50. Schwab J, Sex differences and sleep apnea. *Thorax*, 1999; 54(4):284-5.
51. Popovic R., White D. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol*, 2008. 84(3):1055-1062.
52. Redline S. *et al.* Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 155(1):186-92.
53. Ong, K.C. and A.A. Clerk, Comparasion of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med*, 1998; 92(6):843-8.
54. Stradling J.R., Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax*, 1995; 50:683-89.
55. Wetter D.W., Young T.B., Bidwell T.R., Badr M.S. and Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 1994; 154(19):2219-24.
56. Sharma S.K. , Reddy T.S. , Mohan A., Handa K.K., Mukhopadhyay S. and Pande J.N., Sleep disordered breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2002; 44(2):99-105.
57. Ballard R.D., Management of patients with obstructive sleep apnea. *J Fam Pract*, 2008; 57(8 Suppl): 24-30.
58. Scanlan M.F. , Roebuck T. , Little P.J. , Redman J.R. and Naughton M.T. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*, 2000; 16(5):909-13.

59. Study on the polymorphism of angiotensin converting enzyme genes and serum angiotensin II level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied hypertension. Li Y, Zhang W, Wang T, Lu H, Wang X, Wang Y. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2004 Aug;18(8):456-9. PMID: 15571307

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Zhang+W&cauthor_id=15571307

60. Mokhlesi B., Gozal D. Update in sleep medicine 2010. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1472-6.

61. Alfazer S., Cuhadaroğlu C., Tülek B., Aydemir N., Erelel M., Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2):54- 58.

62. Young, T. *et al.* Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, (1997).

63. Malow B.A. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;589-93.

64. Anch M.A. et all. The science of sleep. In: Anch MA, et all, eds. *Sleep: A scientific perspective*. New Jersey: Prentice Hall, 1988; 1-21.

65. Schlosshan, D., & Elliott, M. (2004). Sleep• 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59(4), 347.

66. Schlosshan D. and Elliott M.W., Sleep . 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*, 2004; 59(4): 347-52.

67. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; Türk Toraks Derneği V. Kış Okulu Notları 2006; Selçuk/İzmir.

68. Robinson R.W., Zwillich C.W. Drugs and sleep respiration. In Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia WB Saunders Company 1994;603-20.

69. Dement W.C., Mitler M.M. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA* 1993;269:1548-50.

70. Strohl K.P., Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
71. Wiegand L., Zvillich C.W. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994; 40:199- 252.
72. Lindberg E., Carter N., Gislason T. and Janson C., Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164(11): 2031-5.
73. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991, 14.6: 540-545.
74. Murray W., Johns M. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. *Chest*, 1993, 103: 30-36.
75. Carskadon M., Dement W., Mitler M. et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986, 9: 519-524.
76. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15(4):376-381.
77. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth Sleepiness Scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 9(1):5–11.
78. Bahammam A., Kryger M., Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. *Clinics in Chest Medicine*, 1998; 19.1: 87-97.
79. Schwab, R.J., et al., Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. *J Appl Physiol*, 1993; 74(4): 1504-14.
80. Köktürk O., Obstrüktif uyku apne sendromu üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1999; 47: 240-254.
81. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J. Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-6
82. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL, Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middleaged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;165:677-82.

83. Deak, M., & Epstein, L. J. (2009). The history of polysomnography. *Sleep Medicine Clinics*, 4(3), 313-321.
84. Iber, C. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules. *Terminology and Technical Specification*.
85. Randerath, W. J., Verbraecken, J., Andreas, S., Bettge, G., Boudewyns, A., Hamans, E.,... & Fietze, I. (2011). Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea.
86. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
87. Köktürk O. Polisomnografi, uyku evrelerinin skorlanması, uykuda solunum bozuklukları. Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar, Ankara. 2005.
88. Barkoukis T.J., Matheson J.K., Ferber R., Doghramji K., Blumer J L. Introduction to Sleep Medicine Diagnostics in Adults Therapy in Sleep Medicine. 1 st ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012.
89. Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*, 14(6), 540-545.
90. International Classification of Sleep Disorders, version 2: Diagnostic Coding Manual., in American Academy of Sleep Medicine, Rochester MN. 2005.
91. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Polisomnografi. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 1999;47:499-511.
92. Shah, J. A., George, A., Chauhan, N. & Francis, S. Obstructive sleep apnea: Role of an otorhinolaryngologist. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 68, 71–74 (2016).
93. Smith, D. F., Cohen, A. P. & Ishman, S. L. Surgical management of OSA in adults. *Chest* 147, 1681–1690 (2015).
94. Pavwoski, P. & Shelgikar, A. V. Treatment options for obstructive sleep apnea. *Neurology: Clinical Practice* vol. 7 77–85 (2017).
95. Gottlieb, D. J. & Punjabi, N. M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 323, 1380–1400 (2020).

