

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

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN  
ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİNDE SERUM  
PROKALSİTONİN, PENTRAKSİN 3 VE  
hsCRP'NİN ROLÜ**

**HAMİT ATEŞ  
1118203153**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
PROF. Dr. AHMET GÜREL**

**Tez No:2015/11**

**2015-TEKİRDAĞ**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasındaki rehberlik, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AnaBilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam Prof. Dr.Ahmet GÜREL'e; yardımlarından dolayı Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AnaBilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Feti TÜLÜBAŞ' a, Doç. Dr. Savaş GÜZEL' e, Doç. Dr. Murat AYDIN' a, Araştırma görevlisi Ahsen YILMAZ'a; hasta toplamamdaki katkılarından dolayı Nöroloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Recep ALP' e ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Levent Cem MUTLU' ya;

Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı' ndaki, yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Volkan KÜÇÜKYALÇIN' a ve çalışmaya katılan tüm kişilere;

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

HAMİT ATEŞ

## ÖZET

**Hamit, A. Obstruktif Uyku Apne Sendromunun Şiddetinin Belirlenmesinde Serum Prokalsitonin, Pentraksin-3 ve hsCRP'nin Rolü, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2015.** Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) organik/anatomik bir bozukluğa bağlı geçici hava yolu tıkanıklığının neden olduğu bir hastalıktır. Hasta apne ve hipoksi atakları geçirmektedir. Bu geçici hipoksi hücresel düzeyde birçok mekanizmayı tetiklemekte ve değişik organ/sistem bozukluğunun gelişmesine neden olmaktadır. OSAS'da immün sistem aktive olmaktadır. OSAS patogenezinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. C reaktif protein (CRP) ve pentraksin 3 (PTX3) akut faz proteinleridir ve bir çok hastalığın tanısı ve prognozunda kullanılmaktadır. Prokalsitonin (PCT) son yıllarda özellikle sepsis tanısı ve takibinde CRP'den daha etkili bir parametre olarak kabul edilmektedir. Bu çalışma OSAS'lı hastaların serum hsCRP, PTX3 ve PCT düzeyleri değerlendirilerek, bu parametrelerin OSAS ve hastalığın şiddeti (hafif, orta, ağır) ile olan ilişkisinin saptanması amacıyla planlandı. Çalışmaya 28 sağlıklı erişkin ve 60 OSAS hastası alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerin serum örneklerinde hsCRP, PTX3 ve PCT çalışıldı. Serum hsCRP, PTX3 ve PCT düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. Orta ve şiddetli grup hsCRP düzeyleri kontrol ve hafif gruptan anlamlı derecede yüksekti. Şiddetli grup ile orta ve hafif grup ile kontrol grubu hsCRP düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. PCT ve PTX3 düzeylerinin bütün gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği bulundu. PTX3 ile hsCRP ve PCT arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuç olarak, OSAS'lı hastalarda akut faz proeinlerinden hsCRP ve PTX3 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, hastalığın şiddetinin artmasına paralel olarak bu parametrelerin serum düzeylerinde artış saptandı, bu artışta PTX3'ün CRP'ye göre daha duyarlı olduğu gözlemlendi. Serum PCT düzeyinde PTX3'e benzer değişiklikler gösterdiği hastalığın şiddetine paralel olarak arttığı saptandı. Hem PCT hemde PTX3'ün hsCRP'ye göre OSAS'lı hastaların değerlendirilmesinde daha önemli olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: OSAS, hsCRP, PTX3, PCT

## ABSTRACT

**Hamit, A. The Role of Serum Procalcitonin, Pentraxin-3 and hsCRP in Determination of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Severity, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Medical Biochemistry Department Postgraduate Thesis, Tekirdağ, 2015.** Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a disease caused by an organic/anatomic disorder due to transient airway obstruction. Patients have apnea and hypoxia attacks. This transient hypoxia triggers many mechanisms at cellular level and causes various organ/system disorders. The immune system becomes activated in OSAS. Inflammation plays an important role in OSAS pathogenesis. C-reactive protein (CRP) and pentraxin-3 (PTX3) are acute phase proteins and used in diagnosis and prognosis of many diseases. In recent years, procalcitonin (PCT) has been concerned as a more effective parameter than CRP, particularly in sepsis diagnosis and follow-up. This study was designed to evaluate the serum hsCRP, PTX3 and PCT levels of OSAS patients and determine the relation between these parameters and OSAS and disease severity (mild, moderate, heavy). 28 healthy adults and 60 OSAS patients were included in the study. hsCRP, PTX3 and PCT were examined in serum samples of the volunteers. Serum hsCRP, PTX3 and PCT levels were found higher in the patient group compared to the control group. Moderate and severe group hsCRP levels were significantly higher than that of the control and mild groups. No significant differences were observed between the hsCRP levels of severe group and moderate group, and mild group and control group. In PCT and PTX3 levels, significant differences were observed between all groups. PTX3 showed a positive correlation with hsCRP and PCT. As a conclusion, it was observed that the levels of hsCRP and PTX3, which are the acute phase proteins, were higher in OSAS patients compared to control group, the serum levels of these parameters increased in parallel with the increase in disease severity, and PTX3 was more sensitive in this increase compared to CRP. Serum PCT level showed changes similar to PTX3, and increased in parallel with disease severity. Both PCT and PTX3 are thought to be more important than hsCRP in evaluation of OSAS patients.

Key words: OSAS, hsCRP, PTX3, PC

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa No
DIŞ KAPAK ALT SAYFASI	ii
İÇ KAPAK SAYFASI	iii
ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Genel Tanımlar	3
2.1.4. Epidemiyoloji	3
2.1.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.6. Fiziopatoloji	8
2.1.7. Tanı Yöntemleri	10
2.1.8. OSAS Tanımı/Tanısı	14
2.1.9. OSAS Tedavisi	15
2.2. Pentraksin 3 (PTX 3)	16
2.3. C Reaktif Protein (CRP)	19
2.4. Prokalsitonin (PCT)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olgu Seçimi	22
3.2. PTX3 Analizi	22
3.2.1. Testin Prensibi	22
3.2.2. Analizin yapılışı	23

3.3. PCT Analizi	23
3.3.1. Testin Prensi	24
3.3.2. Analizin yapılışı	24
3.4. HsCRP Analizi	25
3.5. İstatistiksel Yöntemler	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	38
EKLER	
EK 1-Etik Kurul Onayı	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

OSAS	Obstriktif uyku apne sendromu
PTX3	Pentraksin-3
CRP	C Reaktif Protein
PCT	Prokalsitonin
ÜSY	Üst Solunum Yolu
PSG	Polisomnografi
AHI	Apne-Hipopne İndeksi
BMI	Beden Kitle İndeksi
EEG	Elektroensefalogram
EOG	Elektrookulogram
EKG	Elektrokardiyografi
NP1	Nöronal PTX1
NP2	Nöronal PTX2
SP1	Spesifite Proteini 1
GAS	Gama interferon aktivasyon alanı
HNF-1	Hepatik Nükleer Faktör 1
HOX	Homedomain
TNF	Tümör Nekroz Faktör
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NO	Nitrik Oksid
IL	İnterlökin
µL	Mikrolitre
nM	Nanometre
ng	Nanogram
mL	Mililitre

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2. 1. PTX3 Geninin Yapısı  
Şekil 3. 1. PTX3'ün Standart Grafiği  
Şekil 3. 2. PCT'nin Standart Grafiği



## TABLOLAR DİZİNİ

- Tablo 2.1 OSAS'a Eğilimi Artıran Risk Faktörü
- Tablo 2.2 OSAS Fizyopatolojisinde Etkili Olan Faktörler
- Tablo 2.3 OSAS Tanı Yöntemleri
- Tablo 2.4 Standart PSG Parametreleri
- Tablo 2.5 AHİ'ye Göre OSAS Sınıflaması
- Tablo 4.1 Çalışmaya Alınan Kontrol ve Hasta Gruplarının Cinsiyet ve Yaş Dağılımı
- Tablo 4.2 Gruplara ait Serum CRP, PTX3 ve PCT Düzeyleri
- Tablo 4.3 Tüm Gruplarda Parametreler Arasında Korelasyon Sonuçları



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku, hayatımızın üçte birini geçirdiğimiz ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez fizyolojik bir olgudur. (Tan 1993).Uygunun solunum üzerine olan etkileri 1965 yılında Gastaut tarafından uygulanan ve günümüzde uyku apne sendromu tanısında “altın standart” olarak kabul edilen polisomnografi tetkikiyle gösterilmiştir

OSAS üst solunum yolları kollapsı sonucu apne-hipopne ataklarıyla seyreden ve içinde birçok bilinmeyenleri barındıran bir hastalıktır. Erişkin erkeklerde %3,1-%7,5, kadınlarda ise %2,1-%4,5 oranında OSAS görülmektedir. (Kim 2004, Punjabi 2008). OSAS bir yetişkin hastalığı gibi gözükmele birlikte çocukluk çağında da %1-6 arasında görülmektedir. (Zhang 2015). Hastalığın en sık rastlanan semptomu horlama ve aşırı uykululuk halidir.

OSAS’da üst hava yollarını oluşturan yapıların yetersizliği sonucu gelişen apne-hipopne atakları sadece solunumu değil aynı zamanda birçok sistemide etkilemektedir. Bunların içinde en belirginleri kardiyovasküler ve pulmoner sistemdir. OSAS patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde anatomik yapıların bozukluğu/yetersizliği ile birlikte inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Geçici apne ataklarının neden olduğu doku oksijenizasyonundaki bozulma hücre sinyal sisteminde ve metabolizmada sapmalara neden olmaktadır.

Pentraksin-3 (PTX3) ve C Reaktif Protein (CRP) aynı protein ailesinde yer alan, akut faz reaktanlarıdır. Enfeksiyon, kanser, enflamasyon gibi değişik patolojik durumda seviyeleri artmakta ve hastalığın prognozunu takibinde kullanılmaktadır. Prokalsitonin (PCT) ise bir hormon öncül molekülü olarak troit hücrelerinde sentezlenmektedir. Son yıllarda farklı dokular tarafından da sentez edildiği gösterilmiştir. (Maruna ve diğ. 2000). Serum PCT düzeyi inflamasyon, özellikle bakteriyel enfeksiyona bağlı inflamasyonda diğer akut faz reaktanları gibi artmaktadır. PCT’nin CRP’den farklı olarak viral ve immunolojik olaylarda serum seviyesinde artış olmadığı bu nedenle ayırıcı tanı değerinin olduğu ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada NKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Kliniği Uyku laboratuvarında PSG yapılan ve OSAS tanısı alan hastaların serum PTX3, PCT, hsCRP düzeyleri değerlendirilerek, bu parametrelerin OSAS ve hastalığın şiddeti ile olan ilişkisinin saptanması amacıyla planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Uyku, organizmanın fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği, kendini yenilediği ve uygun uyaranlarla uyandırılabilir şekilde geçici olarak çevresiyle iletişimin kesildiği bir bilinçsizlik durumudur. Uyku önemli bir ihtiyaç olmakla birlikte, bazen uykuda solunum bozuklukları gibi ortaya çıkan sorunlar insan sağlığı için tehdit oluşturmaktadır. (Özol 2008).Uykuda solunum bozuklukları içerisinde en sık görülen hastalıklardan biriside obstrüktif uyku apne sendromudur (OSAS).

#### 2.1.1. Tanım

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

#### 2.1.2. Tarihçe

OSAS'ın tarihçesinin M.Ö. 360 yıllarda Büyük İskender dönemine kadar gittiği, Karadeniz Ereğli'sinde yaşayan Dionysius'un bu hastalığa ait tüm belirtileri taşıdığı anlatılmaktadır (Barış, 1993). 18. yüzyılın başında İngiliz Kraliyet doktoru olan William Wadd şişmanlığın bir hastalık olduğunu, solunumu zorlaştırdığını ve uyku bozukluğuna neden olduğunu, bazı şişman kişilerin yemek yerken bile uyuduklarını ifade etmektedir (Fairbanks, 1994). 19. yüzyılın ilk yarısında şişmanlık ile uyku bozuklukları ve horlama arasındaki ilişkiye dikkat çeken gözlemleri içeren makaleler yazılmıştır (Kryger 1985, Kooplann 1990, Lenfant 1994). 1957 yılında uyku bozuklukları hakkında önemli çalışmalar yapılmış ve uykunun rem ve nonrem dönemleri tanımlanmıştır (Dement and Kleitman 1957). 1959 yılında da Cole ve Alexander şiddetli obesitenin kardiyopulmoner fonksiyonlar üzerine klinik etkilerini araştırmışlar ve obesite, hipoventilasyonla pulmoner hipertansiyon arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. (Cole and Alexander 1959).

OSAS terimi ilk kez Stanford Üniversitesi'nde uyku kliniği kuran Guillemainault ve arkadaşları tarafından 1973 yılında tıp literatürüne kazandırılmıştır. 1978 yılında ise Tilkian ve diğ. OSAS'taki hemodinamik ve ritim bozukluklarını yayınlamışlardır. 1965 yılında ilk kez OSAS tanısında "altın standart" olarak kabul edilen polisomnografi (PSG) Gastaut ve arkadaşları (1965) tarafından uygulanmıştır.

### 2.1.3. Genel Tanımlar

**Apne:** Solunum sisteminde hava akımının en az 10 saniye veya daha uzun süre kesilmesi ile karakterize bir durumdur. (Schwab 1998).

1. Obstrüktif apne: Üst solunum yollarındaki(ÜSY) obstrüksiyona bağlı olarak solunumun durmasıdır. Solunum çabasının sürmesine rağmen, üst solunum yollarında hava akımı sağlanamamaktadır.

2. Santral apne: Merkezi sinir sisteminden solunum kaslarına giden sinyallerin azalması sonucu solunumun durmasıdır.

3. Miks apne: Santral apne gibi başlayıp, obstrüktif apne gibi sonlanan durumdur.

**Hipopne:** Uyku sırasında en az 10 saniye veya daha fazla süreyle,  $\geq$ %30 ile birlikte oksijen saturasyonunda en az %4'lük azalma olmasıdır. (Iber ve diğ. 2007)

**Arousal:** Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerin olmasıdır. (Köktürk 2008).

**Apne İndeksi (AI):** Uyku süresince saat başına düşen apne sayısıdır. (Köktürk 2008).

**Apne- Hipopne İndeksi (AHI):** Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır (Köktürk 2008).

### 2.1.4. Epidemiyoloji

PSG, OSAS tanısında 1965'den beri altın standart olarak kabul edilmesine rağmen pahalı olması, zaman alması, özel ekip ve cihaz gerektirmesi nedeniyle 90'lı yıllarda yalnızca oksimetre ile oksijen saturasyonu veya horlama, torako-abdominal hareketler, vücut pozisyonu gibi parametreleri değerlendiren cihazlar kullanılarak OSAS sıklığı çalışmaları yapılmıştır. (Arıcıgil 2009).

OSAS için prevalans oranları büyük oranda erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmakta ve hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre de değişmektedir. Çiftçi ve diğ. (2012) OSAS tanısında Apne-hipopne indeksini (AHI) 5 olarak alındığında OSAS prevalansının erkeklerde %24, kadınlarda %9 olarak hesaplandığını ifade etmektedir. Young ve ark (1993) 30-60 yaş arası 602 erişkin üzerine yaptıkları çalışmada OSAS tanı oranını erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak hesaplamışlardır. Çeşitli ülkelerden birçok araştırmacı kendi toplumundaki OSAS prevalansı konusunda çalışmalar yapmış ve oranın erkeklerde %3,1-7,5, kadınlarda ise %2,1-4,5 aralığında olduğunu bildirmişlerdir (Punjabi

2008, Bixler 2001, Bearpark 1995, Duran 2001, Ip 2001, Ip 2004, Kim 2004, Udwadia 1998).

İleri yaş döneminde (65 yaş ve üstü) OSAS prevalansında artış olduğu oranın %62'ye kadar çıktığı rapor edilmiştir. (Ancoli-Israel 1991). Yalnız ileri yaş grubunda OSAS'lı kişilerin daha erken ölümü, ileri yaş grubundaki kişilerin yalnız yaşaması ve semptomlarla ilgili bilgi verecek yakınlarından yoksun olmaları, horlama bildirimimin orta yaş grubuna göre az olması, santral apne sıklığının artması, vücut kitle indeksinde azalma olması gibi nedenlerden dolayı yaş ile OSAS arasında doğrusal bir ilişkiden söz etmenin zor olduğu kabul edilmektedir. (Bixler 1998, Ancoli-Israel 2001).

Türkiye'de Köktürk ve diğ. (1997) yaptıkları çalışmada; habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OSAS sıklığının ülke popülasyona uyarlanması sonucu, inidansı %0,9-1,9 olarak hesaplamışlardır. Akkoyun ve diğ. (2013) ise OSAS sıklığını %14,1 olarak rapor etmişlerdir. Buna göre, ülkemizde bir milyonun üzerinde OSAS'lı hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir.

Zhang ve diğ. (2015) belirttiğine göre Roland ve diğ. ve Baugh ve diğ. çocuklarda OSAS prevalansının %1-6 olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde de Sogut ve diğ. (2005) 3-9 yaş arası çocuklarda OSAS prevalansını minimum %1,3 olarak hesaplamışlardır.

### 2.1.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri

ÜSY genişliğini azaltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OSAS'a eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri erkek cinsiyet ve obezitedir. OSAS'a eğilimi artıran risk faktörleri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. OSAS'a eğilimi artıran risk faktörleri

Yaş	Alkol
Cinsiyet	İlaç
Şişmanlık, Obezite	İrk
Boyun çevresi	Genetik faktörler
Sigara	Eşlik eden hastalıklar

**Yaş:** OSAS yetişkinlerde görülen bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte çocukluk çağında da görülebilir. Hastalığın 40-65 yaş arasında pik yaptığı kabul edilmektedir. Bazı yayınlarda 65 yaş üzerinde prevelansda azalma olduğu bildirilmiştir. (Wiegand ve Zwillich 1994). Erkeklerde 45-55 yaş arasında OSAS sıklığı en yüksek oranda saptanırken bayanlarda ise 55 yaşından sonra artış gözlenmektedir. (Li 2015).

**Cinsiyet:** Nedeni tam açıklanamamakla birlikte OSAS erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Bunda ÜSY'nin anatomik ve fonksiyonel özelliklerinin etkili olduğu ileri sürülmektedir. (Jordan ve McEvoy 2003). Ayrıca kadınlarla karşılaştırılınca erkeklerde farinks etrafındaki yağ birikiminin daha yüksek olduğu, hormonal farklılıkların uykudan uyanmada ve hastalığa yatkınlıkta etkili olduğu düşünülmektedir. Nitekim OSAS için diğer risk faktörlerin varlığına rağmen premenapozal kadınların hastalığa karşı korunduğu, premenapozal kadınlarla karşılaştırılınca postmenapozal kadınlarda prevelansın dört kat arttığı, hormon replasman tedavisi ile prevelansın premenapozal kadınlarinkine benzer saptandığı bildirilmiştir (Bixler ve diğ. 2001). Li ve diğ. (2015) OSAS'nın 55 yaşına kadar erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda gözlendiğini, 55 yaş üzerinde ise bu farklılığın ortadan kalktığını bildirilmiştir. Bayanlarda OSAS şiddetinin 45-53 yaş arasında yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir.(Deng ve diğ. 2014). Ülkemizde yapılan bir çalışmada OSAS tanısı almış 244 hastanın cinsiyet dağılımında erkek kadın oranının 4/1 olduğu bildirilmiştir. (Bozkurt 2008).

**Obezite:** Obezite, farinks etrafında yağ birikimine ve uyku sırasında üst solunum yollarında tıkanıklığa neden olduğundan OSAS gelişiminde major risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda obezite ile OSAS arasında ilişki olduğu saptanmıştır. 65 yaş üzeri 490 OSAS'lı kişi üzerine yapılan çalışmada çalışmaya alınan OSAS'lı hastaların %44,3'ünün obez olduğu rapor edilmiştir. (Kleisiaris 2014). BMI değerinin 40'in üzerinde olduğu aşırı obez kişilerde uyku apne prevelansında ciddi artış olduğu ve %90'a kadar çıktığı gözlenmiştir. (Frey ve Pilcher 2003). Peppard ve diğ. (2000) vücut ağırlığındaki %10'luk bir azalmanın AHI'de %26 oranında düşmeye neden olduğunu bildirmişler ve kilo vermenin hastalığın önlenmesinde önemli bir etken olduğunu ifade etmişlerdir. 499 OSAS'lı yetişkin hasta üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada erkeklerde BMI değerinin

27,8'den, kadınlarda ise 28,9'dan büyük olmasının OSAS için belirleyici olduğu saptamıştır. (Soylu ve diğ. 2011). Aynı araştırmacılar bel çevresinin erkeklerde 105 cm, bayanlarda ise 101 cm'den büyük olmasının risk oluşturduğunu belirtmektedirler.

**Boyun çevresi:** Boyun çevresi, bel çevresi ve BMI ile OSAS'lı hastalarda AHI arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Shao 2015). Skromo ve Kryger'in (1999) belirttiğine göre Amerikan Aile Hekimlerinden oluşan bir çalışma grubunun uyku apnesi üzerine yaptıkları bir çalışmada erkeklerde 17 inç (43,18 cm), bayanlarda ise 16 inçlik (40,64 cm) boyun çevresinin risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Ralls ve Grigg-Damberger (2012) ise bu değerlerin alt sınırını erkeklerde 40 cm bayanlarda ise 36 cm olarak bildirmiştir. Cizza ve diğ. (2014) boyun çevresi 38 cm ve üzeri olduğunda OSAS için sensitiviteyi %58, spesifiteyi ise %79 olarak hesaplamışlardır.

**Sigara:** Sigaranın etkisi net bilinmemekle beraber hava yolu inflamasyonunu arttırarak OSAS'a eğilimi arttırdığı bildirilmektedir (Partinen ve Telakivi 1992). Schmidt-Nowara ve diğ. (1990) 1222 yetişkinden oluşan çalışma grubunda sigara içenlerde horlama prevalansının sigara içmeyenlere daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sharma ve diğ. (2006) OSAS kişilerde sigara kullanma oranının (%21,1) OSAS olmayan kişilere (%7,1) göre daha yüksek olduğunu ve sigara içme ile OSAS arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Sigara kullananlarda OSAS'ın yaş ortalamasının kullanmayanlara göre daha düşük olduğu bu nedenle erken yaşlarda ortaya çıkan OSAS'da sigara kullanımının önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. (Hızlı ve diğ. 2013). Deniz ve diğ. (2014) şiddetli OSAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre nazal mukosilyer klirensin düşük olduğunu, sigaranın mukosilyer klirensin en önemli inhibitörü olduğu için sigara bırakmanın bu hastaların tedavisinde etkili olabileceğini ifade etmektedirler.

**Alkol:** Alkol ÜSY genişletici kaslarının aktivitesini inhibe ederek horlamayı arttırmaktadır. OSAS ile alkol kullanımı arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda OSAS olan kişilerde alkol kullanım oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (Koyama ve diğ. 2012). Veldi ve diğ. (2010) alkolün diğer risk faktörleri ile birlikte nöroregülasyonda fonksiyon bozukluğuna, dil ve yutak kaslarında yapısal değişikliğe



neden olarak OSAS'da gözlenen kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminden sorumlu olduğunu ileri sürmektedir.

**İlaçlar:** Sedatif-hipnotik ilaçlar üst solunu yolu nöromusküler aktiviteyi azaltarak ve arousal eşiği yükselterek OSAS için bir risk oluşturur ve /veya OSAS'ı ağırlaştırırlar. Xu ve diğ (2014) makalelerinde Hilaire ve diğ. göre kardiyak ritim ve solunum düzenlenmesi ile ilişkili olan seratoninin 2A ve 2C reseptörlerinin obezlerde normal solunumda ve üst hava yollarının stabilitesinin devamlılığının sağlanmasında önemli rol oynadığını bildirmiştir. Hastanın kullandığı ilaçların bazıları teofilin ve bronkodilatör ilaç grubu direk veya diüretik grubu ajanlar idrara çıkmayı artırarak indirekt etkiler oluşturur (Ulukavak Çiftçi 2012). Ulukavak Çiftçi'nin (2012) belirttiğine göre Fry ve diğ. beta blokerler, antibiyotikler ve antihistaminiklerin OSAS'ın kötüleşmesine neden olduğunu bildirmiştir.

**İrk ve etnisite:** Literatürde OSAS üzerine etnisite ve ırkın etkilerinin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma sonuçları her iki faktörün OSAS gelişimi veya prevelansı üzerine etili olduğunu göstermiştir. Ralls ve Grigg-Damberger'in (2012) bildirdiğine göre Yamagishi ve diğ. OSAS prevelansının Hispanik (%37) ve beyazlarda (33) Japonlara (%18) göre yüksek olduğunu saptamıştır. 35 yaş altı popülasyonda siyah ırkta OSAS görülme sıklığının daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Beyaz ve Afrikan-Amerikan çocuklarda yapılan prevelans çalışmasında uyku apnesinin Afrikan-Amerikan çocuklarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Rosen ve diğ. 2003). Bu farklılığın nöromusküler fonksiyon ve ÜSY karakteristiklerindeki farklılıklarla açıklanamayacağı iddia edilmektedir. (Ralls ve Grigg-Damberger 2012). Aynı araştırmacılar bazı araştırmacılara göre OSAS prevelansında, obezite tanımında Dünya Sağlık Örgütünün kriterleri dikkate alındığında etnisite etkisinin çok düşük düzeyde olduğunu ifade etmektedir.

**Genetik faktörler:** Epidemiyolojik çalışmalar genetik faktörlerin OSAS için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (Lundkvist ve diğ. 2012). Gaudette ve Kimoff (2010) OSAS ile ilişkili obeziteye ailesel predispozisyon, kraniyofasial sorunlar ve uyku sırasında solunumsal kontrol ve yanıt gibi pek çok faktörün ortak bir genetik kökeni paylaştığını ileri sürmektedir. Hereditenin yetişkinler ve onların çocuklarında gözlenen OSAS'ın açıklanmasında önemli bir faktör olduğu ifade edilmektedir. (Palmer ve diğ. 2003). Monozigot ve dizigot ikizlerde horlama üzerine

yapılan epidemiyolojik çalışmalarda horlamanın herediter temelini olduğunu ortaya koymuştur. (Kaprio ve diğ. 1988, Ferini-Strambi ve diğ. 1995). Ayrıca üst solunum yollarında yapısal değişiklikler gözlenen ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital (Marfan sendromu, Trizomi 21, Frajil x, Prader willi sendromu gibi) ve genetik geçişli hastalıkta uyku bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir. (Köktürk 1998). Guillemineault ve diğ. (1995) bazı ailelerde OSAS sıklığının yaşadıkları topluma göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Köktürk'ün (1998) ifade ettiğine göre ailesinde OSAS olanlarda risk 2-3 kat daha yüksek olmaktadır. OSAS'lı kişilerde bazı gen polimorfizmlerinin sağlıklı bireylere göre daha sık görülmesi hastalığın genetik tabanlı olduğu görüşünü desteklemektedir (Xu ve diğ. 2014).

**Eşlik eden hastalıklar:** Yetişkinlerde OSAS ile ÜSY anormallikleri (Tsai ve diğ. 2009, Camfferman ve diğ. 2006, Partinen ve diğ. 1988), bazı akciğer hastalıkları (Alkhalil ve diğ. 2009, Kezban ve diğ. 2012), diyabet (Gu ve diğ. 2013, Bulcun ve diğ. 2012), psikiyatrik bozukluklar (Lee ve diğ.2015, Gupta ve Simpson 2015), nörolojik ve nöromusküler hastalıklar (Sobreira-Neto ve diğ. 2015, Buratti ve diğ. 2014), hipertansiyon (Silverberg ve diğ. 1998, Lavie ve diğ. 1984, Kales ve diğ. 1984), kardiyovasküler hastalıklar (Shahar ve diğ. 2001, Peker ve diğ. 2000) ve göz hastalıkları (Shi ve diğ. 2015) gibi birçok hastalık ile OSAS arasında ilişki olduğu yada bu hastalıklar OSAS'lı hastalarda daha sık görülmektedir. Ross ve diğ. (2012) yaptıkları çalışmada çocuklarda astım ile OSAS arasında korelasyon olduğunu ve CPAP tedavisi ile astım semptomlarının düzeldiğini bildirmiştir. Ng ve diğ. (2006) alerjik rinit ile OSAS arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları 35 yıllık (Ocak 1970-Şubat 2005 yılları arası) yayın taramasında alerjik rinitin nazal tıkanıklık, tonsil ve adenoidlerin büyümesi ile birlikteliğinden dolayı OSAS için bir risk faktörü olduğunu, alerjik rinit tedavisinin OSAS'ın şiddetinde azalmaya yardımcı olduğunu rapor etmişlerdir.

### **2.1.6. Fizyopatoloji**

OSAS, uyku sırasında ÜSY'nin tekrarlayıcı kısmi ya da tam tıkanıklığı ile karakterize oldukça kompleks fizyopatolojiye sahip bir sendromdur. Katkıda bulunan faktörlerin rolleri OSAS'lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. OSAS

patofizyoloji tam olarak anlaşılammamış olmakla birlikte etkili olan faktörler Tablo 2.2' de verilmiştir.

Tablo 2.2. OSAS fizyopatolojisinde etkili olan faktörler

Anatomik Faktörler
Mekanik faktörler
Nöromusküler Fonksiyon
Solunum Kontrol Bozukluğu
Tedaviler

**Anatomik Faktörler:** ÜSY ağız, burun, yutak (farinks) ve gırtlaktan (larinks) oluşur. OSAS'lı hastalarda normal bireylere ÜSY'de önemli farklılıklar bulunmaktadır ve hava yolu tıkanıklığı hastaların %75'inden fazlasında faringeal bölgede, bu bölgeninde de özellikle yumuşak damak ucu ile dil kökü arasındaki segmentinde meydana gelmektedir (Ulukavak Çiftçi 2012, Gaudette ve Kimoff 2010, Schwab ve diğ. 2011). ÜSY kesit alanında azalmaya neden olan maksilla ve mandibulanın retropozisyonu ve kraniofasial yapılardaki farklılıkların patofizyolojide etkili olduğu hatta hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. (Rintala ve diğ. 1991, Cuccia ve diğ. 2007). OSAS hastalarda ÜSY'nin sağlıklı bireylere göre daha küçük ve lateral çapın antero-posterior çapa göre daha dar olduğu saptanmıştır. ÜSY'deki lateral darlığın parafarengeal yağ dokusu artışına ve farengeal duvar kas dokusundaki kalınlaşmaya bağlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların dil ve total yumuşak doku hacminde OSAS şiddeti ile korelasyon gösterecek düzeyde artış gözlenmektedir (Gharibeh ve Mehra 2010). Ayrıca makroglossi ve tonsiller hipertrofi de OSAS patogenezinde önemli rol almaktadır (Tatlipinar ve diğ. 2011, Nolan ve Brietzke 2011)

**Mekanik faktörler:**Normal insanlarda uyku ve uyanıklıkta ÜSY'deki net kuvvetler, ÜSY'yi açık tutma eğilimindedir. OSAS'da gözlenen solunum yolu obstrüksiyonu en çok farenks bölgesinde olmaktadır.

*“Farenksteki basınç ve akım ilişkisini açıklamada Starling-resistör modeli kullanılmaktadır. Farenkste basınç gradienti,*

*segmentin üst (Pupstream -Pus-) ve alt kısımlarındaki (Pdownstream -Pds-) basınç farkıdır (Pus- Pds). Hava yolu kollapsının geliştiği basınç; kritik kapanma basıncı (Pcrit) olarak tanımlanmaktadır. Pus ve Pds, Pcrit'in üzerinde olduğu zaman hava yolu açık kalır, Pcrit, Pds'in üzerinde fakat Pus'un altında ise hava akımı sınırlı düzeyde gerçekleşir, Pcrit, Pus'un üzerinde ise hava akımında tam kollaps gözlenir.” (Ulukavak Çiftçi 2012).*

Obezite, hava yolu yüzeyini örten mukusun yüzey gerilimi, supin pozisyonu ve inflamasyon hava yolu tıkanıklığını etkilemektedir.

**Nöromusküler Fonksiyon:** ÜSY'de bulunan 20'den fazla kas hava yolunun açık tutmak için kompleks ve koordineli bir şekilde çalışmaktadır. OSAS'lı hastalarda hava yolu tıkanıklığı sadece uyku sırasında ortaya çıkmaktadır. Uyanıklık sırasında bu kaslar hava yolunu açık tutarken, uyku sırasında bunu gerçekleştirmede yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla uyku sırasında kasların fonksiyonunu etkileyen farengal anatomideki bozukluklar, farengal kasların negatif basınç refleksi yanıtının bozulması, nöromusküler kompensatuar mekanizmaların uyku sırasında azalması, ÜSY'de motor nöropati gelişmesi (Kimoff ve diğ. 2001, Guilleminault ve diğ. 2002) ve buna bağlı kas denervasyonu (Svanborg 2005, Friberg ve diğ. 1998) gibi faktörler OSAS patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca ÜSY'nin dilatör kaslarının kasılma fonksiyonunun bozulması, fibroz dokunun artması ve kas lifi fenotipindeki modifikasyonlarda (Shi ve diğ. 2014, Lindman ve Stål 2002) etkili olmaktadır.

**Solunum Kontrol Bozukluğu:** Uyku uyanıklık periyodunda OSAS hastalarda özellikle PaCO<sub>2</sub>'ye santral cevabda aşırı duyarlılık geliştiği ve ÜSY kaslarında uyarı kaybı gözlemlendiği, bununda hava yolu kollapsına ve tıkanıklığa neden olduğu ileri sürülmektedir (Ulukavak Çiftçi 2012)

**Tedaviler:** ÜSY kas tonusunda, çevre doku özelliğinde ve kemik yapılarında değişikliğe neden olan ilaç tedavilerinin ve cerrahi müdahalelerin OSAS gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir.

### **2.1.7. Tanı Yöntemleri**

OSAS tanısında “altın standart” polisomnografi (PSG)'dir. PSG pahalı,

zaman alıcı ve özel ekipler gerektiren bir yöntem olduğu için OSAS tanısında başka yöntemlerde kullanılmaktadır. Bu yöntemler tablo 2.3. de verilmiştir.

Tablo 2.3. OSAS Tanı Yöntemleri

Klinik Tanı
Radyolojik Tanı
Endoskopik Tanı
Polisomnografi

**Klinik Tanı:** PSG imkanının olmadığı zaman hastalığın tanısını koymada klinik verilerden yararlanılmaktadır. Hastaların horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali gibi major semptomlar (McNicholas 2005, Köktürk 1999) ile kardiyopulmoner ve nöropsikiyatrik semptomlar (Ulukavak Çiftçi 2012) ve kulak burun boğaz muayene bulguları (Riha 2010) klinik tanıda kullanılır.

**Radyolojik Tanı:** Radyolojik yöntemler kesin tanı koydurmasa da, OSAS'a neden olan anatomik faktörlerin saptanmasına katkıda bulunabilir. (Hora ve diğ. 2007). Ulukavak Çiftçi'nin (2012) belirttiğine göre Kim ve diğerleri ile (2011) Barrera'ya (2011) göre her radyolojik metodun kendine ait avantajı ve olumsuz yanları vardır, OSAS için halen standart radyolojik tanı aracı bulunmamaktadır. Son yıllarda tomografi ile elde edilen görüntülerin 3 boyutlu analizi ve uykuda radyolojik değerlendirmeler yapılarak elde edilen bulguların OSAS'ın PSG verileriyle daha uyumlu olduğunu ve hastalığın ağırlığını yansıttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak henüz araştırma olarak devam eden bu çalışmalar rutin uygulamaya girmemiştir.

**Endoskopik Tanı (Nazofarengoskopi):** Endoskopi invaziv olmakla birlikte radyolojik tetkikler gibi radyasyon içermeyen bir yöntemdir. ÜSY hava boşluğunun değerlendirilmesinde kullanılır. Kollapsın geliştiği yerin saptanmasında tonsillerin ve adenoidlerin durumu ile havayolu tıkanıklığına neden olabilecek diğer yumuşak doku kitleleri değerlendirilir. Yalnız çevre yumuşak doku değerlendirilemez. Uygulama sırasında hastaya "Müller manevrası" (ağız-burun kapalı iken zorlu inspirasyon yapmaya çalışmak) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir. Ancak bu yöntemle saptanan darlık seviyesinin uyku sırasındaki obstrüksiyon seviyesi ile tam

korelasyon göstermeyebilir. OSAS tanısına yardımcı diğer bir yöntem ise uyku endoskopisidir. Uyku apne problemi olan hastalarda obstruksiyon düzeyinin ve derecesinin belirlenmesi amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntem olan uyku endoskopisinde amaç sedasyon ile uyutulan hastalarda üst solunum yollarının fleksible endoskop yardımıyla gözlenmesidir. (Ulukavak Çiftçi 2012) .

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

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

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

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

Tablo 2.4. Standart PSG Parametreleri

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

Standart parametreler haricinde horlama seslerinin kaydı, intraplevral basınç, pulmoner arter basıncı, arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilir.

EEG, EMG ve EOG ile uyku evrelemesi (non-REM ve REM) yorumlanır. (non-REM 1, 2 =yüzeysel uyku, non-REM 3, 4=derin uyku) OSAS'lı olgularda derin uyku ve REM uykusu azalmış, yüzeysel uyku oranı ise artmıştır. Özellikle apne-hipopne sonrası gelişen sık uyanma periyotlarındaki artış göze çarpar.

EMG (tibialis) kaydıyla ise periyodik bacak hareketlerinin varlığı değerlendirilir. OSAS kliniği ile benzer belirtiler gösteren "Huzursuz Bacak Sendromu" tanısı ancak bu değerlendirme ile konabilir.

EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin varlığı (ritm bozukluğu, myokardial iskemi, ventriküler hipertrofi, bradikardi-taşikardi vs.) belirlenir. Apne sırasında kalp hızı genelde yavaşlar, postapneik dönemde ise hızlanır, aritmiler görülebilir.

Oral/nazal hava akımı ve torakoabdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apnenin varlığı, tipi (obstrüktif/santral/mikst) ve apne süresi değerlendirilir.

Solunum çabası toraks ve abdomene yerleştirilen kemerler ile ölçülür. OSAS' da paradoksal göğüs-karın hareketleri tipiktir. Bu ölçümün kantitatif yapılması mümkündür, en duyarlı ancak hastayı rahatsız eden yöntem ise özefagus balon katateri ile yapılan ölçümlerdir.

Kan oksijen saturasyonu ölçümüyle postapneik ve /veya non-apneik desaturasyon varlığı tesbit edilir. OSAS'da sık tekrarlayan oksijen desaturasyon periyotları görülür.

Hastanın test boyunca yatış pozisyonu da apne skoru üzerine etkilidir. Özellikle supin pozisyonda (sırtüstü) yatış sırasında apne ve oksijen desaturasyonlarının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle polisomnografik çalışmada hem yan hem sırtüstü pozisyonda kayıtlar alınmalıdır. (Köktürk 1999b).

#### **OSAS'da karakteristik PSG bulguları:**

1. Yüzeysel uykuda (non-REM evre1, 2) artma, derin uyku (non-REM evre 3, 4) ve REM periyodunda azalma izlenir.
2. Sık tekrarlayan apneler (genellikle % 80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousaller görülür.
3. Klinik önemi olan olgularda AHİ>20'dir.
4. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyon epizodları izlenir.

5. REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini arttırmaktadır.
6. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
7. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
8. Solunum sesi kaydı yapılması halinde sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz ve gürültülü horlama duyulur. (Köktürk ve Ulukavak 2002).

### 2.1.8. OSAS Tanımı/Tanısı

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

#### A. En az 1'i:

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

#### B. PSG:

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

#### C. PSG:

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

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

**OSAS'ın Polisomnografik Sınıflaması:** Bir gecelik PSG sonunda tesbit edilen apne-hipopne indeksine göre OSAS derecelendirilmesi yapılır. Burada tesbit edilen "5" sınır değeri tanımlamada standardizasyon olması bakımından tamamen tesadüfen belirlenmiş bir değerdir. AHİ'si 5'in üstünde olan olgular OSAS olarak kabul edilmekle beraber klinik olarak önemi olan olgular AHİ>20 olan olgulardır. Çünkü bu olgularda mortalitenin AHİ<20 olan olgulara oranla anlamlı



derecede arttığı gösterilmiştir. Bu kriter dikkate alınarak yapılan sınıflama Tablo 2.5’de görülmektedir

Tablo 2.5. AHI’ ye Göre OSAS Sınıflaması

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

### 2.1.9. OSAS Tedavisi

OSAS tanısı konan bir hastada; hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması, ilaç tedavi, cerrahi tedavi, ağız içi aprey ve CPAP gibi tedavi seçeneklerinden biri ya da birkaçı birlikte uygulanabilir.

**Hazırlayıcı faktörlerin tedavisi;** Kilo vermesi, alkol ve sigara kullanımının bırakılması, diğer ilaç kullanımında dikkat edilmesi, yatış pozisyonunun değiştirilmesi ve yüksek yastık kullanılması, eşlik eden diğer hastalıkların tedavi edilmesi önerilmektedir.

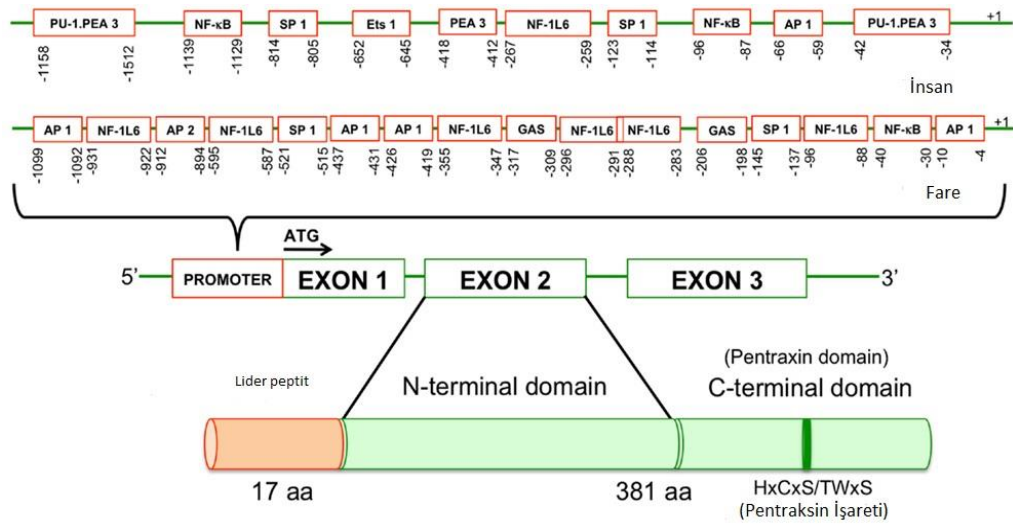
**Cerrahi Tedavi:** OSAS gelişimine neden olan anatomik bozukluğu olan hastalarda uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Obstrüksiyonun seviyesi ve hastanın durumuna göre; adenoidektomi, kist eksizyonu, tonsillektomi, uvulopalatofarengoplasti, lingual tonsillektomi, midline parsiyel glossektomi, ariepiglottik plika eksizyonu ve parsiyel epiglottektomi, valleküler kist eksizyonu, vertikal osteotomi ile maksillomandibuler ilerletme gibi değişik cerrahi müdahallerden birisi seçilir.

**Continuous positive air pressure (CPAP) tedavisi:** Günümüzde OSAS’ın cerrahi dışı en yaygın kullanılan nazal yoldan üst hava yoluna uygulanan pozitif hava basıncıdır. Nazal CPAP ile üst hava yolu boyunca intraluminal basıncı artırarak transmural basınç gradiyentini tersine çevirme amaçlanmaktadır. Böylece kapanma eğilimi fazla olan bölgeler açık tutularak apne ve hipopne gelişimi engellenir.

## 2.2. Pentraksin 3 (PTX 3)

PTX ismi molekülün pentagonal yapısından ileri gelir. Yapı beş alt üiteden oluşur. PTX'ler bağışıklık sisteminde rol alan protein yapıda bir süper familyadır. Kütlelerine göre bunlar uzun ve kısa PTX'ler olarak iki gruba ayrılır. Uzun PTX'ler PTX3, PTX4, nöronal PTX 1 (NP1) ve NP2'yi içerir. (Omeis ve diğ. 1996) Kısa PTX'ler ise C Reaktif protein (CRP) ve Amiloid P proteindir. (Gewurz ve diğ. 1995, Garlanda ve diğ. 2005).

İnsan ve murin PTX3 geni kromozom 3 üzerinde lokalizedir (q22-28). (Breviario ve diğ 1992). PTX3 geni üç ekzondan oluşur; ilk ve ikinci ekzonlar translasyonla ana peptidi ve N terminal domaini oluşturur, kısa PTX'lerin ikinci ekzonuna karşılık gelen üçüncü ekzon, PTX domainini kodlar (Şekil 2.1). (Breviario ve diğ. 1992).



Şekil 2.1. PTX3 geninin yapısı (Balhara ve diğ. 2013)

İnsan PTX3 promotörü bir NF-κB alanı, aktivatör protein (AP-1) için bağlanma alanları, AP-2, spesifikite proteini (Sp1) ve gama interferon aktivasyon alanı (GAS) gibi çok sayıda potansiyel cis aktiviteli elementler barındırır (Şekil 1). (Altmeyer ve diğ 1995). Bu elementlere ek olarak, murin PTX3 gen promotör sekansı ayrıca homedomain (Hox)-1.3 için bağlanma alanları ve Ets ailesine ait transkripsiyon faktörlerini barındırır. Murin promotör bölgesi ayrıca çoklu NF-IL-6 bağlanma alanları içerirken, buna karşılık gelen insan promotör bölgesinde bu alandan sadece

bir tane vardır, bu da NF-IL-6'nın PTX3 ekspresyonunun regulasyonundaki rolünün altını çizmektedir. (Darnell ve diğ. 1994). Kısa PTX'lerin aksine PTX3 promoteri, hepatik nükleer faktör-1 (HNF-1) için konsensus alanı içermez. (Darnell ve diğ. 1994). İnsan ve murin PTX3'leri homolog olsa da, insan promoterinde daha az transkripsiyonel element bulunur, bunun etkisi moleküler ve filogenetik analizlerle araştırılmalıdır.

PTX3 aynı zamanda TNF-uyarılmış gen 14 proteini olarak da bilinen bir proteindir ve PTX süper familyasının bir üyesidir. (Mantovani ve diğ. 2004). Bu aile halkalı multimerik yapı ile karakterizedir. PTX3, iki tetramerden oluşan oktamerlerden meydana gelir. PTX3'ün C terminal (203 amino asit) klasik kısa PTX'ler ile benzerlik gösterirken N terminal kısmı (178 amino asit) diğer proteinle önemli bir benzerlik göstermez. (Mantovani ve diğ. 2008). PTX3 proteini yaklaşık 40 kDa'dır. Asn220'de glikozilasyon moleküler ağırlığını 45 kDa'ya kadar yükseltir. 220 Asn'deki oligosakkarit birimi kompleks veya heterojenik sialik ve fukozil şeker kısımları içerir. (Inforzato ve diğ. 2006). Diğer PTX'lerde olduğu gibi PTX3'ün protein yapısı C terminal uçta HxCxS/TWxS (x bir aminoasit) içeren bir PTX domaini barındırır. (Şekil 1).

İnsan ve fare PTX3'ün aminoasit rezidülerinin % 82'si aynıdır. (Introna ve diğ. 1996). İnsan ve fare PTX3'leri arasındaki bu homoloji farelerle ilgili çalışmaların insan olaylarına uyarlanabileceğini gösterir. (Mantovani ve diğ. 2008). Özgün glikozilasyon şekilleri PTX3 üretimini indükleyen farklı inflamatuvar hücreler ve inflamatuvar stimuluslarla ilişkilidir. PTX3'ün desialilasyonu C1q'ya daha iyi bağlanmaya neden olur. (Inforzato ve diğ. 2006). PTX3 proteini N terminal uçta üç tane ve C terminal bölgesinde altı tane sistein rezidüsüne sahiptir. Bu sistein rezidüleri PTX3'ün oligomerik yapısını sürdüren bir disülfid bağı ağı oluşturur. Cys47-Cys47 ve Cys-49-Cys49 bağları dimerleri oluşturur ve bu dimerler daha sonra tetramerik yapıları sürdüren Cys103-Cys103 bağları tarafından bir arada tutulur. Bu tetramerik yapılar daha sonra farklı protomerlerin kalan looplarında lokalize olan Cys317 ve Cys318 arasındaki disülfid bağları ile birleşerek oktamerleri oluşturur. (Doni ve diğ. 2006). PTX3 C terminal domaini iki antiparalel B tabakasından oluşur, bunlar Cys210 ve 271 ile stabilize edilir. Cys179 ve 357 de disülfid bağlarını oluşturur ve N ile C terminal bölgelerinin esnekliğini bunları birbirine bağlayarak

kısıtlıyor gibi görünmektedir. Hamon ve diğ. (2013) belirttiğine göre Delneste ve arkadaşları PTX3 N terminal domaininin proteazlar (özellikle nötrofil elastaz ve *Aspergillus funnigatus* proteazları) tarafından bölünmeye duyarlı olduğunu göstermiştir. PTX3'ün proteolitik parçalanması PTX3 ekspresyonu ve fonksiyonunun regülasyonuna yeni bir bakış açısı getirmiştir ve bu fenomeni doğrulamak için detaylı analizler gerekmektedir.

PTX3'ün birçok hücre tarafından üretilir ve çeşitli uyarılarla indüklenebilir. Bunun sebebi PTX3'ün koşullara göre multipl fonksiyon gösterebilmesidir. PTX3 doğuştan gelen immunitenin humoral kolunun regülasyonunda kritik bir rol oynar. T hücreler, B hücreler ve NK hücreler gibi lenfoid hücreler PTX3'ü eksprese etmez. Bu durum PTX3'ün doğuştan gelen immun sistem üzerindeki kontrolü gösterir. (Deban ve diğ. 2011). Ancak, PTX3'ün etkisi doğuştan gelen immun sistemle kısıtlı değildir: PTX3 kazanılmış immun sistemle ilişkilidir ve enfeksiyonlara karşı korumada etkili rol oynar. (Balhara ve diğ 2013). İmmun sistem hücreleri arasında myeloid hücreler, özellikle dentritik hücreler PTX3'ün ana kaynağıdır. Doni ve diğ. (2006) dentritik hücrelerin Toll like reseptör ligandları, CD40L, IL 10 ve IL 1B ile stimülasyonu ile PTX3'ü eksprese ettiklerini göstermişlerdir. Nötrofiller mikroorganizmalara ve TLR agonistlerine yanıt olarak önceden oluşmuş PTX3 salınan tek granüler hücre grubudur. PTX3, laktoferrin ve laktoferrin /jelatinaz içeren "salınmaya hazır" myeloperoksidaz negatif granüllerde monomer olarak bulunur ve salınırken multimerlere dönüşür. (Balhara ve diğ 2013). PTX3 immun sistem hücreleri dışında adipozitler, kardiyomyositler, endotel hücreleri, alveolar epitelyum hücreleri, kondrositler ve beyin hücreleri tarafından da salınmaktadır. (Balhara ve diğ 2013).

PTX3 multifonksiyonel bir proteindir ve doğuştan gelen immun sistemin humoral bir komponentidir. Başta immun sistem hücreleri olmak üzere bir çok hücre tarafından inflamatuvar uyarılar ile fiziksel ve kimyasal strese cevap olarak sekrete edilir. Ayrıca, cumulus ooforusta ekstraseluler matriksin organizasyonunu kolaylaştırmak suretiyle kadın fertilitesinde önemli bir rol oynar. Bu tür bir aktivite post inflamasyon doku onarımında da görülür. PTX3 çok sayıda immunopatolojik durumların biyomarkerı olarak belirlenmiştir ve enfeksiyonlar ve hastalıkların rezolüsyonu ile ilişkisi çalışılmıştır.

### 2.3. C Reaktif Protein (CRP)

CRP, PTX süper ailesinin bir üyesidir ve kısa PTX grubunda değerlendirilir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturan CRP, Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır.

İnsan CRP geni kromozom 1q23 üzerinde lokalize iki ekzon ve bir introndan oluşur. CRP karaciğerde 206 amino asitten oluşan 23 kDa ağırlığında nonglikolize bir polipeptit monomeri olarak sentezlenir. Bu monomerlerin beş tanesinin nonkovalent bağlarla bir araya gelmesiyle halka yapıya sahip CRP meydana gelir. (Pepys 1981).

CRP biyolojik zarların yapısal elemanlarından olan fosfolipitlerden fosfokolin (PCh) ile kalsiyum aracılı bağlanma gösterir (Volanakis ve diğ. 1971). Kalsiyum aracılı bağlanma ile "CRP-Ca-PCh" kompleksi oluşur. Bu kompleks Clq aracılığıyla C3 konvertaz oluşumunu sağlar ve böylece klasik kompleman yolunu aktive olur (Wolbink ve diğ. 1996, Agrawal ve diğ. 2001). Klasik yolun aktivasyonu, PCh içeren mikroorganizmaların ölü ve hasarlı konak hücrelerinin fagositozuna yol açar (Kushner and Kaplan, 1961). CRP'nin patojenleri tanınması, onların klasik kompleman yolu ve fagositik hücreler ile etkisiz hale getirilmesini sağlaması, doğal konak savunmasının ilk hattını oluşturur. Son zamanlarda, CRP'nin lipozom ve lipoproteinlere de bağlandığı, böylece çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoproteinin (LDL) yapısına girdiği ileri sürülmektedir (Manolov ve diğ. 2003). Yine, CRP'nin okside LDL ve fosfolipidlere bağlandığı, ancak bunların doğal formlarına bağlanmadığı gösterilmiştir (Chang ve diğ. 2002).

CRP'nin endotel hücrelerini uyararak, adezyon moleküllerinin, selektinlerin ve monosit kemotaktik protein-1'in ekspresyonunu artırdığı (Pasceri ve diğ. 2000, Pasceri ve diğ. 2001), endotelial nitrik oksid (NO) sentezini baskıladığı ve NO sentaz mRNA'sını destabilize ettiği (Verma ve diğ. 2002), endotelial makrofajlar tarafından LDL alımını artırdığı ve monositlerin proinflamatuvar sitokin ve doku faktörleri üretmesini stimüle ettiği (Szmítko ve diğ. 2003) bildirilmiştir. Nekrotik ve apoptotik doku hücrelerinin temizlenmesini sağlayarak, hasarlı dokunun işlev ve yapısının onarımına katkı sağlamaktadır. Ancak, bağışıklığın diğer elemanları gibi faydalı etkilerinin yanı sıra zararlı etkileri de vardır.

Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur. (Yasojima ve diğ. 2001, Volanikis 2001, Pasceri ve diğ. 2000). Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadiyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir.

CRP'nin de novo hepatik sentezi tek bir uyarıcı sonrası çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saatde yükselmeye başlar ve 48 saat civarında da pik değerine ulaşır. CRP'nin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez oranıdır, bu yüzden CRP üretiminin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır. (Pepys ve Hirschfield 2003). CRP konsantrasyonu inflamasyon için çok yararlı bir nonspesifik biyokimyasal belirteçtir. CRP ölçümü organik hastalık taramasında, inflamasyon ve enfeksiyon tedavisine cevabın takibinde, immün sistemi baskılanmış kişilerde eşlik eden enfeksiyon tespitinde önemli katkılar sağlar. (Pepys ve Hirschfield 2003).

CRP'nin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde ise CRP, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi hücre adhezyon moleküllerinin ve MCP-1'in ekspresyonunu sağlar. (Pasceri ve diğ. 2000). Ayrıca okside LDL-K'ye ve parsiyel olarak yıkıma uğramış LDL-K'ye bağlanarak kompleman aktivasyonunu gerçekleştirir ve LDL-K'nin makrofajlar tarafından alımını kolaylaştırır. (Zwaka ve diğ. 2001). CRP protein yapıda bir molekül olduğu için bazı çalışmalarda CRP düzeyinde beklenen sonuçların gözlenmemesinde veya literatürle uyumlu sonuçların saptanmamasında genetik faktörlerin ve CRP polimorfizminin etkili olabileceği ileri sürülmektedir. (Kaditis ve diğ. 2014).

## 2.4. PROKALSİTONİN (PCT)

PCT, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve diğ. tarafından kanserli hasta serumlarında tanımlanmıştır. Molekül 116 amino asitten oluşan 13 kD molekül ağırlığında, yarı ömü 20-35 saat olan bir peptittir. (Irwin 2011). Proteinin geni 11. kromozomun kısa koluna lokalizedir ve altı ekzon içerir. Bunlardan ilk 4 tanesi PCT, beşincisi kalsitonin geni ilişkili peptit I, altıncısı ise kodlanmayan ekzon olarak tanımlanmıştır. (Maruna ve diğ. 2000). PCT de kalsitonin gibi tiroid C hücrelerinden salgılanır fakat herhangi bir hormonal aktivitesinin olup olmadığı bilinmemektedir. (Chan ve diğ. 2004). İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir. (Maruna ve diğ. 2000, Ortatatlı ve diğ. 1999)

Nijsten ve Olinga (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir. Oberhoffer ve diğ. (1999) ise çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir.

PCT enfeksiyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametredir. Vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olduğu kabul edilmektedir. (Maisner 2000).

PCT, endotoksin uygulamasından 3-6 saat sonra yükselmekte, 6-8 içinde de pik değerine ulaşmaktadır. Endoksisitede PCT'nin CRP'den önce IL-6 ve TNF-alfadan sonra yükselmektedir. (Maruna 2000). Fizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesinin PCT düzeyini arttırdığı, kanser tedavisi için TNF ya da IL-2 uygulanan hastalarda da önemli miktarda PCT salınımı gözlemlendiği bildirilmiştir. (Gendrel 2000, Maruna 2000).

Maruna ve diğ. (1998)'lerinin bildirdiğine göre bir in vitro çalışmada PCT'nin prostaglandin sentaz enzimi inhibisyonu yaparak non steroid anti inflamatuvar özellik gösterdiği ileri sürülmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif ve kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmamız için Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan **26.09.2013** tarih ve **2013/148** sayı ile onay alınmıştır.

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

**PSG Değerlendirmesi:** Çalışmaya alınan tüm olgular Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak polisomnografik inceleme yapıldı. PSG'de uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler, horlama, uyku sırasındaki hava akımı, solunum çabası kaydedildi. PSG sonuçları, Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri tarafından değerlendirildi. OSAS tanısı ICSD-2 sınıflaması temel alınarak semptomlar ve uyku testi sonuçları birlikte değerlendirilerek konuldu (Pusalavidyasagar ve ark., 2006). Toplam apne ve hipopne epizodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile AHİ değeri hesaplandı. AHİ değerlerine göre 60 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 28 sağlıklı olgu belirlendi. Hasta olgular da kendi içerisinde 20'şer kişiden oluşan ve hafif, orta, ağır olarak adlandırılan 3 gruba ayrıldı. Bu grupların oluşmasında ICSD 2 sınıflaması temel alındı. Bu sınıflamaya göre: AHİ= ≤ 5 olanlar Normal, AHİ= 5- 15 olanlar hafif, AHİ=16-30 olanlar orta, AHİ ≥30 olanlar ağır OSAS olarak kabul edildi. (Pusalavidyasagar ve ark., 2006). Bu hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analizlerin yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı. Hasta ve sağlıklı gönüllü sayısına ulaşıncaya serum örnekleri çözüldü ve bunlarda PTX3, hsCRP ve PCT çalışıldı.

**3.2. PTX3 Analizi:** Serum PTX3 düzeyi Sandwich Enzim İmmunoassay yöntemi ile çalışan ticari kit (USCN Life Science, Çin) kullanılarak yapıldı.

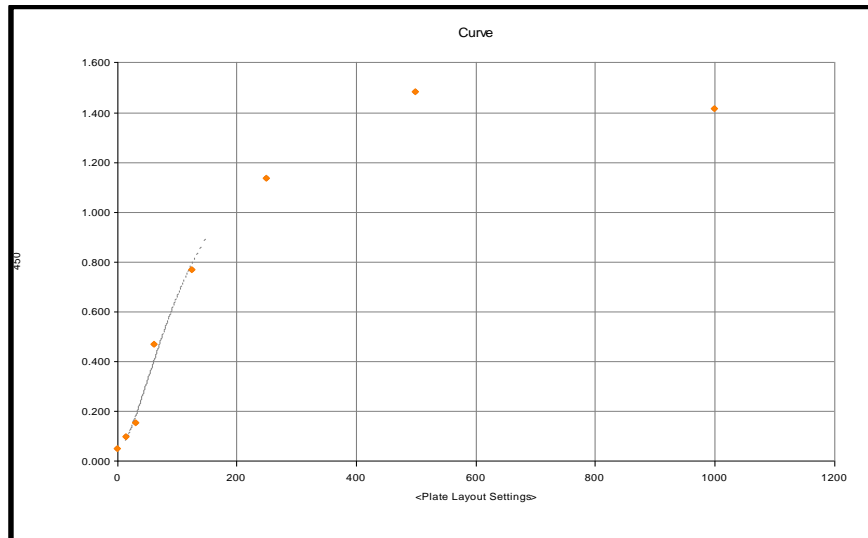
**3.2.1. Testin Prensipleri:** Polistren ölçüm tüplerinin iç duvarına antijen için spesifik antikolar fazla miktarda adsorbe edilmiştir (immobilize antikolar). Ölçüm tüpüne örnek pipetlenir. İnkübasyon süresince örnekteki antijenler immobilize antikolar tarafından bağlanır ve antikorantijen kompleksleri oluşur. Yıkama ile antikor-antijen





**3.3.1. Testin Prensibi:** Polistren ölçüm tüplerinin iç duvarına antijen için spesifik antikolar adsorbe edilmiş tüpler kullanılır (immobilize antikolar). Ölçüm tüpüne örnek pipetlenir. İnkübasyon süresince örnekteki antijenler immobilize antikolar tarafından bağlanırlar ve antikor-antijen kompleksleri oluşur. Yıkama ile antikor-antijen kompleksleri dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır. Ölçüm tüpüne reaktif pipetlenir. İkinci inkübasyon süresince primer antikor-antijen enzim işaretli antikor kompleksi oluşur. Yıkama ile primer antikor-antijen- enzim işaretli antikor kompleksi dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır.

**3.3.2. Analizin yapılışı:** Serum, standart numuneleri ve reaktifler hazırlandıktan sonra mikropate kuyucuklarından ilk sekiz tanesine 100 mikrolitre ( $\mu\text{L}$ ) kör ve standartlar, sonraki kuyucuklara aynı miktarda kontrol ve hasta serumları pipetlendi. Plate  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklar aspire edildi ve her kuyucuğa 100  $\mu\text{L}$  Reaktif A eklendi ve  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 1 saat inkübasyonda bırakıldı. İnkübasyon sonrası 3 kez yıkama işlemi yapıldı. Sonra 100  $\mu\text{L}$  Reaktif B eklendi ve  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası kuyucuklara 5 kez yıkama işlemi yapıldı. Sonra 90  $\mu\text{L}$  Substrat solusyonu eklendi ve  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 20 dakika inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonrası 50  $\mu\text{L}$  stop solusyonu eklendi ve 450 nm'de absorbansları okundu. Absorbans-standart grafiği (Şekil 3.2) çizilerek numunelerdeki PCT miktarı pg/mL cinsinden hesaplandı.



Şekil 3. 2. PCT'nin standart grafiği

**3.4. hsCRP Analizi:** Serum hsCRP düzeyi radyodiffüzyon immunassay yöntemi ile çalışan ticari kit (Roche, Alman) kullanılarak Namık Kemal Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında otoanalizör (Roche Diagnostic, cobas c 501 Almanya) kullanılarak immunolojik aglütünasyon prensibi ile çalışan ticari kit (Roche hsCRP) ile yapıldı.

**3.5. İstatistiksel Yöntemler:** Araştırmanın değerlendirilmesi aşamasında, PASW statistic 18 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Shapiro Wilk testi ile grup dağılımlarına bakıldı. CRP, PTX3 ve AHI parametrelerinde dağılım normal olmadığı için non-parametrik testler uygulanırken, PCT grup dağılımı normal olduğu için parametrik testler uygulandı. CRP, PTX3 ve AHI ( $p < 0.001$ , hepsinde) parametrelerinin gruplar arası karşılaştırması nonparametrik Kruskal Wallis ile anlamlı bulundu. Bundan dolayı grupların ikişerli karşılaştırmaları Mann-Witney U testi ile yapıldı. One Way Anova ve Tukey HSD testi ile PCT'nin gruplar arası karşılaştırılması yapıldı. Nonparametrik testlerin yapıldığı CRP, PTX ve AHI parametreleri için Spearman korelasyon analizi uygulandı. Parametrik test uygulanan PCT'nin ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan OSAS hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu olup, istatistiksel farklılık gözlenmedi. (Tablo 4.1). OSAS hasta grubunun yaklaşık %25'i kadın, %75'i erkeklerden oluşuyordu. Kontrol grubu içinde benzer oran saptandı. Tüm grubun yaş ortalaması 49,8±8,9 yıl olarak saptanırken, erkeklerin yaş ortalaması 49,5±9,0 yıl, kadınların yaş ortalaması 52,1±9,4 yıl olarak saptandı.

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

Grup	Toplam n	Cinsiyet		Yaş (yıl)		
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	Kadın ort ± ss	Erkek ort ± ss	Toplam ort ± ss
Kontrol	28	7 (25)	21 (75)	51,4±8,7	50,5±8,0	50,8±8,0
Hafif	20	4 (25)	16 (75)	50,3±12,5	49,4±8,8	49,6±9,3
Orta	20	4 (25)	16 (75)	56,8±7,0	48,6±9,7	49,4±9,3
Şiddetli	20	4 (25)	16 (75)	50,3±11,8	48,9±9,9	49,2±10,0
Toplam	88	19 (25)	69 (75)	52,1±9,4	49,5±9,0	49,8± 8,9

Ort: ortalama, ss: standart sapma

Hasta ve kontrol grubuna ait serum CRP, PTX3 ve PCT değerleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 1' de topluca verilmiştir. Buna göre serum CRP düzeyinde hafif OSAS'lı hasta grubu ile kontrol grubunda arasında farklılık saptanmazken, orta ve şiddetli OSAS grubunda hem kontrol hemde hafif OSAS'lı hasta grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.001$ , her ikisi için). Şiddetli OSAS grubu serum CRP düzeyi orta OSAS grubu serum CRP düzeyinden yüksek olmakla birlikte, bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. ( $p<0.063$ ) (Tablo 1).

Hafif OSAS grubu serum PTX3 düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Orta OSAS grubu PTX3 düzeyi hem kontrol hemde hafif OSAS grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken ( $p<0.001$ ), şiddetli OSAS grubu serum PTX3 düzeyi diğer grupların hepsinden anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 1).

Serum PCT düzeyleri ile ilgili olarak yapılan istatistiksel değerlendirmede; hafif OSAS grubu serum PTX3 düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanırken ( $p<0.001$ ), orta OSAS grubu PTX3 düzeyi hem kontrol hemde hafif OSAS grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuşdu. ( $p<0.001$ ,  $p<0.004$ ). Şiddetli OSAS grubu serum PTX3 düzeyi ise hem kontrol grubu, hemde hafif ve orta OSAS grubu serum PCT düzeylerinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.003$  sırasıyla) (Tablo 1).

Tablo 4.2. Gruplara ait serum CRP, PTX3 ve PCT düzeyleri.

Gruplar	hsCRP (mg/dL)			PTX3 (pg/mL)			AHI	PCT (pg/mL)
	Min.	Max.	Otc.	Min.	Max.	Otc.	Ort.s.d.	Ort. s.d.
Kontrol	0.26	1.88	1.04	0.12	0.24	0.15	-	25.69±8.31
Hafif	0.11	3.87	1.16	0.13	0.36	0.19	9.81±2.86	46.33±10.45
Orta	1.12	7.47	3.47	0.16	0.47	0.27	21.33±3.61	62.56±15.96
Şiddetli	1.5	8.73	4.28	0.27	0.64	0.35	53.45±20.74	79.21±22.40
Grup Karşılaştırmaları								
Kontrol - Hafif	AD			$p<0.001$			-	$p<0.001$
Kontrol - Orta	$p<0.001$			$p<0.001$			-	$p<0.001$
Kontrol - Şiddetli	$p<0.001$			$p<0.001$			-	$p<0.001$
Hafif - Orta	$p<0.001$			$p<0.001$			$p<0.001$	$p<0.004$
Hafif - Şiddetli	$p<0.001$			$p<0.001$			$p<0.001$	$p<0.001$
Orta - Şiddetli	AD			$p<0.001$			$p<0.001$	$p<0.003$

CRP: C reaktif protein, PTX3:Pentraksin 3, PCT: prokalsitonin, AD: Anlamlı değil  
AHI:Apne-Hipopne İndeksi

Parametreler ile ilgili yapılan korelasyon analizinde; tüm grupların sonuçları beraber değerlendirildiğinde, CRP ile PTX3 ( $r= 0.633$ ,  $p=0.001$ ) ve PCT ( $r= 0.729$ ,  $p=0.001$ ) arasında orta, PTX3 ile PCT ( $r= 0.764$ ,  $p=0.001$ ) arasında ise güçlü derece bir pozitif korelasyon saptandı (Tablo 3). Gruplar arası karşılaştırmada ise hafif OSAS grubu serum PCT ile CRP ( $r= 0.606$ ,  $p=0.005$ ) testleri arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmasına karşın diğer gruplarda parametreler arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi.

Tablo 4.3. Tüm gruplarda parametreler arasında korelasyon sonuçları

Parametre	hsCRP	PTX3	PCT
hsCRP	-	r= 0.633, p=0.001	r= 0.729, p=0.001
PTX3	r= 0.633, p=0.001	-	AD
PCT	r= 0.729, p=0.001	AD	-

AD: Anlamli değil

AHI değeri ile serum CRP, PTX3 ve PCT değerleri arasında da herhangi bir korelasyon saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

OSAS organik/anatomik bir bozukluğa bağlı hava yolu tıkanıklığının neden olduğu bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastanın uyku düzeni bozulmakta ve oksijensiz kalma olarak tanımlanabilecek olan apne ve hipoksi atakları geçirmektedir. Bu geçici havayolu tıkanıklığı anatomik bir bozukluk olarak görülmekle birlikte hücresel düzeyde bir birçok olayın meydana gelmesini tetiklemekte ve buna bağlı değişik organ/sistem bozukluğunun gelişmesine neden olmaktadır. Geçici hipoksinin tetiklediği mekanizmalar tonsil hipertrojisinden kardiyovasküler sistem bozukluklarına kadar birçok patolojik durumun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. (Kim ve diğ. 2009, Tsaoussoglou ve diğ. 2014, Azuma ve diğ. 2015)

OSAS'da etkilenen sistemlerden biriside immun sistemdir. OSAS'da immun sistemin aktive olduğu ileri sürülmektedir. Hücresel immun sistem elemanlarında T lenfositlerin aktive olduğu ve inflamatuvar sitokin sentezi üretiminin tetiklendiği gösterilmiştir. İnflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-6 üretiminde artış olduğu bildirilmiştir. Diğer inflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve IL-1 $\beta$ 'ninde sentezinde ve bunların sentezinden sorumlu gen bölgelerinde aktivite artışı olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, bu sitokinlerin mRNA düzeylerinde de artış olduğu gözlenmiştir. (Ye ve diğ. 2012, Sharma ve diğ. 2012). Akinnusi ve diğ. (2013) OSAS'lı hasta monosit yüzeylerinde TLR2 and TLR4 ifadesinin ve mRNA seviyelerinin yüksek olduğunu, bu yüksekliğin artmış proinflamatuvar sitokin salınımı ile paralellik gösterdiğini, sekiz haftalık bir tedaviden sonra TLR2 and TLR4 ifadesinin azaldığını ve sitokin salınımında da azalma gözlendiğini bildirmişlerdir. Chuang ve diğ. (2014) OSAS'lı hasta monositlerinde kimokin 2 (C-C motif) mRNA ekspresyonunun arttığını, monosit kemotaksi protein 1 düzeyinde artış olduğunu ve bu durumun OSAS hastalarında gözlenen kardivasküler komplikasyonların gelişiminden sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir. OSAS'lı hastaların periferik kan örenklerinde Th17 hüce miktarının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu, Th17 oranının şiddetli OSAS hasta grubunda orta derecede hasta grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu tespit edilirken, aynı zamanda T17/Treg. oranında hasta grubunda anlamlı derecede artış olduğu rapor edilmiştir. (Ye ve diğ. 2012, Anderson ve diğ. 2014). OSAS'lı hastaların üst havayolları mukoza ve kas tabakalarına inflamatuvar hücre

infiltrasyonunda özellikle T hücre infiltrasyonunda artış olduğu, mukozada hem CD4 hemde CD8 artışı görülürken kasta CD4 artışının daha fazla olduğu görülmüştür.(Petrof ve diğ. 1996).Bu infiltrasyonun çizgili kas hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretimini tetiklediği bu sitokinlerinde kas hücrelerine daha çok inflamatuvar hücre aktivasyonuna ve göçüne neden olduğu rapor edilmiştir. (Nagaraju ve diğ. 1998, Steensberg ve diğ. 2002).Sitokinler ve serbest oksijen radikalleri gibi proinflamatuvar mediatörlerin üretimi ile birlikte iskelet kasına inflamatuvar hücre infiltrasyonunun önemli derecede kas güçsüzlüğüne neden olabileceği ileri sürülmektedir.(Reid ve diğ. 2002, Friberg 1999).Bu sonuçlar OSAS'da inflamatuvar sürecin geliştiğini, aktif hale geldiğini göstermektedir. Nitekim,hipoksi,artmış proinflamatuvar sitokin seviyesi ile sonuçlanan inflamatuvar bir süreci içerir. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler uyku regülasyonunda önemli rol oynar.İnflamatuvar ve antiinflamatuvar parametrelerin OSAS'lı hasta numune düzeylerinde değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir. (Krüger ve diğ. 2001, Minoguchi ve diğ. 2004)

Bu çalışmada OSAS'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre serum hsCRP düzeyinde artış olduğu saptanmıştır.OSAS grupları ile kontrol grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise hafif OSAS grubunda kontrol grubuna göre yükseklik tespit edilmekle birlikte anlamlı fark saptanmamıştır.Orta ve şiddetli OSAS grubu serum hsCRP düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.OSAS grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise; orta ve şiddetli OSAS hasta grubu hsCRP düzeyi hafif OSAS grubundan yüksek saptanırken orta ile şiddetli OSAS grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. En fazla artışın şiddetli OSAS'lı hasta grubunda olduğu görülmektedir.Literatürde bizim sonuçlarla benzerlik gösteren çalışmaların olduğu görülmektedir.Ye ve diğ. (2012) OSAS'lı hastalarda serum hsCRP düzeyinde artış olduğunu, bizim çalışmada olduğu gibi artışın şiddetli OSAS hasta grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Xu ve diğ. (2015) obstruktif uyku apne hipopneli hastalarda hsCRP düzeyini kontrol grubundan daha yüksek saptadıklarını rapor etmişlerdir. Ciccone ve diğ. (2014) orta ve şiddetli OSAS hasta grubu ile kontrol grubu ve hafif hasta grubu arasında hsCRP düzeyini anlamlı derecede yüksek tespit ederken, bizim çalışmada olduğu gibi kontrol grubu ile hafif OSAS'lı hasta grubu arasında anlamlı bir fark



saptayamadıklarını bildirmişleridir. Chen ve diğ. (2013) yeni tanı almış 44 hastadan oluşan çalışma grubunda orta OSAS hasta grubu plazma hsCRP düzeyini kontrol grubundan ve hafif OSAS grubundan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Thunström ve diğ. (2015) kardiyovasküler hastalığı olan 213 OSAS'lı ve kardiyovasküler hastalığı olan fakat OSAS olmayan 90 kişiden oluşan bir çalışmada OSAS'lı hasta grubunda hsCRP düzeyi ile birlikte IL-6 düzeyini OSAS'lı olmayan gruba göre daha yüksek bulduklarını ve hsCRP ile OSAS tanısı arasında ilişki gözlediklerini, obesitenin bu inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olmadığını saptamışlardır. Kim ve diğ. (2013) OSAS'lı çocuk hasta grubunda yaptıkları çalışmada hem orta ve şiddetli OSAS grubu hemde hafif OSAS grubu serum hsCRP düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptarken, orta ve şiddetli OSAS grubu serum hsCRP düzeyini de hafif OSAS'lı gruba göre daha yüksek tespit etmişlerdir. Bouloukaki ve diğ. (2014) ise OSAS hastalarda hsCRP ile birlikte IL-6, IL-8 ve TNF-alfa düzeyini kontrol grubuna göre yüksek tespit ettiklerini, hastalarda gözlenen seksüel bozukluğun temelinde bu anormal sitokin düzeylerinin etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Nadeem ve diğ. (2013) 1968 ile 2011 yılları arasında kapsayan pubmed taraması ile değerlendirmeye aldıkları elli bir çalışma sonuçlarından yaptıkları meta analizde CRP düzeyinin OSAS hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Literatürde bizim çalışma sonuçları ile çelişen yayınların olduğuda görülmektedir. Korkmaz ve diğ. (2015) 147 OSAS hasta ile yaptıkları çalışmada hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubu arasında sedimantasyon, nötrofi/lenfosit oranı ve CRP düzeyinde farklılık saptayamadıklarını bildirmişlerdir. Nizankowska-Jędrzejczyk ve diğ. (2014) kontrol grubu ile OSAS grubu serum inflamasyon belirteçlerinden hsCRP, IL-6 ve IL-8 düzeyleri arasında bir farklılık saptayamazken IL-1 $\beta$  düzeyini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit etmişler, altı aylık tedavi sonucunda IL-1 $\beta$  seviyesinde anlamlı bir azalmanın olduğunu bildirmişlerdir. Minimal semptomlu 391 OSAS hasta ile yapılan bir çalışmada da bizim sonuçlara benzer şekilde hasta grubu ile kontrol grubu serum CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-10 ve TNF-alfa düzeyleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadığı rapor edilmiştir. (Stradling ve diğ. 2015). Chen ve diğ. (2015) iskemik inme OSAS'lı hastalarda

CRP düzeyi ile desatürasyon indeksi ve AHI arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada akut faz proteinlerinden biri olarak kabul edilen PTX3 düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. OSAS grupları ile kontrol grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında hafif, orta ve şiddetli OSAS grubu serum PTX3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. OSAS grupları arasında yapılan karşılaştırmada da üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Literatürde OSAS'lı hasta grubunda PTX3 düzeyleri ile ilgili fazla çalışma olmadığı görülmektedir. Ciccone ve diğ. (2014) orta ve şiddetli OSAS hasta grubu ile kontrol grubu ve hafif hasta grubu arasında inflamasyon belirteçlerinden PTX3 ile birlikte IL-6 ve TNF-alfa düzeylerini anlamlı derecede yüksek tespit ederken, bizim çalışmadan farklı olarak kontrol grubu ile hafif hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptayamadıklarını bildirmişleridir. Ayrıca kardiyovasküler risk açısından bu belirteçlerle ile koratit intima kalınlığı arasında da pozitif korelasyon saptamışlardır. OSAS'lı hastaların tükürük numuneleri ile yapılan bir çalışmada; inflamatuvar belirteçlerden tükürük PTX3 düzeyi ile birlikte IL-1 $\beta$  ve IL-21 düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmazken, orta-şiddetli OSAS hasta grubu tükürük IL-6 ve IL-33 düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Hafif OSAS ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmiştir.(Nizam ve diğ. 2014). Kim ve diğ. (2013) dokuz orta ve şiddetli OSAS ve 53 hafif OSAS'lı 6-10 yaş arası çocuk grubu ile yaptıkları çalışmada PTX3 düzeyini OSAS'lı gruplarda kontrol grubuna göre yüksek tespit ederken, orta şiddetli OSAS grubunda da hafif gruba göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Ayrıca, PTX3 ve BMI arasında ters bir ilişki gözlediklerini bildirmişler ve PTX3'ün inflamasyonun varlığını belirlemede önemli role sahip olduğunu ileri sürmektedirler. Kobukai ve diğ. (2014) orta-şiddetli OSAS grubu serum bazal PTX3 ve hsCRP düzeyini hafif ve normal gruba göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Ayrıca, uyku öncesi PTX3 düzeyinde orta şiddetli grupta diğer gruptan daha yüksek saptarken, hsCRP düzeyinde farklılık gözlemediklerini rapor etmişlerdir. PTX3 düzeyi le AHI arasında da pozitif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Sabah PTX3 düzeyinin OSAS'la ilişkili enflamasyonu daha iyi yansıttığını, bu nedenle faydalı bir belirteç olacağını iddia etmektedirler. Kim ve diğ.

(2013) OSAS'lı çocuk hasta grubunda yaptıkları çalışmada bizim çalışmaya benzer şekilde hafif, orta ve şiddetli OSAS grubu serum PTX3 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptarken, orta ve şiddetli OSAS grubu serum PTX3 düzeyini de hafif OSAS'lı gruba göre daha yüksek tespit etmişlerdir. OSAS'lı hastalarda damar sertliği ile PTX3 arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada plasma PTX3 düzeyini orta ve şiddetli OSAS'lı grupta kontrol ve hafif gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edildiği, CPAP tedavisi ile PTX3 düzeyinde düşme gözlemlendiği rapor edilmiştir. (Kasai ve diğ. 2014),

OSAS'lı hasta tedavisinin hastaların kliniğinde iyileşmeye neden olduğu gibi CRP ve PTX3 düzeyinde de azalmaya neden olduğu görülmektedir. Ingram ve Matthews (2013) altı orjinal çalışma sonuçlarından yaptıkları meta analiz neticesinde tonsillektomi sonrası OSAS'lı çocuklarda serum CRP düzeyinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da CPAP tedavisinin hsCRP düzeyini düşürdüğü rapor edilmiştir (Burioka ve diğ. 2008). Yalamanchali ve diğ. (2014) 45 OSAS'lı hasta grubu ile yaptıkları çalışmada mandibular ilerletme cihaz tedavisi ile yüksek CRP düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğunu saptamışlardır. Israel ve diğ. (2013) OSAS çocuklarda serum CRP düzeyinin sağlıklı çocuklara göre yüksek saptadıklarını, tonsilloktomi sonrası serum CRP düzeyinde anlamlı bir azalma olduğunu gözlemişlerdir. Benzer şekilde Xie ve diğ. (2013) 1985 hasta içeren 35 çalışmanın sonuçlarından yaptıkları meta analiz sonucunda hsCRP düzeyini hasta grubunda anlamlı derecede yüksek tespit ettiklerini, CPAP tedavisi ile CRP düzeyinde azalma görüldüğünü bildirmişlerdir. Nachalon ve diğ. (2014) ise 6-36 ay yaş aralığında 20 çocuk üzerine yaptıkları çalışmada tonsillektomi veya adenektomi tedavisinin serum hsCRP düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını, bununla hasta sayısındaki azlıktan kaynaklanmış olabileceğini ileri sürmektedirler. Aynı araştırmacılar CRP düzeyindeki azalma ile çocukların kilo ve boylarında önemli bir artış olduğunu, CRP düzeyinde tedavi sonrası ciddi bir fark gözlenememekle birlikte, bunuda tedavi ile inflamatuvar sürecin ortadan kalkmış olması ile açıklamaktadırlar. Chirinos ve diğ. (2014) hem tek başına CPAP tedavisinin hemde CPAP ile birlikte kilo vermenin hsCRP düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını saptamışlardır.

Akut faz reaktanı olan CRP ve PTX3'ün OSAS'lı hasta serumlarında yüksek tespit edilmesi ve tedavi ile hastalığın kliniğinde düzelmeye bilikte bu parametelerin serum düzeyinde de azalmanın gözlenmesi OSAS'ın bir inflamatuvar süreci içerdiğini göstermektedir.

PCT enflamasyon belirteçlerine son yıllarda eklenen yeni bir parametre olup 1990'lı yılların başından beri sistemik bakteriyel enfeksiyonların tanısı için serum örneklerinde ölçülmeye başlanmış (Assicot ve diğ. 1993) ve son zamanlarda bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak tanımlanmıştır. (Schneider ve Lam 2007). PCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıt parametrelerine göre, sepsis ve ciddi enfeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak kabul edilmektedir.(Maisner 2000). Endotoksin enjeksiyonu sonrası PCT konsantrasyonunun şoklu hastalarda klinik süreç ve tanı için kullanılabilceği (Schröder ve diğ. 1999), çoklu travmalı hastalarda septik komplikasyonların erken tanısında CRP den daha iyi bir belirteç olduğu (Balci ve diğ. 2009) bildirilmiştir. Serum PCT düzeyleri invaziv bakteriyel hastalığı olanlarda diğerler bakteriyel enfeksiyonlara göre daha hızlı yükselmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyleri CRP düzeylerinden daha hızlı artış gösterir (Gilbert 2011). Serum PCT düzeyinde, viral enfeksiyonlar ve sistemik immunolojik hastalarda belirgin bir artış saptanmadığı, sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda, akut rejeksiyonlarda serum PCT düzeylerinde önemli bir artış görülmediği, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara, organ transplantasyon komplikasyonlarından bakteriyel olanları diğerlerinden ayırma da CRP'ye göre daha özgün olduğu kabul edilmektedir. (Jaresová ve diğ. 1999, Simon ve diğ. 2004, Lin ve diğ. 2014). Bakteriyel enfeksiyonların tanı ve prognozunun takibinde PCT'nin CRP'ye göre daha sensitif olduğu ileri sürülmektedir. Dehne ve diğ. (2002) yanık yaralanmaları olan hastalarda serum IL-6, PCT ve CRP düzeylerini yüksek bulmuşlar, %30 üzerinde yanık yüzeyi bulunan hastalarda 13.günden sonra PCT seviyelerinde düşme gözlenirken, CRP düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığını saptamışlar. Bundan dolayı PCT'nin CRP'ye göre daha sensitif olduğunu ileri sürmüşlerdir. Von Heimburg ve diğ. (1998) total vücut yanık alanı ile PCT ortalama pik düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadıklarını, bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırmada 3 ng/mL cut off değeri olduğu, 10 ng/mL üzeri değerlerin

bakteriyel enfeksiyonlarda hayati tehlike için cut off değeri olduğunu bu nedenle şiddetli yanıklı hastalarda faydalı tanı parametresi olabileceğini ifade etmektedirler. Sistemik enfeksiyonun eşlik etmediği otoimmün hastalığı olan kişilerin serum PCT düzeyleri normal aralıkta kalırken diğer inflamasyon belirteçlerinden CRP ve IL-6 düzeylerinin yüksek tespit edildiği, bu nedenle bu hastalıklarda enfeksiyon gelişmesi halinde CRP veya IL-6 enfeksiyon tanısında yardımcı olamayacağını bu hastalarda bakteriyel enfeksiyon varlığında PCT'nin enfeksiyon tanısında kullanılabileceği ileri sürülmektedir.(Brunkhorst ve diğ. 2000, Eberhard ve diğ. 1997). Çocuklarda bakteriyel enfeksiyonlar ile viral enfeksiyonların ayırıcı tanısında 1 Mgr/L veya daha yüksek PCT değerinin CRP, IL-6 ve interferon alfa'ya göre sensitivitesinin, spesifitesinin ve prediktif değerinin daha yüksek olduğu ve acil servislerde antibiyotik tedavisine karar vermede yardımcı olabileceği rapor edilmiştir. (Gandrel ve diğ. 1998). Brunkhorst ve diğ. (1999) septik akut solunumsal sıkıntı sendromlu hasta serum PCT düzeyinin septik olmayanlara göre daha yüksek olduğunu, bu nedenle septik durumun olup olmadığına karar vermede PCT'nin yararlı bir belirteç olduğunu, IL-6 ve CRP'nin ise ayırıcı tanıda yardımcı olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ilk kez diğer OSAS çalışmalardan farklı olarak OSAS'lı hasta PCT düzeyi değerlendirilmiştir. Serum PCT düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. OSAS grupları ile kontrol grubu ayrı ayrı karşılaştırıldığında hafif, orta ve şiddetli OSAS grubu serum PCT düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. OSAS grupları arasında yapılan karşılaştırmada ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar PCT'nin OSAS patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Literatürde bakteriyel enfeksiyonlar dışındaki olaylarda PCT'nin serum seviyelerinde değişiklik olmadığı yada anlamlı bir değişiklik gözlenmediği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte Matera ve diğ. (2012) yaptıkları bir in vitro çalışmada PCT'nin bakteriyel lipopolisakkaridin neden olduğu periferik kan mononükleer hücrelerden IL-6, TNF-alfa ve MCP-1 gibi sitokin salınımını nötralize ettiğini göstermişlerdir. OSAS patogenezinde bakteriyel bir olay gözlenmemesine rağmen PCT seviyesindeki yüksekliğin nedeni immün sistemin aktivasyonu ile ilişkili olabilir. İnsan adiposit kültürlerinde yapılan bir çalışmada aktive olmuş makrofajlardan salınan inflamatuvar sitokinlerin kalsitonin geni ilişkili peptid I ve PCT

ifadesinde belirgin artışa neden olduğu bildirilmiştir. (Linscheid ve diğ. 2004). Yapılan çalışmalarda PCT'nin IL-10 salınımı ve TNF-alfa sentezini inhibe ettiği, monosit migrasyonunu azalttığı, CD11b ifadesinde azalmaya neden olduğu, bu etkileri ile sistemik inflamatuvar savunma sistemi cevabını zayıflattığı ve bunun sonucu olarak sepsiste gözlenen fagositik hücrelerde aşırı aktiviteden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. (Oberholzen ve diğ. 2002, Wiedermann ve diğ. 2002, Gomes ve diğ. 2005). Long ve diğ. (2013) özafagus kanser cerrahisi geçirmiş kişilerin immun sistem fonksiyonları ve inflamasyon üzerine omega-3 yağ asitlerinin etkilerini araştırdıkları çalışmada omega-3 yağ asidi verilen kişilerde PCT düzeyini düşük tespit etmeleri PCT metabolizmasının bakteri kaynaklı ajanlar dışında başka faktörler tarafından da etkilendiğini göstermektedir. OSAS'lı hasta gruplarında PCT düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmesi, organizmanın inflamasyona karşı savunma mekanizmalarının aktif hale gelmesi olarak yorumlanabilir.

Parametreler ile ilgili yapılan korelasyon analizinde; tüm grupların sonuçları beraber değerlendirildiğinde, CRP ile PTX3 arasında orta, PTX3 ile PCT arasında ise güçlü derece bir pozitif korelasyon saptanması (Tablo 3) akut faz proteinleri ile PCT sentez ve sekresyonu mekanizmaları arasında kesişme noktaları olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, OSAS'lı hastalarda akut faz proeinlerinden hsCRP ve PTX3 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, hastalığın şiddetinin artmasına paralel olarak bu parametrelerin serum düzeylerinde artış saptandı, bu artışta PTX3'ün CRP'ye göre daha duyarlı olduğu gözlemlendi. Serum PCT düzeyinin PTX3'e benzer değişiklikler gösterdiği hastalığın şiddetine paralel olarak arttığı saptandı. Hem PCT hemde PTX3'ün hsCRP'ye göre OSAS'lı hastaların değerlendirilmesinde daha önemli olduğu düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. OSAS'lı hasta grubu hsCRP düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu fakat hafif OSAS ile kontrol ve şiddetli OSAS ile orta şiddetli OSAS grubu arasında fark saptanmadı.
2. OSAS'lı hastalarda serum PTX3 düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve hastalığın şiddeti arttıkça PTX3 düzeyinde artış olduğu gözlemlendi.
3. OSAS'lı hastalarda serum PCT düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve hastalığın şiddeti arttıkça PCT düzeyinde de anlamlı bir artış olduğu saptandı.
4. Tüm grupların verileri beraber değerlendirildiğinde PTX3 ile hsCRP ve PCT arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.
5. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde PCT ve PTX3'ün hsCRP'ye göre daha faydalı olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- AGRAWAL, A., SHRIVE, A.K., GREENHOUGH, T.J., VOLANAKIS, J.E. 2001. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 166: 3998-4004.
- AKINNUSI M, JAOUDE P, KUFEL T, EL-SOLH AA. 2013. Toll-like receptor activity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 17(3):1009-16.
- AKKOYUNLU, M.E., ALTIN, R., KART, L., ATALAY, F., ORNEK, T., BAYRAM, M., TOR, M. 2013. Investigation of obstructive sleep apnoea syndrome prevalence among long-distance drivers from Zonguldak, Turkey. *Multidiscip Respir Med.* 8(1):10.
- ALKHALIL, M., SCHULMAN, E., GETSY, J. 2009. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med.* 5(1):71-8.
- ALTMAYER, A., KLAMPFER, L., GOODMAN, A. R., VILCEK, J. 1995. Promoter structure and transcriptional activation of the murine TSG-14 gene encoding a tumor necrosis factor/interleukin-1-inducible pentraxin protein. *J. Biol.Chem.* 270(43):25584-90.
- ANCOLI-ISRAEL, S., KRIPKE, D.F., KLAUBER, M.R., MASON, W.J., FELL, R., KAPLAN, O. 1991. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 14:486-95.
- ANCOLI-ISRAEL, S., GEHRMAN, P., KRIPKE, D.F., STEPNOWSKY, C., MASON, W., COHEN-ZION, M., MARLER, M. 2001. Long-term follow-up of sleep disordered breathing in older adults. *Sleep Med* 2:511-6.
- ANDERSON ME, J.R., BUCHWALD, Z.S., KO, J., AURORA, R., SANFORD, T. 2014. Patients with pediatric obstructive sleep apnea show altered T-cell populations with a dominant TH17 profile. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 150(5):880-6.
- ANDREW, L. 1997. An American sleep disorders association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 20: 423-487.
- ASSICOT, M., GENDREL, D., CAR SIN, H., RAYMOND, J., GUILBAUD, J., BOHUON, C. 1993. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 341(8844):515-518.
- AZUMA, M., CHIHARA, Y., YOSHIMURA, C., MURASE, K., HAMADA, S., TACHIKAWA, R., MATSUMOTO, T., INOUCHI, M., TANIZAWA, K., HANDA, T., OGA, T., MISHIMA, M., CHIN, K. 2015. Association Between Endothelial Function (Assessed on Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry) and Obstructive Sleep Apnea, Visceral Fat Accumulation, and Serum Adiponectin. *Circ J.* [Epub ahead of print]
- BALHARA, J., KOUSSIH, L., ZHANG, J., GOUNNI, A.S. 2013. Pentraxin 3: an immunoregulator in the lungs. *Front Immunol.* 31;4:127.
- BALCI, C., SIVACI, R., AKBULUT, G., KARABEKIR, H.S. 2009. Procalcitonin levels as an early marker in patients with multiple trauma under intensive care. *J Int Med Res* 37(6): 1709-17.
- BARIŞ, Y.I. 1993. Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ed: Barış Yİ. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını. Ankara. 1-4.
- BARRERA, J.E. 2011. Sleep magnetic resonance imaging: Dynamic characteristics of the airway during sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 121:1327-35.
- BEARPARK, H., ELLIOTT, L., GRUNSTEIN, R., CULLEN, S., SCHNEIDER, H., ALTHAUS, W., SULLIVAN, C. 1995. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1459-65.
- BIXLER, E.O., VGONTZAS, A.N., LIN, H.M., TEN, HAVE, T., REIN, J., VELA-BUENO, A., KALES, A. 2001. Prevalence of sleep disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 163:608-13.
- BIXLER, E.O., VGONTZAS, A.N., TEN HAVE, T., TYSON, K., KALES, A. 1998. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 157:144-8.