96. Engleman, H. M. & Wild, M. R. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med. Rev.* 7, 81–99 (2003).
97. Patel, S. R., White, D. P., Malhotra, A., Stanchina, M. L. & Ayas, N. T. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea results of a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 163, 565–571 (2003).
98. Tarraubella, N. *et al.* Management of obstructive sleep apnoea in a primary care vs sleep unit setting: A randomised controlled trial. *Thorax* 73, 1152–1160 (2018).
99. Gay, P., Weaver, T., Loubé, D. & Iber, C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults: A review by the positive airway pressure task force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* vol. 29 381–401 (2006).
100. Giles, T. L. *et al.* Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2006) doi:10.1002/14651858.CD001106.pub3.
101. Freedman, N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics in Chest Medicine* vol. 31 187–201 (2010).
102. Kushida, C. A. *et al.* Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* vol. 29 375–380 (2006).
103. AOSA Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine*, 5(3), 263-276.
104. Kushida, C. A. *et al.* Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine* vol. 4 157–171 (2008).
105. Eddy DM. A manual for assessing health practices and designing practice policies: The explicit approach. *Philadelphia Am. Coll. Physicians* (1992).
106. Lakadamyalı Hüseyin, Öztürk Önder, Köktürk Oğuz, Kanbay Asiye, Ursavaş Ahmet, Keyf Filiz, Özol Duygu, İriz Ayşe, Köseoğlu Handan İnönü, B. Ş. S. Uykuda Solunum

Bozuklukları. in *Göğüs Hastalıkları* (ed. Mirici Arzu, Babaoğlu Elif, M. P.) (Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2019).

107. Malfertheiner, M. V. *et al.* Whom are we treating with adaptive servo-ventilation? A clinical post hoc analysis. *Clin. Res. Cardiol.* 106, 702–710 (2017).

108. Mehta, S. & Hill, N. S. Noninvasive ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 163 540–577 (2001).

109. Pooboni, S. Noninvasive Ventilation Procedures: Background, Indications, Contraindications.

<https://emedicine.medscape.com/article/1417959-overview#showall> 1–14

<https://emedicine.medscape.com/article/1417959-overview#showall> (2018).

110. Cushman DW, Cheung HS. Concentrations of angiotensin converting enzyme in tissues of the rat. *BBA - Enzymol.* 1971;

111. Friedland J, Setton C, Silverstein E. Induction of angiotensin converting enzyme in human monocytes in culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 1978;

112. Defendini R, Zimmerman EA, Weare JA, Alhenc-Gelas F, Edros EG. Hydrolysis of enkephalins by human converting enzyme and localization of the enzyme in neuronal components of the brain. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1982;

113. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;

114. Bernstein KE, Martin BM, Bernstein EA, Linton J, Striker L, Striker G. The isolation of angiotensin-converting enzyme cDNA. *J Biol Chem.* 1988;

115. Hooper NM. Angiotensin converting enzyme: Implications from molecular biology for its physiological functions. *Int J Biochem* 1991; 23: 641-647.

116. Skidgel RA, Erdos E. *Biochemistry of angiotensin I-converting enzyme.* New York, NY: Raven Press Ltd 1993; 10: 1-10.