- BOZKURT, M.K., OY, A., AYDIN, D., BILEN, S.H., ERTÜRK, I.O., SAYDAM, L., OZGEN, F. 2008. Gender differences in polysomnographic findings in Turkish patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 265(7):821-4.
- BOULOUKAKI, I., PAPANIKOLAOU, V., SOFRAS, F., MERMIGKIS, C., MONIAKI, V., SIAFAKAS, N.M., SCHIZA, S.E. 2014. Abnormal cytokine profile in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and erectile dysfunction. *Mediators Inflamm.* 2014:568951.
- BREVIARIO, F., D'ANIELLO, E.M., GOLAY, J., PERI, G., BOTTAZZI, B., BAIROCH, A., SACCONELL, S., MARZELLA, R., PREDAZZI, V., ROCCHI, M., VALLELL, G.D., DEJANA, E., MANTOVANIL, A., INTRONS, M. 1992. Interleukin-1- inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J. Biol.Chem.* 267(31):22190-7
- BRUNKHORST, F.M., EBERHARD, O.K., BRUNKHORST, R. 1999. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 27(10):2172-6.
- BRUNKHORST, R., EBERHARDT, O.K., HAUBITZ, M., BRUNKHORST, F.M. 2000. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med.* 26 Suppl 2:S199-201.
- BULCUN, E., EKICI, M., EKICI, A. 2012. Disorders of glucose metabolism and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Int J Clin Pract.* 66(1):91-7.
- BURATTI, L., VITICCHI, G., FALSETTI, L., CAGNETTI, C., LUZZI, S., BARTOLINI, M., PROVINCIALI, L., SILVESTRINI, M. 2014. Vascular impairment in Alzheimer's disease: the role of obstructive sleep apnea. *J Alzheimers Dis.* 38(2):445-53.
- BURIOKA, N., KOYANAGI, S., ENDO, M., TAKATA, M., FUKUOKA, Y., MIYATA, M., TAKEDA, K., CHIKUMI, H., OHDO, S., SHIMIZU, E. 2008. Clock gene dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 32(1):105-12.
- CAMFFERMAN, D., LUSHINGTON, K., O'DONOGHUE, F., DOUG MCEVOY, R. 2006. Obstructive sleep apnea syndrome in Prader-Willi Syndrome: an unrecognized and untreated cause of cognitive and behavioral deficits? *Neuropsychol Rev.* 16(3):123-9.
- CARRERA, M., BARBE, F., SAULEDA, J., TOMAS, M., GOMEZ, C., AGUSTI, A.G., 1999. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 1960–1966.
- CHAN, Y.L., TSENG, C.P., TSAY, P.K., CHANG, S.S., CHIU, T.F., CHEN, J.C. 2004. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 8(1): 12-20.
- CHANG, M.K., BINDER, C.J., TORZEWSKI, M., WITZTUM, J.L. 2002. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *PNAS* 99(20): 3043-48.
- CHEN, P.C., GUO, C.H., TSENG, C.J., WANG, K.C., LIU, P.J. 2013. Blood trace minerals concentrations and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *J Nutr Health Aging.* 17(8):639-44.
- CHEN, C.Y., CHEN, C.L., YU, C.C., CHEN, T.T., TSENG, S.T., HO, C.H. 2015. Association of inflammation and oxidative stress with obstructive sleep apnea in ischemic stroke patients. *Sleep Med.* 16(1):113-8.
- CHIRINOS, J.A., GURUBHAGAVATULA, I., TEFF, K., RADER, D.J., WADDEN, T.A., TOWNSEND, R., FOSTER, G.D., MAISLIN, G., SAIF, H., BRODERICK, P., CHITTAMS, J., HANLON, A.L., PACK, A.I. 2014. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 370(24):2265-75.

- CHUANG, L.P., CHEN, N.H., LIN, S.W., CHANG, Y.L., LIAO, H.R., LIN, Y.S., CHAO, I.J., LIN, Y., PANG, J.H. 2014. Increased C-C chemokine receptor 2 gene expression in monocytes of severe obstructive sleep apnea patients and under intermittent hypoxia. *PLoS One*. 9(11):e113304.
- CIZZA, G., DE JONGE, L., PIAGGI, P., MATTINGLY, M., ZHAO, X., LUCASSEN, E., ROTHER, K.I., SUMNER, A.E., CSAKO, G., NIDDK Sleep Extension Study. 2014. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord*.12(4):231-41.
- CICCONI, M.M., SCICCHITANO, P., ZITO A., CORTESE, F., BONINFANTE, B., FALCONE, V.A., QUARANTA, V.N., VENTURA, V.A., ZUCANO, A., DI SERIO, F., DAMIANI, M.F., RESTA, O. 2014. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Molecules*. 19(2):1651-62.
- COLE, V.W., ALEXANDER, J.K. 1959. Clinical effects of extreme obesity on cardiopulmonary function. *South Med J*. 52(4):435-8.
- CUCCIA, A.M., CAMPISI, G., CANNAVALE, R., COLELLA, G. 2007. Obesity and craniofacial variables in subjects with obstructive sleep apnea syndrome: comparisons of cephalometric values. *Head Face Med*. 22;3:41.
- DARNELL, J., KERR, I., STARK, G. 1994. 1994. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 264(5164):1415-21.
- DEBAN, L., RUSSO, R.C., SIRONI, M., MOALLI, F., SCANZIANI, M., ZAMBELLI, V., CUCCOVILLO, I., BASTONE, A., GOBBI, M., VALENTINO, S., DONI, A., GARLANDA, C., DANESE, S., SALVATORI, G., SASSANO, M., EVANGELISTA, V., ROSSI, B., ZENARO, E., CONSTANTIN, G., LAUDANNA, C., BOTTAZZI, B., MANTOVANI, A. 2010. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nat Immunol*. 11(4):328-34
- DEHNE, M., SABLITZKI, A., HOFFMAN, A., MÜHLING, J., DIETRICH, F.E., HEMPELMANN, G. 2002. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 28(6):535-42.
- DEMENT, W., KLEITMAN, N. 1957. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*. 53(5):339-46.
- DENG, X., GU, W., LI, Y., LIU, M., LI, Y., GAO, X. 2014. Age-group-specific associations between the severity of obstructive sleep apnea and relevant risk factors in male and female patients. *PLoS One*. 9(9):e107380.
- DENIZ, M., GULTEKIN, E., CIFTCI, Z., ALP, R., OZDEMIR, D.N., ISIK, A., DEMIREL, O.B. 2014. Nasal mucociliary clearance in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Am J Rhinol Allergy*. 28(5):178-80.
- DONI, A., MICHELA, M., BOTTAZZI, B., PERI, G., VALENTINO, S., POLENTARUTTI, N., GARLANDA, C., MANTOVANI, A. 2006. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma. *J. Leukoc. Biol*. 79(4):797-802
- DURAN, J., ESNAOLA, S., RUBIO, R., IZTUETA, A. 2001. Obstructive sleep apnea/hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 163:685-9.
- EBERHARDT OK, HAUBITZ M, BRUNKHORST FM, KLIEB V, KOCH KM, BRUNKHORST R. 1997. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum*. 40(7):1250-6.
- FAIRBANKS, N.F. Snoring: An overview with historical perspectives. Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition. Ed: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Press, New York, 1994; 1-16.

- FERINI-STRAMBI, L., CALORI, G., OLDANI, A., DELLA MARCA, G., ZUCCONI, M., CASTRONOVO, V., GALLUS, G., SMIRNE, S. 1995. Snoring in twins. *Respir Med* 89:337–340.
- FREY, W.C., PILCHER, J. 2003. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 13 : 676-83.
- FRIBERG, D., ANSVED, T., BORG, K., CARLSSON-NORLANDER, B., LARSSON, H., SVANBORG, E., 1998. Histological indications of a progressive snorer's disease in an upper airway muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 586–593.
- FRIBERG, D. 1999. Heavy snorer's disease: A progressive local neuropathy. *Acta Otolaryngol* 119(8): 925-933.
- GANDREL, D., RAYMOND, J., COSTE, J., MOULIN, F., LORROR, M., GUERIN, S., RAVILLY, S., LEFEVRE, H., ROYER, C., LACOMBE, C., PALMER, P., BOHUON, C. 1998. Comparison of procalcitonin with Creactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 18(10):875-81.
- GARLANDA, C., BOTTAZZI, B., BASTONE, A., MANTOVANI, A. 2005. Pentraxins at the cross roads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu.Rev.Immunol.* 23:337–366.
- GASTAUT, H., TASSINARI, C.A., DURON, B. 1965. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol* 12(6):568-79.
- GAUDETTE, E., KIMOFF, R.J. 2010. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 50:31-50. Gandrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrer M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. 1998. Comparison of procalcitonin with Creactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 18(10):875-81.
- GEWURZ, H., ZHANG, X.H., LINT, T.F. 1995. Structure and function of the pentraxins. *Curr.Opin.Immunol.* 7(1):54–64.
- GHARIBEH, T., MEHRA, R. 2010. Obstructive sleep apnea syndrome:natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep* 2:233-55.
- GHILLANI, P.P., MOTTÉ, P., TROALEN, F., JULLIENNE, A., GARDET, P., LE CHEVALIER, T., ROUGIER, P., SCHLUMBERGER, M., BOHUON, C., BELLET, D. 1989. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res.* 49(23):6845-51.
- GILBERT, D.N. 2011. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 52 Suppl 4: S346-50.
- GOMES RN, CASTRO-FARÍA-NETO HC, BOZZA PT, SOARES MB, SHOEMAKER CB, DAVID JR, BOZZA MT. 2005. Calcitonin gene-related peptide inhibits local acute inflammation and protects mice against lethal endotoxemia. *Shock.* 24(6):590-4.
- GUILLEMINAULT C, LI K, CHEN NH, POYARES D. 2002. Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. *Chest* 122:866-70.
- GU CJ, LI M, LI QY, LI N, SHI GC, WAN HY. 2013. Obstructive sleep apnea is associated with impaired glucose metabolism in Han Chinese subjects. *Chin Med J (Engl).* 126(1):5-10.
- GUILLEMINAULT C, ELDRIDGE FL, DEMENT WC. 1973. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science.* 181(4102):856-8.
- GUILLEMINAULT C, PARTINEN M, HOLLMAN K, POWELL N, STOOHS R. 1995. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 107: 1545-51
- GUPTA MA, SIMPSON FC. 2015. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *J Clin Sleep Med.* 11(2):165-75.

- HAMON, Y., JAILLON, S., PERSON, C., GINIES, J.L., GARO, E., BOTTAZZI, B., GHAMRAWI, S., URBAN, T., SUBRA, J.F., BOUCHARA, J.P., MANTOVANI, A., JEANNIN, P., DELNESTE, Y. 2013. Proteolytic cleavage of the long pentraxin PTX3 in the airways of cystic fibrosis patients. *InnateImmun.* 19(6):611-22
- HIZLI O, OZCAN M, UNAL A. 2013. Evaluation of comorbidities in patients with OSAS and simple snoring. *Scientific World Journal.* 2013:709292.
- HORA F, NÁPOLIS LM, DALTRO C, KODAIRA SK, TUFIK S, TOGEIRO SM, NERY LE. 2007. Clinical, anthropometric and upper airway anatomic characteristics of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 74(5):517-24.
- IBER, C., ANCOLI-ISRAEL, S., CHESSON, A., QUAN, S.F. 2007. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.:Westchester, Ilionis: American Academy of Sleep Medicine. 1-51
- INFORZATO, A., PERÌ, G., DONÌ, A., GARLANDA, C., MANTOVANI, A., BASTONE, A., CARPENTIERI, A., AMORESANO, A., PUCCI, P., ROOS, A., DAHA, M.R., VINCENTI, S., GALLO, G., CARMINATI, P., DE SANTIS, R., SALVATORI, G. 2006. Structure and function of the long pentraxin PTX3 glycosidic moiety: fine-tuning of the interaction with C1q and complement activation. *Biochemistry* 26;45(38):11540-51.
- INGRAM, D.G., MATTHEWS, C.K. 2013. Effect of adenotonsillectomy on c-reactive protein levels in children with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med.* 14(2):172-6.
- INTRONA, M., ALLES, V.V., CASTELLANO, M., PICARDI, G., DEGIOIA, L., BOTTAZZAI, B., PERÌ, G., BREVIARIO, F., SALMONA, M., DE GREGORIO, L., DRAGANI, T.A., SRINIVASAN, N., BLUNDELL, T.L., HAMILTON, T.A., MANTOVANI, A. 1993. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood.* 87(5):1862-72.
- IP MS, LAM B, LAUDER IJ, TSANG KW, CHUNG KF, MOK YW, LAM WK. A community study of sleepdisordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-9.
- IP MS, LAM B, TANG LC, LAUDER IJ, IP TY, LAM WK. A community study of sleepdisordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125:127-34.
- IRWIN, A.D., CARROL, E.D. 2011. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96(6):228–233.
- ISRAEL, L.P., BENHAROCHE, D., GOPAS, J., GOLDBART, A.D. 2013. A pro-inflammatory role for nuclear factor kappa B in childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 36(12):1947-55.
- JARESOVÁ M, STRÍZ I, CERMÁKOVÁ J, LÁCHA J, SEDLÁČEK J, MUDRA K, HÁNA I, VÍTKO S. 1999. Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections. *Immunol Lett.* 69(3):355-8.
- JORDAN AS, MCEVOY RD. 2003. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 7(5) : 377-89
- KADITIS, A.G., GOZAL, D., KHALYFA, A., KHEIRANDISH-GOZAL, L., CAPDEVILA, O.S., GOURGOULIANIS, K., ALEXOPOULOS, E.I., CHAIDAS, K., BHATTACHARJEE, R., KIM, J., RODOPOULOU, P., ZINTZARAS, E. 2014. Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children: a candidate-gene association study in European American and Southeast European populations. *Sleep Med.* 15(2):228-35.
- KALES A, BIXLER EO, CADIEUX RJ, SCHNECK DW, SHAW LC 3RD, LOCKE TW, VELABUENO A, SOLDATOS CR. 1984. Sleep apnoea in a hypertensive population.. *Lancet.* 2(8410):1005-8.
- KAPRIO, J., KOSKENVUO, M., PARTINEN, M., TELAKIVI, I. 1988. A twin study of snoring [abstract]. *Sleep Res* 17:365. 1

- KASAI T, INOUE K, KUMAGAI T, KATO M, KAWANA F, SAGARA M, ISHIWATA S, OHNO M, YAMAGUCHI T, MOMOMURA S, NARUI K. 2011. Plasma pentraxin3 and arterial stiffness in men with obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 24(4):401-7.
- KEZBAN OS, ALI NA, UMRAN T, TALHA D, EGE GB, PERI A, LEYLA YA, HASAN S. 2012. Is obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for pulmonary thromboembolism? *Chin Med J (Engl).* 125(20):3712-8.
- KIM, J., BHATTACHARJEE, R., DAYYAT, E., SNOW, A.B., KHEIRANDISH-GOZAL, L., GOLDMAN, J.L., LI, R.C., SERPERO, L.D., CLAIR, H.B., GOZAL, D. 2009. Increased cellular proliferation and inflammatory cytokines in tonsils derived from children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res.* 66(4):423-8.
- KIM J, IN K, KIM J, YOU S, KANG K, SHIM J, LEE S, LEE J, LEE S, PARK C, SHIN C. 2004. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 170(10):1108-13.
- KIM, E.J., CHOI, J.H., KIM, Y.S., KIM, T.H., LEE, S.H., LEE, H.M., SHIN, C., LEE, S.H. 2011. Upper airway changes in severe obstructive sleep apnea: upper airway length and volumetric analyses using 3D MDCT. *Acta Otolaryngol* 131:527-32.
- KIM, J., GOZAL, D., BHATTACHARJEE, R., KHEIRANDISH-GOZAL, L. 2013. TREM-1 and pentraxin-3 plasma levels and their association with obstructive sleep apnea, obesity, and endothelial function in children. *Sleep.* 36(6):923-31.
- KIMOFF, R.J., SFORZA, E., CHAMPAGNE, V., OFIARA, L., GENDRON, D. 2001. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 164:250-5.
- KLEISIARIS, C.F., KRITSOTAKIS, E.I., DANIL, Z., TZANAKIS, N., PAPAIOANNOU, A., GOURGOULIANIS, K.I. The prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome-related symptoms and their relation to airflow limitation in an elderly population receiving home care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014 Oct 10;9:1111-7. doi: 10.2147/COPD.S67779. eCollection 2014.
- KOBUKAI Y, KOYAMA T, WATANABE H, ITO H. 2014. Morning pentraxin3 levels reflect obstructive sleep apnea-related acute inflammation. *J Appl Physiol (1985).* 117(10):1141-8.
- KOPLANN, C. F, MORAN, W.B. 1990. Sleep apnea - an historical perspective. *Otolaryngo. Clin. North. Am.* 23(4): 571-5.
- KORKMAZ, M., KORKMAZ, H., KUCUKER, F., AYYILDIZ, S.N., CANKAYA, S. 2015. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Med Sci Monit.* 21:477-81.
- KOYAMA, R.G., ESTEVES, A.M., OLIVEIRA, E., SILVA, L., LIRA, F.S., BITTENCOURT, L.R., TUFIK, S., DE MELLO, M.T. 2012. Prevalence of and risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in Brazilian railroad workers. *Sleep Med.* ;13(8):1028-32.
- KÖKTÜRK, O., TATLICIOLU, T., KEMALOLU, Y., FIRAT, H., ÇETİN, N. 1997. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 45: 1: 7-11
- KÖKTÜRK, O. 1998. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 46: 193-201.
- KÖKTÜRK, O. 1999a. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 47: 117-26.
- KÖKTÜRK, O. 1999b. Uykunun izlenmesi. Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 47: 499-511.
- KÖKTÜRK, O., ULUKAVAK ÇİFTÇİ, T. 2002. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks* 50.

- KRUGER JM, OBAL F JR, FANG J, KUBOTA T, TAISHI P. 2001. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci* 933: 211-221.
- KRYGER, M.H. 1985. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med.* 6(4): 555-62.
- KUSHNER, I., KAPLAN, M.H. 1961. Studies of acute-phase protein. I. An immunohistochemical method for the localization of Cx-reactive protein in rabbits. Association with necrosis in local inflammatory lesions. *J Exp Med.* 114:961-74.
- LAVIE, P., BEN-YOSEF, R., RUBIN, A.E. 1984. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*, 108:373-376.
- LEE, W., LEE, S.A., CHUNG, Y.S., KIM, W.S. 2015. The Relation Between Apnea and Depressive Symptoms in Men with Severe Obstructive Sleep Apnea: Mediation Effects of Sleep Quality. *Lung.* [Epub ahead of print]
- LENFANT, C. 1994. Sleep and breathing. *Lung Biology in Health and Diseases* 71: 3-4.
- LI, Z., LI, Y., YANG, L., LI, T., LEI, F., VGONTZAS, A.N., TANG, X. 2015. Characterization of obstructive sleep apnea in patients with insomnia across gender and age. *Sleep Breath.* [Epub ahead of print]
- LIN, K.H., WANG, F.L., WU, M.S., JIANG, B.Y., KAO, W.L., CHAO, H.Y., WU, J.Y., LEE, C.C. 2014. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 80(1):72-8.
- LINDMAN, R., STÅL, P.S. 2002. Abnormal palatopharyngeal muscle morphology in sleep-disordered breathing. *J Neurol Sci* 195(1):11-23.
- LINSCHÉID P, SEBOEK D, SCHAER DJ, ZULEWSKI H, KELLER U, MÜLLER B. 2004. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med.* 32(8):1715-21.
- Long H, Yang H, Lin Y, Situ D, Liu W. 2013. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in patients following esophageal cancer surgery: effect on inflammation and immune function. *Nutr Cancer.* 65(1):71-5.
- LUNDKVIST, K., SUNDQUIST, K., LI, X., FRIBERG, D. 2012. Familial risk of sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 13(6):668-73.
- MAISNER, M. 2000. Procalcitonin—a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York).
- MANOLOV, D.E., KOENIG, W., HOMBACH, V., TORZEWSKI, J. 2003. C-reactive protein and atherosclerosis. Is there a causal link? *Histol Histopathol.* 18(4):1189-93.
- MANTOVANI, A., GARLANDA, C., BOTTAZZI, B. 2004. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine.* 21 Suppl 2: S43–7.
- MANTOVANI, A., GARLANDA, C., DONI, A., BOTTAZZI, B. 2008. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol.* 28(1):1-13.
- MARUNA, P., NEDELNÍKOVÁ, K., GÜRLICH, R. 2000. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 49 Suppl 1:S57-61.
- MATERA G, QUIRINO A, GIANCOTTI A, PULICARI MC, RAMETTI L, RODRÍGUEZ ML, LIBERTO MC, FOCÀ A. 2012. Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol.* 8;12:68.
- MCNICHOLAS WT. 2005. Sleep apnoe Syndrome. *Breathe* 1: 219-27.

- MINOGUCHI K, TAZAKI T, YOKOE T, MINOGUCHI H, WATANABE Y, YAMAMOTO M, ADACHI M. 2004. Elevated production of tumor necrosis factor- $\alpha$  by monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Chest* 126(5): 1473-1479.
- NACHALON, Y., LOWENTHAL, N., GREENBERG-DOTAN, S., GOLDBART, A.D. 2014. Inflammation and growth in young children with obstructive sleep apnea syndrome before and after adenotonsillectomy. *Mediators Inflamm.* 2014:146893.
- NADEEM, R., MOLNAR, J., MADBOULY, E.M., NIDA, M., AGGARWAL, S., SAJID, H., NASEEM, J., LOOMBA, R. 2013. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 9(10):1003-12.
- NAGARAJU, K., RABEN, N., MERRITT, G., LOEFFLER, L., KIRK, K., PLOTZ, P. 1998. A variety of cytokines and immunologically relevant surface molecules are expressed by normal human skeletal muscle cells under proinflammatory stimuli. *Clin Exp Immunol* 113(3): 407-
- NG, D.K., CHAN, C.H., HWANG, G.Y., CHOW, P.Y., KWOK, K.L. 2006. A review of the roles of allergic rhinitis in childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 27(3): 240-2.
- NIJSTEN, M.W., OLINGA, P. 2000. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 28(2): 586-8.99
- NIZAM, N., BASOGLU, O.K., TASBAKAN, M.S., NALBANTSOY, A., BUDUNELI, N. 2014. Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. *J Periodontol.* 85(7):e251-8.
- NIZANKOWSKA-JĘDRZEJCZYK, A., ALMEIDA, F.R., LOWE, A.A., KANIÁ, A., NASTALEK, P., MEJZA, F., FOLEY, J.H., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E., UNDA, A. 2014. Modulation of inflammatory and hemostatic markers in obstructive sleep apnea patients treated with mandibular advancement splints: a parallel, controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 10(3):255-62.
- NOLAN J, BRIETZKE SE. 2011. Systematic review of pediatric tonsil size and polysomnogram-measured obstructive sleep apnea severity. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 144(6):844-50.
- OBERHOFFER, M., VOGELSANG, H., JÄGER, L., REINHART, K. 1999. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J Crit Care.* 14(1):29-33.
- OBERHOLZEN A, OBERHOLZEN C, MOLDAWER LL. 2002. Interleukin 10 a complex role in the pathogenesis of sepsis syndrome and its potential as an antiinflammatory drug. *Crit Care Med* 30(1 Suppl):S58-63
- OMEIS, I.A., HSU, Y.C., PERIN, M.S. 1996. Mouse and human neuronal pentraxin 1 (NPTX1): conservation, genomic structure, and chromosomal localization. *Genomics* 36(3):543-5.
- ORTATATLI, M., ÖZGÜVEN, V., ŞENGÜL, A. 1999. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 4:151-155.
- ÖZOL, D., AKGEDİK, R. 2008. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Yeni Tıp Derg* 25:201-4.
- PALMER LJ, BUXBAUM SG, LARKIN E, PATEL SR, ELSTON RC, TISHLER PV, REDLINE S. 2003. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet.* 72(2):340-50.
- PARTINEN, M., TELAKIVI, T. 1992. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 199;15(6 Suppl):S1-4.
- PARTINEN M, GUILLÉMINAULT C, QUERA-SALVA MA, JAMIESON A. 1988. Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms. The role of anatomic upper airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep. *Chest.* 93(6):1199-205.
- PASCERI, V., WILLERSON, J.T., YEH, E.T. 2000. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102(18): 2165-2168.

- PASCERÌ, V., CHENG, J.S., WILLERSON, J.T., YEH, E.T. 2001. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 103(21): 2531-2534.
- PEKER, Y., HEDNER, J., KRAÏCZI, H., LÖTH, S. 2000. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 162(1):81-6.
- PEPPARD P.E., YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J., SKATRUD, J. 2000. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 284 : 3015-21.
- PEPYS, M.B. 1981. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1(8221):653-7.
- PEPYS, M.B., HIRSCHFELD, G.M. 2003. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111(12): 1805-12.
- PETROF BJ, HENDRICKS JC, PACK AI. 1996. Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep* 19(6): 465-471.
- PUNJABI, N.M. 2008. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5:136-43.
- RALLS F.M., GRIGG-DAMBERGER M.2012. Roles of gender, age, race/ethnicity, and residential socioeconomics in obstructive sleep apnea syndromes. *Curr Opin Pulm Med.* 18(6):568-73.
- REID MB, LANNERGREN J, WESTERBLAD H. 2002. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: Involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 166(4): 479-484.
- RIHA RL. 2010. Clinical assessment of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Ther Adv Respir Dis.* 4(2):83-91.
- RINTALA A, NORDSTRÖM R, PARTINEN M, RANTA R, SJÖBLAD A. 1991. Cephalometric analysis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Proc Finn Dent Soc.* 87(1):177-82.
- ROSEN CL, LARKIN EK, KIRCHNER HL, EMANCIPATOR JL, BIVINS SF, SUROVEC SA, MARTIN RJ, REDLINE S. 2003. Prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 142(4):383-389.
- ROSS, K.R., STORFER-ISSER, A., HART, M.A., KIBLER, A.M., RUESCHMAN, M., ROSEN, C.L., KERCSMAR, C.M., REDLINE, S. 2012. Sleep-disordered breathing is associated with asthma severity in children. *J Pediatr.* 160(5) : 736-42.
- SHAHAR E, WHITNEY CW, REDLINE S, LEE ET, NEWMAN AB, NIETO FJ, O'CONNOR GT, BOLAND LL, SCHWARTZ JE, SAMET JM. 2001. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 163(1):19-25.
- SHAO C, JIANG JB, WU HC, WU SB, YU BY, TANG YD. Clinical assessment and polysomnographic study of sleep apnea in a Chinese population of snorers. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16(3):215-23.
- SHI, S., XIA, Y., CHEN, S., LI, M., CHEN, D., LIU, F., ZHENG, H. 2014. The relationship between structural/MHC changes in upper airway palatopharyngeal muscle morphology and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 271(1):109-16.
- SCHMIDT-NOWARA, W.W., COULTAS, D.B., WIGGINS, C., SKIPPER, B.E., SAMET, J.M. 1990. Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med.* 150(3):597-601.
- SCHNEIDER, H.G., LAM, Q.T. 2007. Procalcitonin for the clinical laboratory: A review. *Pathology.* 39:383-390.



- SCHRÖDER, J., STAUBACH, K.H., ZABEL, P., STÜBER, F., KREMER, B. 1999. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 384 (1): 33-8.
- SCHWAB, R.J., GOLDBERG, A.N., PACK, A.L. 1998. Sleep Apne Syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: Mc Graw-Hill Bank Company: 1617-1637.
- SCHWAB RJ, REMMERS JE, KUNA ST. Chapter 101 – Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011:1153-71.
- SHARMA, S.K., KUMPAWAT, S., BANGA, A., GOEL, A. 2006. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*. 130(1):149-56
- SHARMA, S., MALUR, A., MARSHALL, I., HUIZAR, I., BARNA, B.P., PORIES, W., DOHM, L., KAVURU, M.S., THOMASSEN, M.J. 2012. Alveolar macrophage activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *Surgery*. 151(1):107-12.
- SHIY, LIU P, GUAN J, LU Y, SU K. 2015. Association between Glaucoma and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One*. 23;10(2):e0115625.
- SILVERBERG DS, OKSENBERG A, IAINA A. 1998. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 7, 353-357
- SIMON, L., GAUVIN, F., AMRE, D.K., SAINT-LOUIS, P., LACROIX, J. 2004. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39(2): 206-17.
- SKOMRO R.P., KRYGER M.H. 1999. Clinical presentations of obstructive sleep apnea syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 41(5):331-40.
- SOBREIRA-NETO MA, PENA-PEREIRA MA, SOBREIRA ES, CHAGAS MH, TUMAS V, FERNANDES RM, ECKELI AL. 2015. Excessive fragmentary myoclonus in patients with Parkinson's disease: prevalence and clinico-polysomnographic profile. *Sleep Breath*. [Epub ahead of print]
- SOYLU, A.C., LEVENT, E., SARIMAN, N., YURTLU, S., ALPARSLAN, S., SAYGI, A. 2012. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath*. 16(4): 1151-8.
- SOGUT A, ALTIN R, UZUN L, UGUR MB, TOMAC N, ACUN C, KART L, CAN G. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and associated symptoms in 3-11-year-old Turkish children. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(3):251-6.
- STEENBERG A, KELLER C, STARKIE RL, OSADA T, FEBBRAIO MA, PEDERSEN BK. 2002. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283(6): E1272-E1278.
- STRADLING JR, CRAIG SE, KOHLER M, NICOLL D, AYERS L, NUNN AJ, BRATTON DJ. 2015. Markers of inflammation: data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. *Thorax*. 70(2):181-2.
- SVANBORG E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;147:263-72.
- SZMITKO, P., WANG, C.H., WEISEL, R., DE ALMEIDA, J., ANDERSON, T., VERMA, S. 2003. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 108:1917 – 23.
- TAN E. Uyku Fizyolojisi. IN: Barış YD (ed). *Obstruktif Sleep Apne Sendromu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları*. 1. baskı, s:5-13, Ankara, 1993.
- TATLIPINAR A, DUMAN D, USLU C, EGELI E. 2011. The effects of obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy on the cardiovascular system in children. *Turk J Pediatr*. 53(4):359-63.

- THUNSTRÖM, E., GLANTZ, H., FU, M., YUCEL-LINDBERG, T., PETZOLD, M., LINDBERG, K., PEKER, Y. 2015. Increased inflammatory activity in nonobese patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 38(3):463-71.
- TILKIAN AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies During Wakefulness and Sleep. *Ann Intern Med*. 1976; 85: 714.
- TSAI HH, HO CY, LEE PL, TAN CT. 2009. Sex differences in anthropometric and cephalometric characteristics in the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 135(2):155-64.
- TSAOUSSOGLOU, M., HATZINIKOLAOU, S., BALTATZIS, G.E., LIANO, L., MARAGOZIDIS, P., BALATSOS, N.A., CHROUSOS, G., KADITIS, A.G. 2014. Expression of leukotriene biosynthetic enzymes in tonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea: a prospective nonrandomized study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 140(10):944-50.
- ULUKAVAK ÇİFTÇİ T. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 13( Supp 1):7-8
- VON HEİMBURG, D., STIEGHORST, W., KHORRAM-SEFAT, R., PALLUA, N. 1998. Procalcitonin-a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns*. 24(8):745-50.
- XIE, X., PAN, L., REN, D., DU, C., GUO, Y. 2013. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med*. 14(11):1139-50.
- XU H, GUAN J, YI H, YIN S. 2014. A systematic review and meta-analysis of the association between serotonergic gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome. *PLoS One*. 9(1):e86460.
- XU, R.Y., HUANG, R., XIAO, Y., CHEN, L.F., LIN, X., FANG, Q., YAN, X.W. 2015. Attenuated macrophage cholesterol efflux function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep Breath*. 19(1):369-75.
- UDWADIA ZF, DOSHI AV, LONKAR SG, SINGH CI. 2004. Prevalence of sleepdisordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 169:168-73.
- VELDI M, ANI R, VAHER H, ELLER T, HION T, ALUOJA A, VASAR V. 2010. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): Pathophysiology in Estonians. *Pathophysiology*. 17(3):219-23.
- VERMA, S., WANG, C.H., LI, S.H., DUMONT, A.S., FEDAK, P.W., BADIWALA, M.V., DHILLON, B., WEISEL, R.D., LI, R.K., MICKLE, D.A., STEWART, D.J. 2002. A self-fulfilling prophecy: C reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106(8):913-919.
- VOLANAKIS, J.E., KAPLAN, M.H. 1971. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med* 136(2): 612-14.
- VOLANAKIS, J.E. 2001. Human C-reactive protein:expression, structure, and function. *Mol Immunol* 38(2-3):189-197.
- WIEGAND L, ZWILLICH CW. 1994. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon*. 40(4): 197-252.
- WIEDERMANN FJ, KANEIDER N, EGGER P, TIEFENTHALER W, WIEDERMANN CJ, LINDNER KH, SCHOBERSBERGER W. 2002. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med*. 30(5):1112-7.
- WOLBINK, G.J., BROUWER, M.C., BUYSMANN, S., TEN BERGE, I.J., HACK, C.E. 1996. CRP-mediated activation of complement in vivo. Assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 157(1): 473-9.
- YALAMANÇALI, S., SALAPATAS, A.M., HWANG, M.S., POTT, T.R., LUNDGREN, M.E., JOSEPH, N.J., FRIEDMAN, M. 2014. Impact of mandibular advancement devices on C-reactive protein levels in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. doi: 10.1002/lary.25061. [Epub ahead of print]

- YASOJIMA, K., SHWAB, C., MCGEER, E.G., MCGEER, P.L. 2001. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 158(39):1039-51.
- YE, J., LIU, H., ZHANG, G., LI, P., WANG, Z., HUANG, S., YANG, Q., LI, Y. 2012. The Treg/Th17 imbalance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Mediators Inflamm.* 2012:815308.
- YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J., SKATRUD, J., WEBER, S., BADR, S. 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230-5.
- ZHANG, X.M., SHI, J., MENG, G.Z., CHEN, H.S., ZHANG, L.N., WANG, Z.Y., WU, H. 2015. The effect of obstructive sleep apnea syndrome on growth and development in nonobese children: a parallel study of twins. *J Pediatr.* 166(3):646-650.
- ZWAKA, T.P., HOMBACH, V., TORZEWSKI, J. 2001. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 103(9): 1194-7.