117. Sealey JE, Laragh JH. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. New York, NY: Raven Press Ltd 1990; 1287-1317.
118. Campbell DJ. Tissue renin-angiotensin system: sites of angiotensin formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(7): 1-8.
119. Derkx FH, Verhoeven RP, Wenting GJ, Man in't Veld AJ. Renal release of active and inactive renin in essential and renovascular hypertension. *Clin Sci Mol Med* 1978; 4: 129-132.
120. Folkow B, Johansson B, Mellander S. The comparative effects of angiotensin and noradrenaline on consecutive vascular sections. *Acta Physiol Scand* 1961; 53: 99- 104.
121. Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin angiotensin system. *J Hypertens* 1984; 2: 581-587.
122. Biron P, Koiw E, Nowaczynski W. The effects of intravenous infusions of valine-5 angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticoids including aldosterone. *J Clin Invest* 1961; 60: 338-347.
123. Padfield PL, Morton JJ. Effects of angiotensin II on arginine-vasopressin in physiological and pathological situations in man. *J Clin Endocrinol* 1977; 74: 251- 259.
124. Kayaalp S.O: "Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji". Cilt 2 (S.O.Kayaalp) 'de XI.Baskı, 2005.
125. Baughman RP, Fernandez M, Bosken CH, ve arkadaşları. Comparison of Gallium67 scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme levels in pulmonary sarcoidosis. Predicting response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 676-681.
126. Takemato Y, Sakatani M, Takami S, ve arkadaşları. Association between angiotensin II receptor gene polymorphism and serum angiotensin converting enzyme (SACE) activity in patients with sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53: 459-462.
127. Sharma P, Smith I, Maguire G, Stewart S, ve arkadaşları. Clinical value of ACE genotyping in diagnosis of sarcoidosis. *The Lancet* 1997; 349: 1602-1603.

128. Weaver LJ, Simonowitz D, Richard Driscoll R, ve arkadaşları. Serum angiotensin converting enzyme in patients with Crohn's disease. *Journal of Surgical Research* 1980; 29: 475-478.
129. Rossman MD, Dauber JH, Cardillo ME, ve arkadaşları. Pulmonary sarcoidosis: Correlation of serum angiotensin-converting enzyme with blood and bronchoalveolar lymphocytes. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 366-369.
130. Fraser RS, Müller NL, Colman N, ve arkadaşları. Diagnosis of diseases of the chest. Fourth Ed. Sarcoidosis. WB Saunders Comp Philadelphia 1999; 3: 1533-1583.
131. Kalinskaia LN, Kononenko V, Iakovlev AA. [Changes in the activity of enzymes of renin-angiotensin and kinin systems in the rat brain after adrenalectomy and administration of hydrocortisone]. *Ukrainskii Biokhimicheskii Zhurnal* 1985, 57: 35-40.
132. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T. An interaction between systolic blood pressure and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on carotid atherosclerosis. *Hypertens* 2002; 25:875-80.
133. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-482
134. Xiao Y, Huang X, Qiu C, Zhu X, Liu Y. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in Chinese patients with obstructive sleep apnea syndrome *Chin Med J (Engl)*. 1999 Aug;112(8):701-4
135. Veasey, S. C., & Rosen, I. M. (2019). Obstructive sleep apnea in adults. *New England Journal of Medicine*, 380(15), 1442-1449.
136. Kregel, K. C., & Zhang, H. J. (2007). An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R18-R36.
137. A. Barceló , MA Elorza , F. Barbé , C. Santos , LR Mayoralas , AGN Agustí
Avrupa Solunum Dergisi 2001 17: 728-732; DOI:10.1183/09031936.01.17407280

EKLER

Ek.1 ETİK ONAY FORMU



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BASVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Serum Angiotensin converting enzim (ACE) düzeyinin Östrojenik uyku apnesi sendromu (OSAS) eğilimi ile ilişkisi		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Levent Cem Mutlu / TNKÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	25.10.2022		
	Araştırma Protokol Numarası	2022.182.10.06		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
	Araştırmanın Bölgesi	1231.20 b		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/yalıtımının gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönerge, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
-----------------------------------	---

Unvan/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Serpil Pinar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Bülent TOIÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naila Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hengireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanı

Unvan/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR

İmza: