

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SERUM S100A12 VE S100B PROTEİNLERİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE
SENDROMU (OUAS) VARLIĞI VE ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. GÖZDE DEMİRCİ SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SERUM S100A12 VE S100B PROTEİNLERİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE
SENDROMU (OUAS) VARLIĞI VE ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. GÖZDE DEMİRCİ SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. ADİL ZAMANİ

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez sürecinde hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca her aşamada emek veren ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Şebnem Yosunkaya'ya,

Örneklerin çalışılmasında yardımcı olan Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.İbrahim Kılınç'a

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında emek ve ilgisini hiç yorulmadan, üşenmeden esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Pof. Dr. Adil Zamani'ye

Bu günlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olan babam Alaaddin Demirci' ye , annem Gülsen Demirci 'ye

Benden desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Selahattin Sağlam'a ve varlığı mutluluk sebebi olan kızım Feyza Sağlam'a sonsuz sevgi,saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ekim 2016

Gözde Demirci SAĞLAM

ÖZET

SERUM S100A12 VE S100B PROTEİNLERİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS) VARLIĞI VE ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Gözde DEMİRCİ SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

Amaç: Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) üst solunum yollarında tekrarlayan tam ya da kısmi tıkanıklık, oksijen desaturasyonu, bölünmüş uyku siklusları ve gündüz aşırı uyku hali ile karakterizedir. OUAS kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çalışmada OUAS'lı hastalarda serum S100A12 ve S100B proteininin biyokimyasal bir belirteç olabileceği ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilirliği hedeflenmiştir.

Yöntem: OUAS tanısı almış 60 hasta ile 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Katılımcılardan serum S100A12 ve S100B seviyesi çalıştırılmak üzere kan alınıp santrifüj edildi ve serumlar -80 derecede saklandı. Bu serumlardan daha sonra, S100A12 ve S100B düzeyleri spektrometrik yöntemle topluca çalışıldı.

Bulgular: Serum S100A12 düzeyleri OUAS'lı grupta kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksekti ($778,53 \pm 726,74$ ng/ml'e karşı $543,69 \pm 591,85$ ng/ml, $p=0.01$). OUAS ve kontrol grubu arasında S100B düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($697,5 \pm 667,46$ pg/ml'e karşı $451,59 \pm 540,49$ pg/ml, $p=0.005$). Ayrıca serum S100A12 ve S100B düzeyleri OUAS şiddeti arttıkça yükseliş gösterdi.

Sonuç: S100A12 ve S100B düzeyleri OUAS varlığı ve şiddeti ile ilişkiliydi. Bu bulgular, serum S100A12 ve S100B düzeylerinin OUAS varlığı ve şiddetini yansıtan zayıf bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: obstruktif uyku apne sendromu, inflamasyon, S100A12, S100B

ABSTRACT

SERUM S100A12 AND S100B LEVELS ARE ASSOCIATED WITH THE PRESENCE AND SEVERITY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Dr. Gözde DEMİRCİ SAĞLAM

MEDICAL SPECIALIZATION THESIS

KONYA, 2016

Introduction: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome characterized by repetitive partial or complete obstruction of upper respiratory tract (URT), oxygen desaturation, disrupted sleep cycles and excessive daytime sleepiness. OSAS is an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. This study aims to investigate whether serum S100A12 and S100B levels are associated with the presence and severity of OSAS.

Materials and Methods: 60 patients with OSAS and 50 healthy subjects as controls included in the study. Participants blood samples were taken and centrifuged. Obtained sera stored at -80°C until all samples have collected. Then from these serms S100A12 and S100B levels were studied collectively with spectrometric method.

Results: Serum S100A12 levels were higher in the OSAS group than in the control group ($778,53 \pm 726,74$ ng/ml vs. $543,69 \pm 591,85$ ng/ml, $p=0.01$). There was statistically significant difference in serum S100B concentrations between OSAS and control groups ($697,5 \pm 667,46$ pg/ml vs. $451,59 \pm 540,49$ pg/ml, $p=0.005$). Additionally serum S100A12 and S100B levels elevated with the increase of the severity of OSAS.

Conclusion: Serum S100A12 and S100B levels were associated with the presence and severity of OSAS. These findings suggest that serum S100A12 and S100B levels could be a weak biomarker for reflecting the presence and severity of OSAS.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, inflammation S100A12, S100B

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS).....	2
2.1.1.Genel Tanımlar	2
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Fiziopatogenez.....	4
2.1.4. Tanı Yöntemleri	5
2.1.4.1.Klinik Tanı	5
2.1.4.2.Fizik Muayene	7
2.1.4.3. Polisomnografi	8
2.1.4.4.Diğer Yardımcı Tetkikler:	10
2.1.5. OUAS Sonuçları.....	11
2.1.6.Tedavi	13
2.2.OUAS VE İNFLAMASYON	15
2.2.1. Bazı inflamatuvar belirteçler	17
2.3. S100 PROTEİNLERİNİN YAPISI VE FONKSİYONLARI	18
2.3.1. S100A12	18
2.3.2. S100B.....	20
2.3.3. S100 ilişkili Hastalıklar	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR	25
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6.KAYNAKLAR	52

TABLULAR

Tablo 1. OUAS Semptomları	6
Tablo 2. Polisomnografi (PSG) Endikasyonları	8
Tablo 3. Standart polisomnografi parametreleri:.....	9
Tablo 4. OUAS Sınıflaması.....	9
Tablo 5. OUAS’da yardımcı tanı yöntemleri	10
Tablo 6.OUAS Sonuçları	11
Tablo 7. Grupların cinsiyet dağılımı	25
Tablo 8. Tüm olguların hasta ve kontrol grubuna göre demografik özelliklerinin ve biyokimyasal parametrelerin ortalamaları	27
Tablo 9. Kontrol ve OUAS alt gruplarında S100A12 ve S100B değerleri	29
Tablo 10.S100A12 ve S100B değerleri için duyarlılık ve seçicilik yüzdeleri	32
Tablo 11.BKİ’ye göre AHI, S100A12 ve S100B değerleri.....	35
Tablo 12. Cinsiyet ile S100A12 ve S100B ilişkisi	37
Tablo 13. Yaş ile S100A12 ve S100B ilişkisi	39
Tablo 14. Her iki grupta AHI ayırımına göre BKİ, en düşük O2 satürasyonu, ortalama O2 satürasyonu, SO ₂ <90 olan süre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması	42
Tablo 15. S100A12 ve S100B düzeylerinin her iki grupta AHI ve O2 ile ilişkisi	43
Tablo 16. AHI korelasyonları tablosu	44

ŞEKİLLER

Şekil 1. S100A12'nin hücre içi etkilerinin şematik gösterimi.....	19
Şekil 2. S100A12'nin lenfosit, endotel hücreleri, nöronlar ve makroglar üzerindeki ekstraselüler etkilerinin şematik gösterimi	20
Şekil 3. S100B'nin hücre içi etkilerinin şematik gösterimi	21
Şekil 4. Cinsiyet oranları grafiği	25
Şekil 5. OUAS grubu ile kontrol grubu arasında S100A12 değerleri	28
Şekil 6. OUAS grubu ile kontrol grubu arasında S100B değerleri	28
Şekil 7. S100A12 ve OUAS şiddeti arasındaki ilişkisi	30
Şekil 8. S100B ve OUAS şiddeti arasındaki ilişkisi.....	30
Şekil 9. S100A12 için ROC eğrisi.....	31
Şekil 10. S100B için ROC eğrisi.....	31
Şekil 11. S100A12 ve S100B için ROC eğrisi.....	32
Şekil 12. S100A12 ile BKİ korelasyon grafiği.....	36
Şekil 13. S100B ile BKİ korelasyon grafiği.....	36
Şekil 14. S100A12 ile cinsiyet ilişkisi.....	38
Şekil 15. S100B ile cinsiyet ilişkisi.....	38
Şekil 16. S100A12 ile yaş korelasyon grafiği	40
Şekil 17. S100B ile yaş korelasyon grafiği	40
Şekil 18. Her iki grupta AHİ ayırımına göre BKİ, en düşük O ₂ satürasyonu, ortalama O ₂ satürasyonu, SO ₂ <90 olan süre ortalamaları.....	42

KISALTMALAR

AASM	:American Academy of Sleep Medicine
AHI	:Apne Hipopne İndeksi
Arousal	:Kısa süreli küçük uyanış (mikro uyanıklık)
cIMT	:Karotis intima-media kalınlığı
BKİ	:Beden Kitle İndeksi
BPAP	:Bifazik pozitif hava yolu basıncı
CPAP	:Devamlı pozitif hava yolu basıncı
CRP	:C Reaktif Protein
EEG	:Elektroensefalografi
EKG	:Elektrokardiyografi
EMG	:Elektromiyografi
EOG	:Elektrookülografi
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
IL-6	:İnterlökin 6
NREM	:Non Rapid Eye Movement
OUAS	:Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PSG	:Polisomnografi
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End-products
REM	: Rapid Eye Movement
RERA	: Respiratory Effort-Related Arousal
TNF- α	:Tümör nekrotizan faktör alfa
TTD	:Türk Toraks Derneği
ÜSY	:Üst Solunum Yolu
WHO	:World Health Organization

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Uyku insan yaşamının doğal bir parçasıdır. Uyku bozukluklarından olan OUAS yetişkin popülasyonda yaygın bir hastalıktır (Flemons, 2002). OUAS üst solunum yollarında tekrarlayan tam ya da kısmi tıkanıklık, oksijen desaturasyonu, bölünmüş uyku siklusları ve gündüz aşırı uyku hali ile karakterizedir (Feng, 2012). OUAS kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (Punjabi, 2008). Bu nedenle OUAS riskini erken belirlemek hayati öneme sahiptir.

OUAS patogeneğinde inflamasyonun önemli bir role sahip olduğuna inanılmaktadır. Tekrarlayan hipoksi üst hava yollarında inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna yol açar.İnflamatuvar hücreler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinler, üst hava yollarında yapı ve fonksiyon değişmesine yol açar. Ayrıca OUAS'da önemli rol oynayan mekanik travmaya yol açar (Carpagnano, 2010; Kimoff, 2011; Guven, 2012)

S100A12 proteini yeni tanımlanan bir inflamatuvar belirteçdir. Daha çok özafagus epitelinde nötrofil, monosit, makrofajlardan salgılanan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. İleri glikasyon ürünleri için reseptördür ve inflamasyonu stimule eder (Donato, 2001) Nörotrofik ve gliotrofik özellikler gösteren S100B de inflamasyon ve apoptozisi uyarır (Donato, 2003). Bununla birlikte OUAS ile S100A12 ve S100B proteinleri arasındaki ilişki net değildir.

Bu çalışmamızda sistemik inflamasyonun arttığı bildirilen OUAS'lı hastalarda serum S100A12 ve S100B proteininin biyokimyasal bir belirteç olabileceğinin ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilirliği hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

2.1.1.Genel Tanımlar

Uyku hastalıkları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında o zamanki adı ile “American Sleep Disorders Association” tarafından “Uyku ve Arousal bozukluklarının tanısıl sınıflaması” adı ile yayınlanmıştır. Daha sonra bu sınıflama ciddi revizyonlara uğramış ve son olarak Şubat 2014’de “International Classification of Sleep DisordersICSD 3” şeklinde yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır (Ursavas, 2014). Yeni Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması’nda (ICSD-3) uyku bozuklukları 7 ana başlıkta toplanmıştır:

- I) İnsomniler
- II) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- III) Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
- IV) Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
- V) Parasomniler
- VII) Diğer uyku hastalıkları (AASM, 2014)

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarına ait tanımlamalar aşağıda özetlenmiştir (TTD, 2012) :

Apne: Aşağıdaki koşulların her üçünün de karşılanması gerekir.

- 1.Termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde ≥ 90 azalma
- 2.Süre ≥ 10 saniye
- 3.Sürenin ≥ 90 'ının amplitüd kriterini sağlaması

Hipopne: AASM 2007’de hipopne için 2 ayrı tanımlama mevcutken, AASM’nin 2012 skorlama kılavuzunda hava akımı ve oksijen desatürasyonundaki iki ayrı öneri kaldırılmış ve yeni hipopne kriterleri getirilmiştir.

- 1.Hava akımında en az %30 azalma olmalı,
- 2.Bu azalma en az 10 sn sürmeli
- 3.Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu veya *arousal* olmalı
- 4.Sürenin ≥ 90 'ının amplitüd kriterini sağlaması

Arousal (mikro uyanıklık): Apne hipopne kriterlerine uymayacak şekilde, en az 10 saniye süresince artan solunum çabası veya nasal basınç sinyalinde düzleşme olması diğer bir ifade ile uyanıklık durumuna ani geçişler oluşmasıdır.

RERA (Respiratory Effort Related Arousal – Solunumsal efora bağlı arousal): Apne hipopne kriterlerine uymayacak şekilde, en az 10 saniye süresince artan solunum çabası veya nazal basınç sinyalinde düzleşme sonrası *arousal* şeklinde tanımlanmıştır. Solunum çabasını ölçmek için tercih edilen sensör özefagus manometresidir.

OUAS uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (TTD, 2012).

Erişkinde OUAS tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B. Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar)

1. PSG veya OCST’de saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal-RERA) veya

C. PSG veya OCST’de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA (AASM, 2014).

2.1.2.Epidemiyoloji

OUAS her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilir. Kuzey Amerikada OUAS prevalansı $AHI \geq 5$ alındığında erkeklerde %20-30, kadınlarda %10-15 olarak bildirilmiştir (Peppard, 2013). Yine OUAS prevalansı yapılan çalışmalarda erkeklerde %3.1 - %7.5, kadınlarda %2.1 - %4.5 aralığında bulunmuştur (Bixler, 2001; Punjabi, 2008).

Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizdeki OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak saptanmıştır (Köktürk, 1997).

2.1.3. Fizyopatogenez

OUAS uyku sırasında faringeal hava yolunun tekrarlayan tıkanıklığı sonucu ortaya çıkan, hipoksi ve uyku bölünmeleri sonucu ciddi sağlık sorunlarına yol açan oldukça yaygın bir hastalıktır. Dikkate değer bir şekilde hastaların uyanık iken nefes veya solunum yolu açıklığı ile hiçbir sorunları yoktur. Patogenezde üst solunum yolu (ÜSY) fonksiyonunda uykuya ilişkili değişiklikler ile ÜSY’de anatomik olumsuzluklar arasındaki etkileşim muhtemeldir (Dempsey, 2010). Buna rağmen ÜSY fonksiyonunda uykuya ilişkili değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmaların daha çok NREM (non rapid eye movement) dönemini kapsamaması ve REM (rapid eye movement) dönemini yakalamadaki zorluktan kaynaklanmaktadır. REM döneminde göğüs duvarı kasları genellikle atonik olduğundan artmış diafragmatik EMG aktivitesi ve artmış medüller solunum aktivitesi görülmektedir (Orem, 1996).

Uykuda solunum mekaniği üzerine birçok fizyolojik değişiklik eşlik eder. Uyku dışı yanıtın azaldığı sessiz bir dinlenme dönemi olarak görülmektedir. Metabolizma hızı yavaşlamıştır, üst solunum yolu (ÜSY) kasları dahil solunum kaslarında azalmış ‘ventilatör motor out-put’ aktivitesi mevcuttur (Dempsey, 2010). Azalmış ‘ventilatör motor out-put’ aktivitesi özellikle ÜSY kas aktivitesi ile ilişkilidir. Uyku sırasında azalmış ÜSY kas aktivitesi, sağlıklı bireylerde fizyolojik bir olaydır, ancak azalmış kas aktivitesi duyarlı bireylerde ÜSY’de daralmayı tetikleyebilir (Tangel, 1992).

Üst solunum yolu obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında ya küçük lümeni ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farenks vazgeçilmez olanıdır. Bu fenomenin başlangıç noktası, üst solunum yolu dilatörleri üzerine ventilatör motor out-put’un azalmasıdır. Motor out-put’daki bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, üst solunum yolu dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeal tonusta azalmaya neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta üst solunum yolu kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur (Köktürk, 1998).

Sonuç olarak; üst solunum yolu obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler, küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır. Ayrıca olayın üst solunum yolunda gerçekleşmesi, bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (Köktürk, 1998).

2.1.4. Tanı Yöntemleri

Uykuda solunum bozuklukları için altın standart tanı yöntemi olan polisomnografi (PSG) ile uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir. Diğer taraftan uyku çalışmaları pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır. Hem dünyada hem de ülkemizde uyku laboratuvarı sayısı yeterli değildir. PSG uygulanacak hastaların seçimi önem arz etmekte olup, kesin tanı koydurmasalar da diğer tanı yöntemleri ile şüpheli olguların iyi değerlendirilmesi gerekir (Köktürk, 2007).

2.1.4.1.Klinik Tanı

2.1.4.1.1. Semptomlar

OUAS'ın klinik tabloya hakim olan semptomları horlama, gündüz aşırı uyku hali ve tanıklı apnedir. Bununla birlikte hastalardaki diğer belirtilerin bilinmesi ve muayene edilmesi erken tanı için önem taşımaktadır (Chervin, 2000; Myers, 2013).

Tablo 1. OUAS Semptomları (Köktürk, 2008)

Major Semptomlar	Kardiyopulmoner Semptomlar
Horlama	Uykuda Boğulma
Tanıklı Apne	Atipik Göğüs Ağrısı
Gündüz Aşırı Uyku Hali	Nokturnal Aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Diğer Semptomlar
Uyanınca başağrısı	Ağız kuruluğu
Yetersiz ve bölünmüş uyku	Gece terlemesi
İnsomni	Nokturnal öksürük
Karar verme yeteneğinde azalma	Noktüri, enuresis
Unutkanlık	Libido azalması
Karakter ve kişilik değişiklikleri	İşitme kaybı
Çevreye uyum güçlüğü	Gastroözefagial reflü
Depresyon, anksiyete, psikoz	
Uykuda anormal motor aktivite	

2.1.4.1.2.Risk Faktörleri

OUAS için önemli risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite ve kraniyofasial veya üst solunum yolu yumuşak doku anormallikleridir. Bazı çalışmalarda belirlenen ek risk faktörleri arasında sigara kullanımı, burun tıkanıklığı, menopoz ve aile öyküsü yer almaktadır. OUAS' nin hamilelik, son dönem böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, felç gibi bazı tıbbi durumlarda artış gösterdiği bildirilmiştir (Strohl, 2016).

Yaş: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı sanılmaktadır (TTD, 2012) .

Cinsiyet: OUAS oranı erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat fazla görülürken, menopozal dönem ve sonrasında bu oran azalmaktadır (Quintana-Gallego, 2004; Young, 2004). Uykuda solunum bozukluğu olmayan erkekler ve kadınlar karşılaştırıldığında erkeklerde faringeal direncin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum neden OUAS'ın erkeklerde daha sık olduğu ile ilgili fikir verebilir (White, 1985).

Obezite: Her iki cinsiyette de, OSA için en güçlü risk faktörü obezitedir. Beden Kitle İndeksi (BKİ) OUAS ile doğru orantılıdır. Bir çalışmada 700 hasta 4 yıl takip edilmiş ve vücut ağırlığında %10 artışın OUAS riskinde 6 kat artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Peppard, 2000). OUAS riski VKİ >29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Boyun çevresinin OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır (Schwab, 1998). Uyku apne ile obezitenin ilişkisini açıklamak için akla en yakın faktör obezitede faringeal duvarda biriken yağ nedeniyle lümenin daralmasıdır.

Kraniofasiyal ve ÜSY Anomalileri: Adenotonsiller hipertrofi, serebral palsi, düşük doğum ağırlığı gibi üst solunum yolu nöral kontrolünü etkileyecek veya üst solunum yolu kollapsı yapabilecek durumlar çocuklarda OUAS için risk faktörleri olarak bilinir (Strohl, 2016).

Diğer Risk Faktörleri:

Sigaranın üst hava yolunda mukozal ödeme yol açması, ya da uykudaki nikotin yoksunluğuna bağlı olarak solunum stimülasyonunun azalması neden olarak öngörülmüştür (Çuhadaroğlu, 2002). Alkol alımı uyku apne hastalarında ÜSY kas aktivitesini azaltarak ve arousal oluşumunu baskılayarak kombine etki ile hem apnelerin sayılarını artırmakta hem de sürelerini uzatmaktadır (Scrima, 1982).

2.1.4.2.Fizik Muayene

Fizik muayenede esas amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkartmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Çünkü OUAS' lılarda fizik muayenede tanı koymaya yardımcı kesin bir bulgu yoktur. Örneğin, özellikle üst vücut yarısında obezite (beden kitle indeksinin >29 kg/m²), OUAS için önemli bir risk faktörü olmasına karşın %50 oranında obez olmayan kişilerde de OUAS görülmektedir (Mattei, 2004).

OUAS'ta birçok semptom ve bulguya , risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine rağmen, sadece klinik özellikler ile tanı koyma olasılığı %50-60 düzeyindedir (%50-60 sensitivite ve %60-70 spesifite). Birçok hastada ise, fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OUAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (Köktürk, 1999).

2.1.4.3. Polisomnografi

Obstrüktif uyku apne tanısında altın standart yöntem PSG'dir. PSG uyku sırasında nörofizyolojik, respiratuar, kardiyovasküler, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin, genellikle bütün gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi işlemidir (Köktürk, 1999). Aşağıdaki durumlarda PSG endikedir (AASM, 2014).

Tablo 2. Polisomnografi (PSG) Endikasyonları

1-Uykudaki solunum bozuklukları
➤ USB tanısında
➤ CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda
➤ USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
➤ CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde
2- Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle KOAH' da) USB semptomları varsa
3-Narkolepsi
4-Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler
5-Huzursuz bacak sendromu ve periyodik ekstremite hareketleri hastalığı
6-İnsomni ile birlikte olan depresyon
7-Sirkadiyen ritim bozuklukları

Temel protokol elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve elektromyografi (EMG)' den oluşan nörofizyolojik izlemdir. Uykuda gelişen solunum bozukluklarının tanısı için uykunun yanı sıra, solunum ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki etkileşimin kaydedilmesi gereklidir. Polisomnografi kayıt hızının 10 mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, tüm kayıt süresi 6-8 saat olmalıdır. Değerlendirmenin bu alanda eğitim almış uzman tarafından yapılması gerekmektedir. Hasta değerlendirildikten sonra bulgular geniş bir rapor şeklinde hazırlanarak refere eden hekime yollanmaktadır (Aydın, 2001).

Standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır (AASM, 2014):

Tablo 3. Standart polisomnografi parametreleri:

1.Elektroensefalografi (EEG)
2.Elektromyografi (EMG-submental)
3.Elektromiyografi (EMG- tibialis)
4.Elektrookülografi (EOG)
5.Elektrokardiyografi (EKG)
6.Oral/nazal hava akımı
7.Torako-abdominal solunum hareketleri
8.Kan oksijen satürasyonu (SaO2)
9.Vücut pozisyonu

OUAS' da karakteristik PSG bulguları ise aşağıda özetlenmiştir:

Uyku apne sendromlu hastalarda PSG' de; yüzeysel uyku süresi (NREM evre 1 ve 2) artmış, derin uyku (NREM evre 3) periyodu azalmıştır. Sık tekrarlayan apne, hipopne, arousallar ve oksijen desatürasyonu epizodları saptanır. Apne sırasında bradikardi ve postapneik dönemde taşikardi ve aritmiler görülebilir. Paradoksal karın ve göğüs hareketleri dikkati çekmektedir. REM evresinde apne sıklığı, süresi, oksijen desatürasyon derecesi ve süresi artmaktadır (Çiftçi, 2005).

OUAS açısından çalışmalarda ortak bir dil oluşturulması ve klinik olarak önemli vakaların belirlenmesi amacıyla, AHI dikkate alınarak yapılan sınıflandırma aşağıda görülmektedir (İtil, 2002).

Tablo 4. OUAS Sınıflaması

AHI	OUAS DERECESİ
5 <	Basit horlama
5 – 15	Hafif
15 – 30	Orta
> 30	Ağır

Uyku kendi içinde dönemlerden oluşan fizyolojik bir süreçtir. Uyku dönemlerinden biri hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” dönemi olan rapid eye movie (REM), diğer dönem de hızlı göz hareketlerinin olmadığı non-REM (NREM) dönemidir. NREM uykusu da kendi içinde 1, 2 ve 3. evreleri içermektedir. Bir uyku siklusu yaklaşık 90-120 dakika olup, REM ve NREM dönemlerinden oluşur. Sağlıklı bireylerde genellikle bir gece boyunca 4-6 siklus gerçekleşir. İlk REM, uykunun başlamasından 90–120 dakika sonra ortaya çıkar. İlk saatlerde yavaş dalga uykusu (NREM3) fazla, REM dönemi az, gecenin ilerleyen dönemlerinde yavaş dalga uykusu azalır, REM dönemi artar (Aydın, 2001).

2.1.4.4.Diğer Yardımcı Tetkikler:

OUAS’lı bir vakada tanıya gitmek için yardımcı tanı yöntemleri ile (**Tablo 5**) beraber pulmoner, gastrointestinal, kardiyovasküler, endokrin ve renal hastalığı ekarte etmek gerekebilir. Birçok hastalık OUAS için bir risk faktörü oluşturmaktadır. En önemlileri hipotiroidi ve akromegali olup OUAS’la kesin ilişkileri saptanmıştır (Chokroverty, 1999)

Tablo 5. OUAS’da yardımcı tanı yöntemleri (Köktürk, 2000)

1. Kan tetkikleri
2. İdrar tetkikleri
3. Akciğer grafisi
4. Solunum fonksiyon testleri
5. Arteriyel kan gazları
6. Arteriyel kan basıncı
7. EKG
8. EKO
9. Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi
- Multipl uyku latansı testi (MSLT)
- Uyanıklığın korunması testi (MWT)
- Pupillometri

2.1.5. OUAS Sonuçları

OUAS sonuçları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. OSAS'ın uykuda ölümlere kadar varan en ağır sonuçları ise kardiyovasküler sistemde görülmektedir (Tablo 6) (Köktürk, 2007).

Tablo 6.OUAS Sonuçları (Köktürk, 2007)

1- Kardiyovasküler Sonuçları	5-Endokrin Sonuçları
<i>Sistemik hipertansiyon</i>	<i>Libido azalması, empotans</i>
<i>İskemik kalp hastalığı</i>	6-Nefrolojik Sonuçları
<i>Sol kalp yetmezliği</i>	<i>Noktüri</i>
<i>Pulmoner hipertansiyon-</i>	<i>Proteinüri</i>
<i>Sağ kalp yetmezliği</i>	<i>Noktürnal enuresis</i>
<i>Kardiyak aritmiler</i>	7-Gastrointestinal Sonuçları
<i>Ani ölüm</i>	<i>Gastro-özofageal reflü</i>
2- Pulmoner Sonuçları	8-Hematolojik Sonuçları
<i>Overlap sendromu</i>	<i>Sekonder polisitemi</i>
<i>Bronşial hiperreaktivite</i>	9-Sosyoekonomik Sonuçları
3- Nörolojik Sonuçları	<i>Trafik ve iş kazaları</i>
<i>Serebrovasküler hastalık</i>	<i>Ekonomik kayıplar</i>
<i>Gündüz aşırı uyku hali</i>	<i>İş kaybı</i>
<i>Sabah baş ağrısı</i>	<i>Evlilik sorunları</i>
<i>Noktürnal epilepsy</i>	<i>Yaşam kalitesinin azalması</i>
<i>Huzursuz ve yetersiz uyku</i>	10- Mortalite
4- Psikiyatrik Sonuçları	11- Diğer
<i>Bilişsel bozukluk</i>	<i>İşitme kaybı</i>
<i>Anksiyete, depresyon</i>	<i>Glokom</i>

Normal bireylerde uyku başlangıcında ve tüm NREM uykusu sırasında hakim olan otonomik aktivite, parasempatik tonüstür. Bu nedenle de NREM uykusu kardiyovasküler relaksasyon ile karakterize bir dönemdir (McNicholas, 2007). REM uykusu sırasında ise otonomik sinir sistemi aktivitesi çok belirgin şekilde değişmekte ve sempatik sinir aktivitesi hem frekans hem de amplitüd bakımından belirgin olarak artmakta, bazen uyanıklıkta izlenen seviyelerin üzerine bile çıkabilmektedir. Bu durumda kalp hızı ile kan basıncının yükselmesine ve değişkenliklerinin artmasına neden olmaktadır. Sonuçta REM uykusu

kardiyovasküler relaksasyonun ciddi ölçüde bozulduğu bir dönemdir (McNicholas, 2007). Periferik vazokonstriksiyon ile sistemik vasküler direnç artışı, apne sırasında sistemik kan basıncında giderek yükselmeye neden olurken, kardiyak output ve kalp hızı apne sırasında azalmaktadır. Ancak, apnenin sonlanması ile birlikte ikisinde de çok belirgin şekilde artışlar meydana gelmektedir. Arousal ile birlikte solunumun tekrar başlaması kardiyak outputta artış ile ilişkili olarak kan basıncının artmasına katkıda bulunmaktadır. Oksijen saturasyonu apne sırasında azalmakta ve sadece apnenin sonlanması ile birlikte düzelmektedir. Kardiyak outputta arousal ile birlikte ortaya çıkan bu ani artış, oksijen saturasyonunun hala düşük olduğu dönemde myokardiyal oksijen ihtiyacının artması anlamına gelmektedir. Bu durumda OUAS'lı hastalarda kardiyak iskemik olayların gelişmesini kolaylaştırmaktadır (McNicholas, 2007). OUAS hastaların yaklaşık %35'inde HT bulunmaktadır (Sjostrom, 2002). OUAS'lılarda koroner arter hastalığı (KAH) gelişme riskinin 7 yıllık takipte yaş, sigara, BKİ ve kan basıncından bağımsız olarak yaklaşık 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Peker, 2002).

C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α 'nın serum seviyelerindeki artışın, ateroskleroz, inme ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu göstermektedir (Yudkin, 2000; Glass, 2001). TNF- α seviyesinin myokard infarktüsünden sonra kalıcı yüksekliğinin gelecekteki koroner olayların göstergesi olduğu düşünülmektedir (Ridker, 2000). Dolaşımdaki TNF- α seviyesinin orta yaşlı sağlıklı erkekler arasında erken aterosklerozun işaretleri ile korelasyon gösterdiği ve konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gelişeceğinin bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (Minoguchi, 2004). Aynı şekilde IL-6 seviyelerinin unstabil koroner arter hastalarında mortalite oranı ile korele olduğu ve sağlıklı görünen erkeklerde myokardiyal infarkt gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Yudkin, 2000; Lindmark, 2001).

Güncel bir çalışmada 40 kontrol ve 80 OUAS hastasında karotis intima-media kalınlığı (cIMT) ile serum CRP, IL-6, TNF- α ve pentraksin 3 (PTX-3) düzeyleri değerlendirilmiş; bu değişkenlerin OUA hastalarında arttığı ve inflamasyon belirteçlerinin cIMT ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Ciccione, 2014). OUAS'lı hastalarda intermittan hipoksi sonucunda reaktif oksijen ürünlerinin konsantrasyonu artar. Reaktif oksijen ürünleri de inflamatuvar genlerin upregülasyonunu arttıran nükleer faktör kappa B (NF- κ B) transkripsiyonunu artırır (Ryan, 2006). Yakın zamanda yapılan çalışmada, Wang ve arkadaşları sistemik inflamasyonun biyobelirteçlerden biri olan YKL-40'ın OUAS'ın ağırlığıyla korele bir şekilde arttığını göstermişlerdir (Wang, 2014).

2.1.6.Tedavi

Genel Önlemler

1) Risk faktörlerine yönelik tedavi

a)Kilo Verme: Obezite, OUAS için tartışmasız en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Kiloda %10 artış olması, AHİ'de %30'luk bir artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHİ'yi %50 azaltmaktadır (Veasey, 2010).

b) Yatış pozisyonu: Supin pozisyonda yatıldığında yer çekiminin etkisi ile dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek hava-yolu kesit alanını azaltmakta ve obstrüksiyon riskini arttırmaktadır. Bu nedenle hastalar yan yatırılmalıdır. Hasta, yatarken giydiği atletine cep dikerek veya cep içeren bir kuşak takarak içine tenis topu koyar. Böylece uyurken sırt üstü yattığında topu hissederek rahatsız olacak ve yan dönecektir (Chan, 2008).

Pozisyon tedavisi ile AHİ'de iyileşme olduğu gösterilmiş fakat karşılaştırmalı çalışmalarda PAP kadar etkili olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle, pozisyon tedavisi tek başına değil, diğer tedavilerle birlikte kullanılmalıdır (Chan, 2008; Randerath, 2011)

c) Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma: Obstrüktif uyku apnelerini agra ve eden faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelir. Alkol ve sedatif-hipnotikler diyafragmatik aktiviteyi etkilemeksizin farenks dilatatör kaslarının elektromyografik aktivitesini, nörolojik stimülasyonu baskılayarak azaltır. Böylece ÜSY kollapsı kolaylaşır (Köktürk, 2007).

2) Eşlik eden hastalıkların tedavisi

İlaç tedavilerinden yalnızca hipotiroidi sap-tandığında tiroid hormonu verilmesi ve akromegali varlığında somatostatin uygulaması önem taşımaktadır Çünkü bu hastalıklarda tek başına hastalığa özgü tedavi verilmesi OUAS'ı ortadan kaldırmaktadır (Veasey, 2010; Randerath, 2011).

3) Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma

OUAS'ın klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali , trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Tedavi edilmemiş OUAS'lılar kötü sürücülerdir ve normal popülasyona kıyasla 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden oldukları saptanmıştır. Bu hastaların yol açtığı iş kazalarının da önlenmesi amacıyla OUAS'lıların dikkat gerektiren işlerde (torna, hızar, pres, fırın, döküm vb.) çalışmamaları gerektiği vurgulanmalıdır (Köktürk, 2007).

Medikal Tedavi

Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, OUAS tedavisinde kullanılabilecek, semptomları ortadan kaldıran, solunumsal olayları azaltan ve oksijen saturasyonunu arttıran herhangi bir ilaç bulunamamıştır. İnternal veya eksternal nazal dilatatörlerin de herhangi bir yararı gösterilememiştir (Veasey, 2010; Randerath, 2011)

CPAP / BPAP Tedavisi

“Nasıl polisomnografi OUAS için altın standart tanı yöntemi ise, CPAP tedavisi de OUAS için altın standart tedavi yöntemidir”(Köktürk, 2007). Cihazlar sadece kullanıldığı sürece “iyileştirici cihaz” etkisi gösterdiği için *Pozitif Havayolu Basıncı (Pozitif Airway Pressure = PAP)* tedavilerinin hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur (TTD, 2012).

PAP tedavi tekniklerinin ilki olan *devamlı pozitif hava yolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure= CPAP)*, OSAS’ın standart, etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir (Freedman, 2010).

AASM uykuda solunum bozukluklarının tanımı ve ölçüm tekniklerinde bazı yeni öneriler getirmiştir. Buna göre; AHİ>15 olan orta ve ağır dereceli OSAS’lılarda, ayrıca AHİ=5-15 arasında hafif dereceli OSAS’lı olupta beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında CPAP endikasyonu doğmaktadır (Karasulu, 2008).

Bifazik pozitif hava yolu basıncı (Bilevel Positive Airway Pressure = BPAP) tedavisi ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. BPAP ilk seçenek tedavi yöntemi değildir. Pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP’ı tolere edemeyen veya OSAS’a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin varlığında uygulanmalıdır (Köktürk, 2007).

2.2.OUAS VE İNFLAMASYON

Lokal inflamasyon: Paulsen ve arkadaşları horlaması sürekli olanlarda ve OUAS hastalarında ÜSY epitelinde lenfosit infiltrasyonunun ve konnektif doku yoğunluğunun arttığını göstermişler (Paulsen, 2002). OUAS hastalarında horlamaya bağlı travma ve obstrüksiyon olan bölgeden ayrı olarak burun bölgesinde inflamasyon olduğu da unutulmamalıdır (Rubinstein, 1995). Bu hastalarda klinik olarak rinit ve sinüzit bulguları yokken nazal bölgede inflamasyon artmaktadır (Alwani, 1998).

Sistemik inflamasyon: Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda CRP (Yokoe, 2003; Guven, 2012), leptin (Vgontzas, 2000), TNF- α (Vgontzas, 2000; Ryan, 2006), IL-6 (Vgontzas, 2000; Yokoe, 2003), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) (Gozal, 2002; Schulz, 2002), NF- κ B (Ryan, 2006), reaktif oksijen radikalleri, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi pek çok biyobelirteç düzeylerinin artmış olarak bulunması bu hastalıktaki sistemik inflamasyonun varlığını göstermektedir.

Obstrüktif uyku apnesi ve inflamasyon belirteçleri (CRP, TNF- α , IL-6, IL-8 , ICAM) üzerine 1968-2011 yılları arasındaki tıp literatüründeki 512 sistematik derlemeden 51'inin alındığı meta-analizde, OUAS hastalarında söz konusu edilen inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Nadeem, 2013). Tedavi edilmemiş 454 OUAS hastasında (74 kadın, 380 erkek, ortalama 54.4 yaş) manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile total abdominal ve visseral yağ hacimleri ölçülerek, serum IL-6 ve CRP düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilmiş. Beden kitle indeksinin, visseral yağ hacminden daha fazla CRP ve IL-6 düzeyleri ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği; OUAS ciddiyetinin yalnızca obez (BKİ >30 kg/m²) kişilerde IL-6 düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Arnardottir, 2012). Bazı çalışmalar ve sonuçları aşağıda özetlenmektedir (Kayhan, 2014).

İnflamasyon belirteci	Referans	Çalışma	Olgu sayısı	Bulgular
CRP	Muraki ve ark.	Kesitsel	3888	Ev tipi oksimetre ile saptanan uyku bozukluğu olanlarda CRP yüksektir.
CRP	Taheri ve ark., 2007	Kesitsel	907	PSG ile saptanan OUAS ile CRP arasında ilişki yoktur.
CRP, IL-6	Kohler ve ark., 2009	Randomize kontrollü	100	CPAP ile CRP ve IL-6 düzeyi düşmemektedir
TNF- α , IL-6, CRP	Dorkova ve ark., 2008	Gözlemsel	32	CPAP tedavisiyle TNF- α düşerken IL-6, CRP IL-6, CRP değişmemektedir.
TNF- α , IL-6, NT pro-BNP	Ünüvar Doğan ve ark., 2014	Vaka kontrollü	57	CPAP tedavisiyle TNF- α , IL-6, NT pro-BNP düzeyleri düşmektedir, ancak istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
ICAM-1, VCAM-1, E selektin	El-Solh ve ark., 2002	Vaka kontrollü	30	OUAS'da adezyon molekülleri artmaktadır.
YKL-40	Wang ve ark., 2014	Gözlemsel	159	YKL-40 AHI skorlarıyla ilişkili olarak OUAS'da yükselmektedir
ADMA, CRP, TNF- α	Nural ve ark., 2013	Vaka kontrollü	50	CPAP tedavisiyle CRP düzeyi düşerken ADMA TNF- α kontrollü ve TNF- α değişmemektedir
NF- κ B bağımlı genler	Ryan ve ark., 2006	Vaka kontrollü	67	CPAP tedavisiyle TNF ve IL-8 düşerken IL-1, genler kontrollü IL-6, IL-10 ve IL-12 düzeyleri değişmemektedir.
<p><i>CRP: C-reaktif protein, (TNF-α): tümör nekrotizan faktör alfa, (ICAM-1): intracellular adhesion molecule-1, VCAM-1: vascular adhesion molecule-1, YKL-40: ADMA: (NF-κB):Nucleary factor-kappa B, IL-6: interlökin-6</i></p>				

2.2.1. Bazı inflamatuvar belirteçler

CRP: Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 aracılığıyla karaciğerde sentezlenir. Önemli bir serum inflamasyon göstergesidir (Castell, 1990). Diğer sitokinlerin aksine düzeyleri 24 saat boyunca stabil seyrederek ve inflamatuvar cevap düzeyini yansıtabilir (Meier-Ewert, 2001). Epidemiyolojik çalışmalar sağlıklı erkek ve kadınlarda yüksek CRP yüksek düzeylerinin kardiyovasküler riskin güçlü bir prediktörü olduğunu göstermiştir (Danesh, 2000; Ridker, 2001). Stabil anjina pectoris, akut koroner sendrom, geçirilmiş miyokard enfarktüsü olanlarda yükselmiş CRP gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir (Ridker, 1999; Lindahl, 2000) CRP aterosklerozun başlamasında direkt rol alabilir (Jialal, 2004) Endotel hücrelerinde proinflamatuvar ve proaterojenik olduğu tespit edilmiştir (Calabro, 2003). Ayrıca vasküler düz kas hücrelerinde (Devaraj, 2003) ve monosit-makrofajlarda oksidatif stres ile ilişkilidir (Han, 2004).

IL-6: Aktive makrofaj ve lenfositleri de içeren birçok hücreden salgılanır ve “dolaşan sitokin” olarak bilinir (Yudkin, 2000). İnflamasyon için ana uyarıcı IL-6'nın üretimidir ama sigara içmek (Yudkin, 2000) ve şişmanlık (Harris, 1999) gibi başka uyarıcılar da vardır. Normal insanlarda yüksek irtifaya sonucu hipoksemiye bağlı CRP (Hartmann, 2000) ve IL-6 (Guilleminault, 2004) artışı olabilir.

TNF- α : Konak savunmasının yanında ateroskleroz, septik şok ve otoimmün hastalıklar gibi durumların patogeneze aracılık eden önemli bir proinflamatuvar sitokindir (Aderka, 1999). TNF- α iki transmembran reseptörüne sahiptir. Ayrıca çözümlü reseptör formları da mevcuttur. Çözümlü formlar diğer inflamatuvar sitokinler (IL-6, IL2, TNF- γ), T hücre aktivasyonu ve TNF- α kendi kontrolü altında hücreye bağlı reseptörlerin proteolizisi ile ortaya çıkarlar (Brockhaus, 1990; Aderka, 1999).

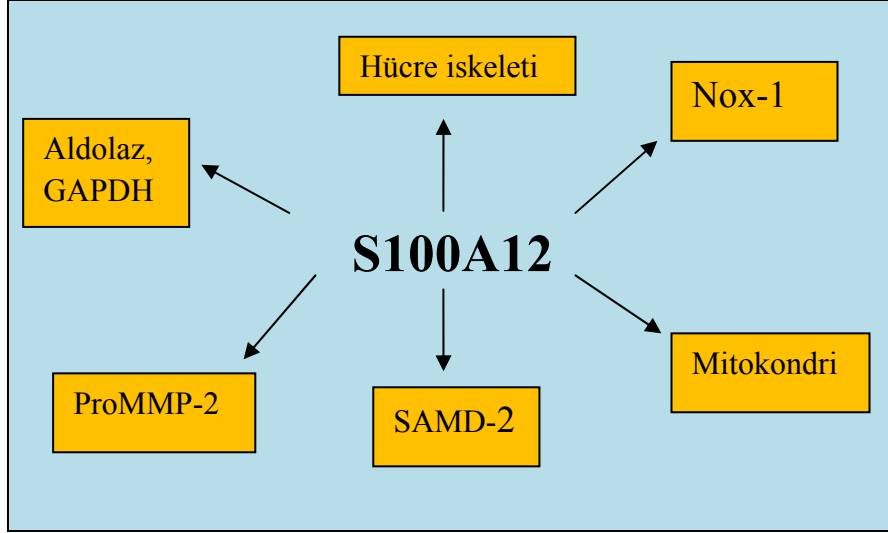
2.3. S100 PROTEİNLERİNİN YAPISI VE FONKSİYONLARI

S100 proteinleri kalsiyum bağlayan EF-hand (helix E-loop-helix1 F) proteinlerin en büyük alt grubunu oluşturmaktadır. Nötral pH'da amonyum sülfat çözeltisi içerisinde %100 çözündüklerinden bu isimle anılmaktadırlar. İlk kez 1965'te B.W. Moore tarafından tanımlanmıştır (Moore, 1965). Günümüzde en az 25 farklı S100 proteini tanımlanmıştır. Bunların 21 tanesi epidermal farklılaşma kompleksi olarak bilinir ve kromozom 1q21'de lokalizedir (Donato, 2003; Marenholz, 2004). S100 proteinleri intrinsik katalitik aktiviteye sahip değildir. Genellikle, kalsiyum duyarlı proteinler olduğu düşünülmektedir. Sitokin benzeri şekilde salınırlar, kalmodulin ve troponin C'ye bağlanarak etki gösterirler. S100B yüksek konsantrasyonlarda nörotoksiktir (Donato, 2013).

2.3.1. S100A12

S100A12'İN HÜCRE İÇİ FONKSİYONLARI

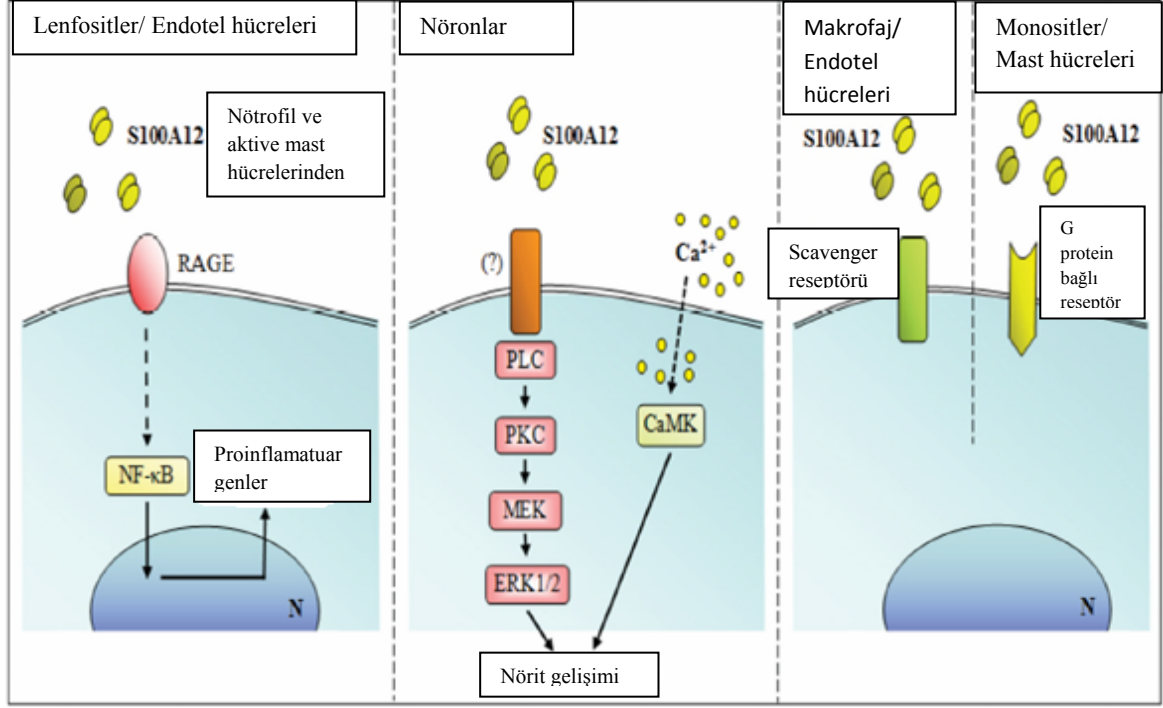
S100A12 proteini yeni tanımlanan bir inflamatuvar belirteçtir. Daha çok özofagus epitelinde nötrofil, monosit, makrofajlardan salgılanan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. İleri glikalizasyon ürünleri için reseptördür ve inflamasyonu stimüle eder (Donato, 2001). Aldolaz ve gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz (GAPDH) agregasyonunu inhibe eder (Hatakeyama, 2004). Epitel hücrelerinde ekspresyonu hücre büyümesini geciktirir/durdurur (Hitomi, 1998). İnsanlarda aort anevrizması gibi vasküler remodellingte rol oynayabilir. Aşırı ekspresyonu artmış pro-matriks metalloproteinaz-2 (pro-MMP-2) üretimini ve artmış SMAD-2 nükleer translokasyonuna yol açarak vasküler düz kaslarda disfonksiyona yol açar (Hofmann Bowman, 2010). Farelerde vasküler düz kas hücrelerinde artmış S100A12 ekspresyonunun NOX-1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vasküler yatakta aterojenik potansiyele sahiptir, damarlarda kalsiyum birikimini artırır (Hofmann Bowman, 2011). Diğer yandan aktive hava yolu düz kas hücrelerinde kemokin sekresyonunu zayıflatırlar. TNF-alfa ve IFN-gama salınımını artıran durumlarda inflamasyonu artırır (Hofmann Bowman, 2011).



Şekil 1. S100A12'nin hücre içi etkilerinin şematik gösterimi. İskelet-membran etkileşimleri düzenler ve Ca + 2 bağımlı şaperon / anti-şaperon gibi işlevleri vardır (Donato, 2013)

S100A12'NİN HÜCRE DIŞI FONKSİYONLARI

Nötrofillerce eksprese edilir. TNF-alfa, IL-6, endotoksinler etkisiyle monosit/makrofajlar, düz kas hücrelerince de sentezi indüklenebilir (Yang, 2001). Flaryal parazitlerin paramyosin proteinlerini bağlayarak hareket ve büyümelerini inhibe ederler, anti-helmintik etkileri de vardır (Moroz, 2009). Düşük konsantrasyonları G protein bağımlı reseptör aracılığı ile monosit ve mast hücreleri için kemotaktiktir (Yan, 2008). Yüksek konsantrasyonları RAGE (receptor for advanced glycation end-products / İleri glikasyon son ürün reseptörü) bağımsız mast hücrelerini aktive edebilirler. Mast hücrelerinde IL6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin salınımı yapar (Yang, 2007) ancak S100A12 insan monositleri veya makrofajlarda sitokin üretiminin yol açmaz (Goyette, 2009).



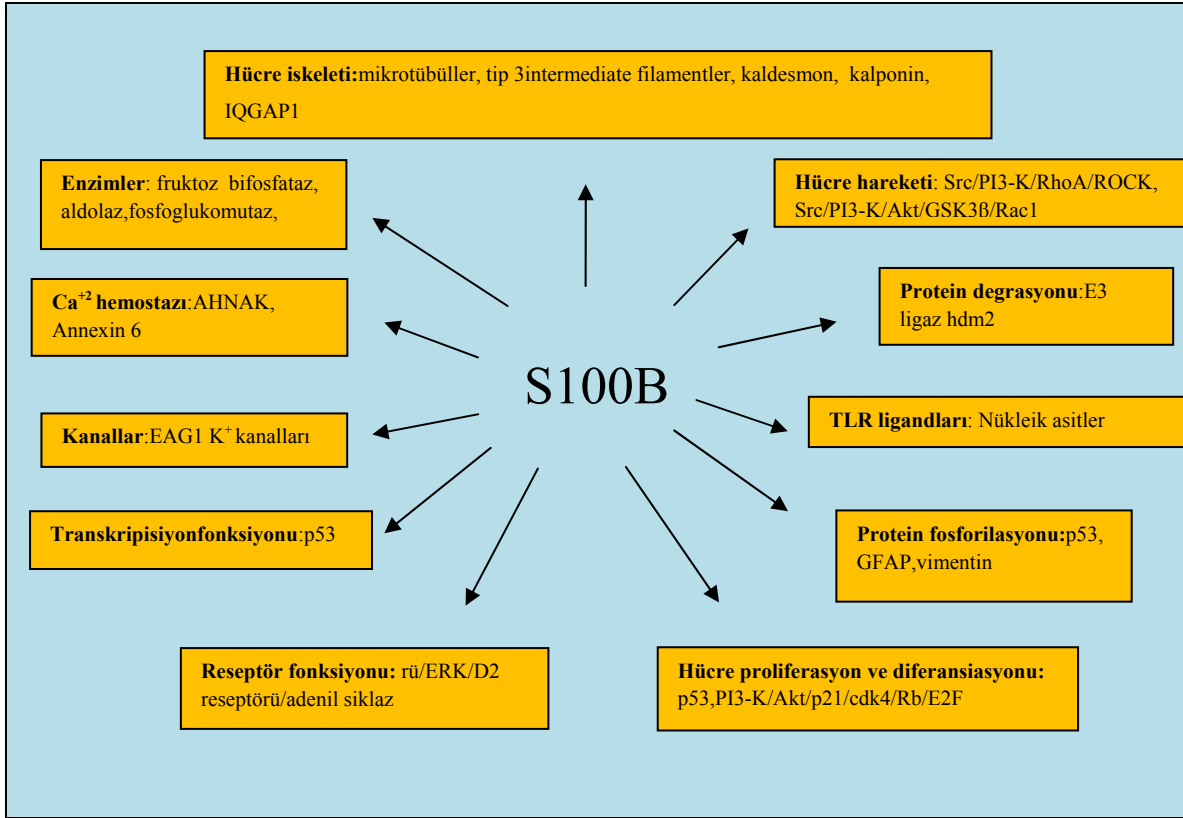
Şekil 2. S100A12'nin lenfosit, endotel hücreleri, nöronlar ve makroglar üzerindeki ekstraselüler etkilerinin şematik gösterimi (Donato, 2013)

2.3.2. S100B

Başta astrositler olmak üzere Schwann hücreleri, melanositler, kondrositler adipositler, iskelet myofibrilleri dentritik hücreler tarafından da eksprese edilir (Donato, 2009) Nörotrofik ve gliotrofik özellikler gösteren S100B inflamasyon, proliferasyon, hücre göçü ve apoptozisi uyarır (Donato, 2003). İskeler kası ve kartilaj onarımı, myokard enfarktüsü sonrası kardiyak myositlerin yeniden yapılanması, beyin hasarında astrosit aktivasyonu ve nörodejeneratif hastalıklar sırasında önemli işlevleri olduğu düşünülmektedir (Raponi, 2007; Brozzi, 2009).

Kalsiyum, enerji metabolizması ve enzim fonksiyonlarında anahtar rol oynar. Hücre içinde kaldesmon, kalponin, tip 3 filamentler, annexin 6, membrana bağlı guanilat siklaz, Src kinaz, serin/threonin kinaz vb bir dizi proteine bağlanarak işlevini yerine getirir (Şekil 3) (Garbuglia, 2000; Donato, 2009). Bu nedenle, S100B'nin downregülasyonu ile hücre çoğalması ve doku rejenerasyonu muhafaza edilebilir, tümörögenез sırasında zararlı etkileri önlenir. Ayrıca Ca^{+2} homeostazisini (Xiong, 2000; Gentil, 2001) düzenler, ancak karşıt sonuçları astrositlerde ve VSMC (vasküler düz kas hücreleri)'de bildirildi (Xiong, 2000). S100B kalsiyum bağımlı EAG1 potasyum kanallarını inhibe eder. Hücre diferansiyasyonu üzerindeki olumsuz etkileri bu mekanizma yoluyla olabilir (Sahoo, 2010). Kronik S100B

yüksekliği farelerde dopaminerjik reseptörleri azaltarak ve serotonin düzeylerini azaltarak Parkinson benzeri hastalığa sebep olduğu gösterilmiştir (Liu, 2008). Ayrıca yüksek serum S100B düzeyleri şizofreni (Rothermundt, 2009), meme kanseri (McIlroy, 2010) kutanöz melanom (Mocellin, 2008) ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 3. S100B'nin hücre içi etkilerinin şematik gösterimi (Donato, 2013)

2.3.3. S100 İlişkili Hastalıklar

1) **Nörolojik Bozukluklar**: S100B esas olarak astrositler tarafından üretilir. Artışı astrosit aktivasyonuna işaret eder. Bu da glial fibriller asidik protein (GFAP) ile tespit edilebilir. Astrositler üzerine otokrin etkilerini RAGE üzerinden gösterirler (Ponath, 2007). Beyinde metabolik injuriye erken yanıt olarak salınmaktadır. S100B ile stres koşulları (beyin travmaları, iskemi, kan beyin bariyeri bozulmaları) glukokortikoid bağımsız şekilde ilişkili görülmektedir (Scaccianoce, 2004). Spontan subaraknoid kanama sonrası artmış S100B ve GFAP seviyeleri klinik ve görüntüleme hastalık şiddeti ile korele olduğundan takipte ve prognozda belirleyicidir (Vos, 2006). Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda da serum seviyeleri artmış bulunmuştur.

2)Neoplastik Bozukluklar: S100 proteinleri ile RAGE sinyal yolu inflamatuvar genlerin upregülasyonu NFkB üzerinden artırır, kanser gelişiminde ve malign progresyonda önemli bir yere sahiptir. Örneğin fare modellerinde S100A4 (metastatin)'ün meme kanserinde sağ kalımı olumsuz etkilediği ve metastazı artırdığı gösterilmiştir. Artmış düzeyleri ayrıca özofagus skuamöz, kolon karsinomu, invaziv pankreatik karsinom, küçük hücre dışı akciğer kanseri, mesane kanseriyle de ilişkilidir (Semov, 2005). Beyin metastazı tespitinde, serum S100B konsantrasyonu radyolojik incelemeler kadar iyi negatif prediktif değere sahiptir (Marchi, 2008). S100A4 ve S100B tümör süpresör geni p53'e bağlanarak fosforilasyonu inhibe ederler. Buna rağmen S100 proteinlerinin kanser hücrelerindeki işlevi tam olarak anlaşılamamıştır (Markowitz, 2005).

3)Kardiyak Bozukluklar: Memeli myokardında kontraktilite ile S100A1 ilişkisi gösterilmiştir. Sarkoplazmik retikulum ryanodin reseptörlerini uyararak kalsiyum salınımını artırır. Sağ ventrikül hipertrofisinde düzeylerinde artış (Ehlermann, 2000), son dönem kalp yetmezliğinde düzeylerinde azalma saptanmıştır (Remppis, 1996). Akut miyokard infarktüsünde S100A1 düzeylerinde artışın kardiyoprotektif olabileceği düşünülmüştür (Kiewitz, 2000).

4)İnflamatuvar Bozukluklar: S100A8, S100A9 ve S100A12 ağırlıklı olarak fagositlerce sentezlenirler ve güçlü proinflamatuvarlardır. Özellikle inflamasyon bölgesinde sekrete edilirler. İnflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, kronik bronşitte yüksek düzeyleri saptanır (Foell, 2004). S100A12'ye bağlanan antialerjik ilaçlar S100 proteinleri ile RAGE etkileşiminin önüne geçebilir, antiinflamatuvar tedavide rol oynayabilir. Barsak kaynaklı S100B çölyak hastalarında yüksek bulunmuştur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamıza N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'unun 3 Nisan 2015 tarih ve 2015/183 sayılı onayı alınarak başlandı. Bu tez N.E.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 141518016 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmamız ocak 2014 ile mart 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki birimlere başvurmuş PSG ile OUAS tanısı almış 60 hasta ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi uygun 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi tüm katılımcılardan aydınlatılmış onamları alındı, demografik verileri kaydedildi.

Malignitesi, diyabet mellitusu, kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastalar ile gebeler çalışmaya alınmadı.

Beden kütle indeksi (BKİ) hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. BKİ'si ;

18,5-24,9 kg/m² arası olması normal,

25-29,9 kg/m² arası olması fazla kilolu,

30-34,9 kg/m² arası olması 1.derece obezite,

35-39,9 kg/cm² arası olması 2.derece obezite,

>40 kg/m² arası olması 3.derece obezite olarak kabul edildi (WHO, 2012).

Hastalara uyku laboratuvarında digital polisomnografi tüm gece boyunca uygulandı (VIASYS Healthcare GmbHLeibnizstraße 7 97204 Hoechberg, Germany). Uyku değerlendirmesi için EEG, EOG, submental EMG kayıtları yapıldı. Uyku evrelerinin skorlaması 2012 yılında revize edilen AASM skorlama kriterlerine göre yapıldı.

Hafif: AHI değeri 5-14

Orta: AHI değeri 15-30

Ağır: AHI değeri >30 olarak üç gruba ayrıldı. AHI değeri <5 olanlar OUAS açısından negatif olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza katılanlardan 12 saatlik açlığı takiben sabah 07.00 ile 09.00 arası kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden lipit profilleri çalışıldı. Sonuçları kaydedildi. Ayrıca

serum S100A12 ve S100B seviyesi çalıştırılmak üzere kan alınıp 5000 devir/dk hızında 5 dakika santrifüj edildi ve serumlar -80 derecede saklandı.

Çalışmamızda hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, boy, kilo, beden kütle indeksi, biyokimyasal parametreleri (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid) sonuçları kaydedildi.

Serum örnekleri Necmettin Erbakan Üniversitesi biyokimya laboratuvarında BAP bütçesi ile alınan serum S100A12 proteini ELİSA kiti (CUSABİO, CHİNA), serum S100B ELİSA kiti (CUSABİO, CHİNA) ile Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen veriler kaydedildi.

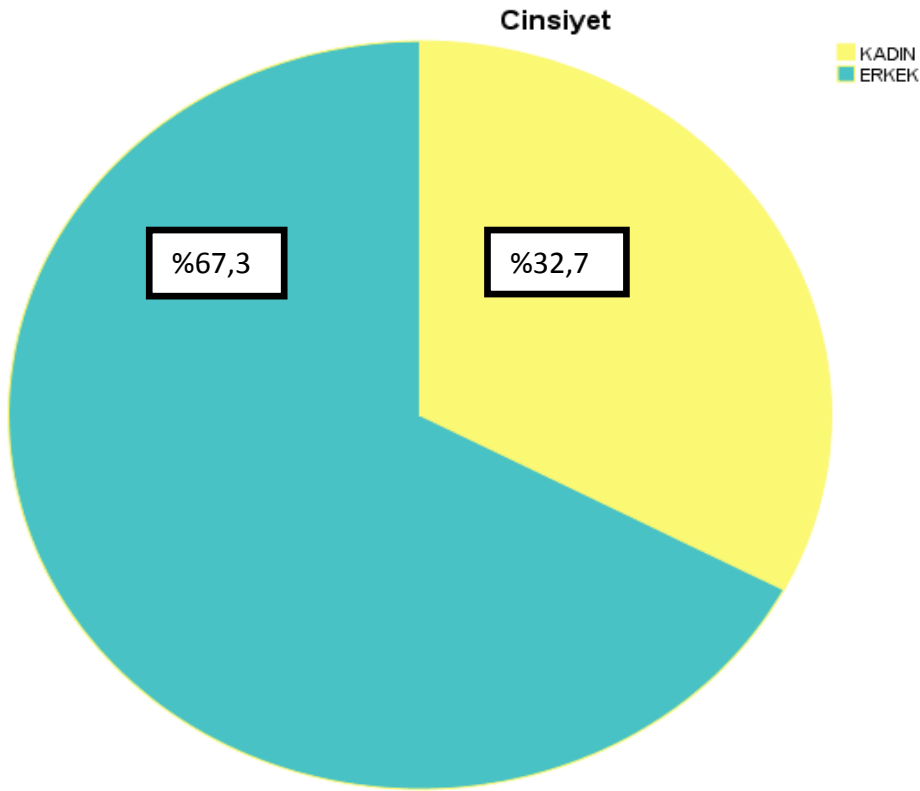
Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı ve sürekli değişkenler frekans ve yüzde şeklinde; sayısal değişkenler ise ortalama±ss şeklinde tablolar halinde sunuldu. İki bağımsız grup karşılaştırması için Student t-testi; çoklu grup karşılaştırmalarında ise ANOVA varyans analizi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amacıyla Monte Carlo düzeltilmeli Exact Ki-Kare analiz yöntemi tercih edildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi içinse Spearman's Rho korelasyon katsayıları ve ilgili p değerleri hesaplandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilmiş toplam 110 kişinin 36'sının (%32,7) kadın, 74'ünün (%67,3) erkek olduğu tespit edildi. OUAS'lı 60 hastanın 16'sı (%26,7) kadın, 44'ü (%73,3) erkek; kontrol grubunda ise 50 hastanın 20'si (%40) kadın, 30'u (%60) erkek bireylerden oluşmaktaydı (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların cinsiyet dağılımı

			Grup		Toplam
			Control	Hasta	
Cinsiyet	ERKEK	n (%)	30 (%60)	44 (%73,3)	74 (%67,3)
	KADIN	n (%)	20 (%40)	16 (%26,7)	36 (%32,7)
Toplam		n (%)	50 (%100)	60 (%100)	110 (%100)



Şekil 4. Cinsiyet oranları grafiği

OUAS ve kontrol grubu yaş ve BKİ açısından karşılaştırıldığında OUAS grubunda BKİ ($31,3 \pm 5,96$ e karşı $28,13 \pm 4,15 \text{ kg/m}^2$) istatistiksel olarak yüksek olduğu hesaplandı ($p=0.002$). OUAS grubunda ortalama yaş $48,7 \pm 11,51$, kontrol grubunda ise $45,88 \pm 14,07$ hesaplandı ve istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi ($p=0.252$). Çalışmamızda her iki grup arasında LDL değerleri sırasıyla $134,77 \pm 43,79 \text{ mg/dl}$ ve $128,14 \pm 64,67 \text{ mg/dl}$, HDL düzeyleri $41,25 \pm 8,44 \text{ mg/dl}$ ve $44,29 \pm 9,48 \text{ mg/dl}$, trigliserit düzeyleri $159,83 \pm 60,36 \text{ mg/dl}$ ve $155,47 \pm 88,72 \text{ mg/dl}$, total kolesterol düzeyleri $206,62 \pm 52,33 \text{ mg/dl}$ ve $206,62 \pm 52,33 \text{ mg/dl}$ olarak ölçüldü. Lipit profili açısından da gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (**Tablo 8**).

Çalışmaya dahil edilmiş hastalarımızda S100A12 düzeyleri kontrol grubuna göre ($778,53 \pm 726,74 \text{ ng/ml}$ 'ye karşı $543,69 \pm 591,85 \text{ ng/ml}$) anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p=0.01$). S100B düzeyleri de hastalarda kontrol grubuna göre ($697,5 \pm 667,46 \text{ pg/ml}$ 'ye karşı $451,59 \pm 540,49 \text{ pg/ml}$) anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.005$) (**Tablo 8, Şekil 5-6**).

OUAS şiddeti AHI değerlerine göre ;

Hafif: AHI değeri 5-14

Orta: AHI değeri 15-30

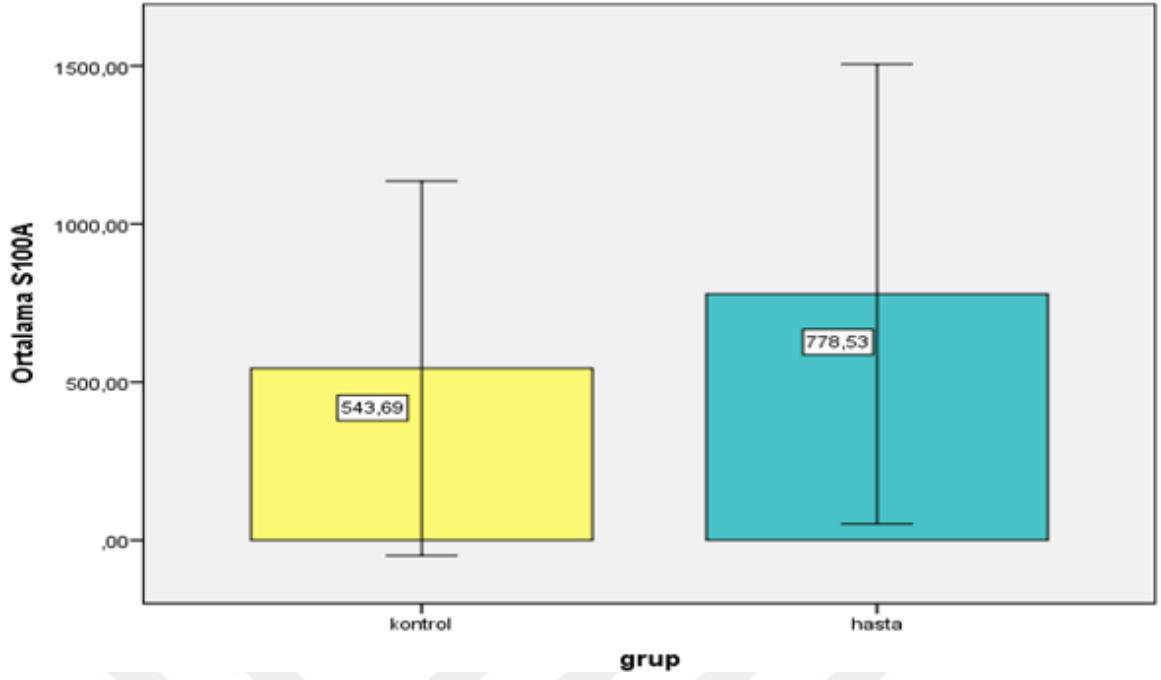
Ağır: AHI değeri >30 olarak üç gruba ayrıldı. AHI değeri <5 olanlar OUAS açısından negatif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hasta (OUAS) grubunda AHI değerleri ($37,02 \pm 28,32$) kontrol grubuna göre ($3,59 \pm 1,87$) anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.0001$). Hastalarda en düşük O₂ satürasyonu $80,85 \pm 8,02$, ortalama O₂ satürasyonu $90,2 \pm 12,35$, SO₂ <90 olan süre $23,06 \pm 29,63$ dakika; kontrol grubunda ise sırasıyla $88,04 \pm 3,52$ ve $93,47 \pm 1,86$ ve $3,4 \pm 11,72$ dakika olarak bulundu. Bu parametrelerde gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Tüm olguların hasta ve kontrol grubuna göre demografik özelliklerinin ve biyokimyasal parametrelerin ortalamaları

	hasta (n=60)		kontrol (n=50)		P
	ortalama ± std.sapma	medyan (min - maks)	ortalama ± std.sapma	Medyan (min - maks)	
Yaş (yıl)	48,7 ± 11,51	49 (26 - 70)	45,88 ± 14,07	46 (18 - 75)	0.252
VKİ (kg/m ²)	31,3 ± 5,96	30 (18,8 - 47)	28,13 ± 4,15	28 (22 - 38)	0.002*
LDL (mg/dl)	134,77 ± 43,79	126 (16 - 260)	128,14 ± 64,67	124 (43 - 478)	0.234
HDL (mg/dl)	41,25 ± 8,44	40,5 (21 - 65)	44,29 ± 9,48	43 (32 - 78)	0.158
Trigliserit (mg/dl)	159,83 ± 60,36	152,5(59- 346)	155,47 ± 88,72	130 (44 - 409)	0.205
Total kolesterol (mg/dl)	206,62 ± 52,33	200 (70 - 354)	192,53 ± 37,72	193 (111 - 289)	0.117
VLDL (mg/dl)	31,5 ± 11,98	30 (11 - 69)	29,4 ± 16,58	25,5 (8 - 78)	0.123
UYKU ETKİNLİĞİ	73,85 ± 13,97	76 (36 - 94)	76,24 ± 14,58	80 (30 - 93)	0.256
EN DÜŞÜK O2 SATÜRASYONU (%)	80,85 ± 8,02	82 (54 - 93)	88,04 ± 3,52	89 (79 - 95)	0.0001*
ORTALAMA O2 SATÜRASYONU (%)	90,2 ± 12,35	93 (0 - 97)	93,47 ± 1,86	94 (88 - 97)	0.003*
SO2<90 OLAN SÜRE	23,06 ± 29,63	5,5 (0 - 100)	3,4 ± 11,72	0 (0 - 74)	0.0001*
REM SÜRESİ (%)	10,23 ± 8,55	10 (0 - 32)	8,52 ± 6,82	12 (4 - 34)	0.002
NON REM 3 (%)	6,1 ± 8,41	3 (0 - 43)	6,84 ± 7,24	15 (5 - 27)	0.003
AHI	37,02 ± 28,32	24 (9 - 102)	3,59 ± 1,87	5 (0 - 5)	0.0001*
S100A12 (ng/ml)	778,53± 726,74	421(134-2445)	543,69± 591,85	314 (151 - 2330)	0.01*
S100B (pg/ml)	697,5 ± 667,46	358(53- 2289)	451,59± 540,49	241 (36 - 2095)	0.005*

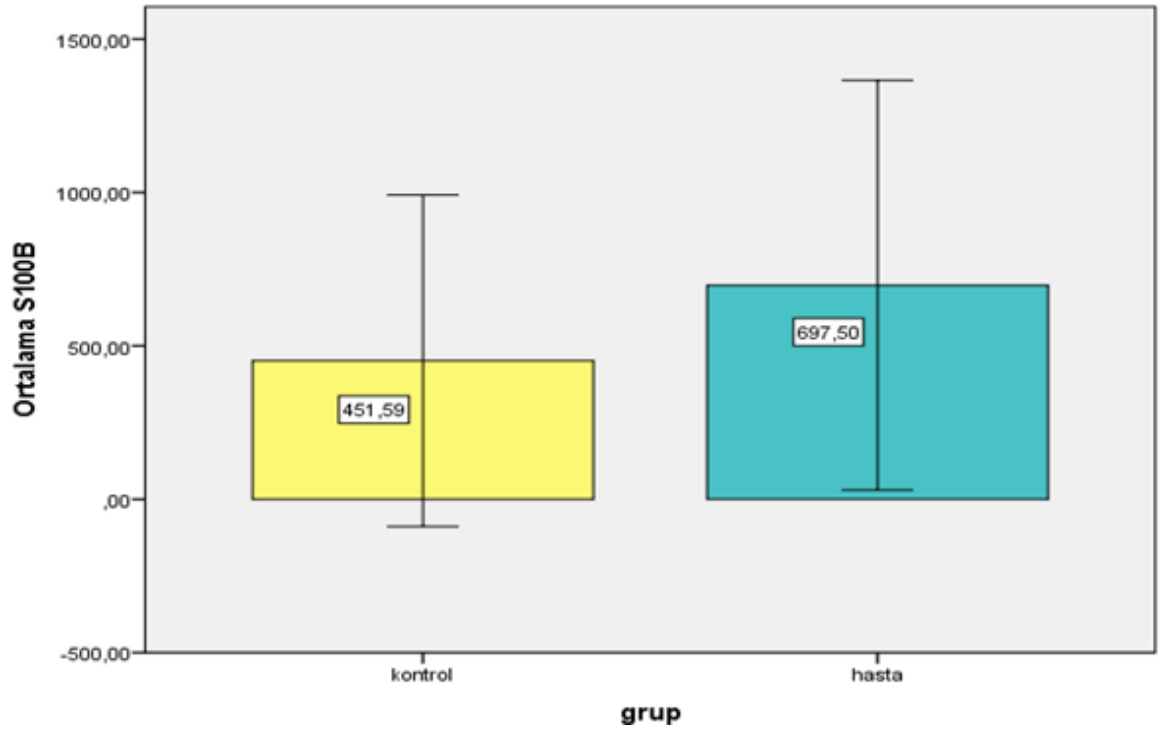
*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık

**AHI:apne hipopne indeksi, LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL:çok düşük yoğunluklu lipoprotein



Şekil 5. OUAS grubu ile kontrol grubu arasında S100A12 değerleri

(S100A12 düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmıştır)($p=0.01$)



Şekil 6. OUAS grubu ile kontrol grubu arasında S100B değerleri

(S100B düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmıştır)($p=0.005$)

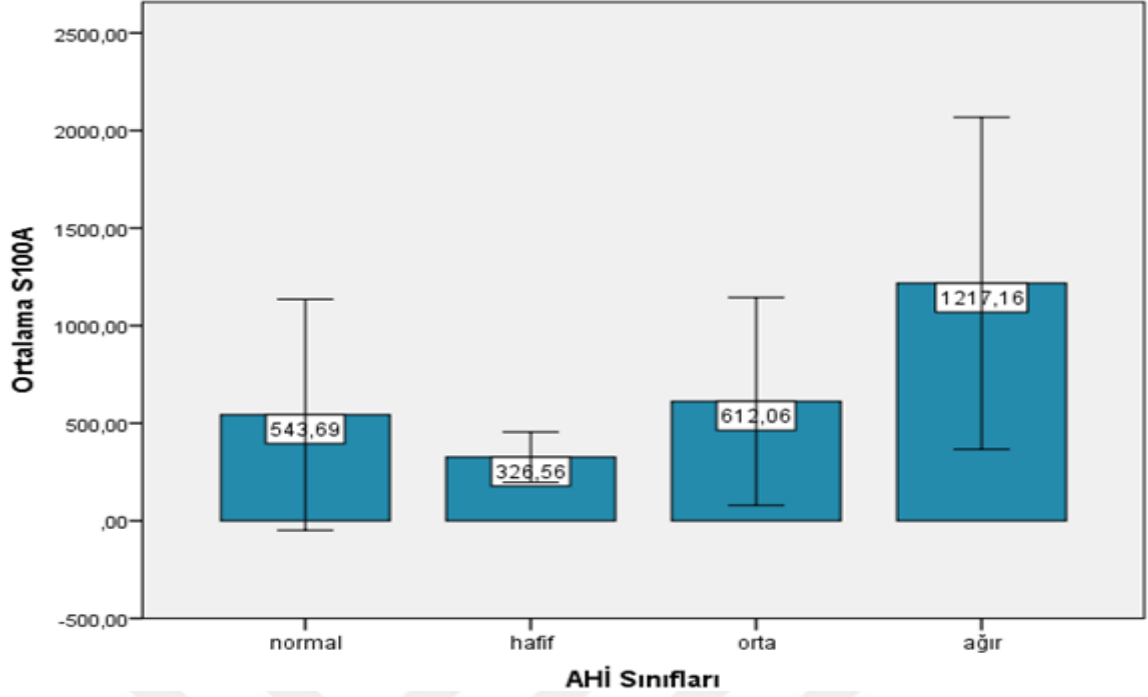
Çalışmamıza katılmış olan 110 hastada serum S100A12 düzeylerinin OUAS şiddeti üzerindeki etkisini değerlendirmek için olgular AHI'ye göre sınıflandırıldıklarında hafif OUAS olanların (n=18) S100A12 ortalamaları $326,56 \pm 128,89$ ng/ml, orta OUAS olanların (n=17) S100A12 ortalamaları $612,06 \pm 532,97$ ng/ml, ağır OUAS olanların (n=25) S100A12 ortalamaları $1217,16 \pm 850,88$ ng/ml olarak ölçüldü. Ağır OUAS'luların S100A12 değerleri kontrol grubuna ve hafif OUAS'lılara göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p=0.001$)(**Tablo 9, Şekil 7**).

Yine olgular AHI'ye göre sınıflandırıldıklarında hafif OUAS olanların (n=18) S100B ortalamaları $246,11 \pm 138,54$ pg/ml, orta OUAS olanların (n=17) S100B ortalamaları $633,88 \pm 556,24$ pg/ml, ağır OUAS olanların (n=25) S100B ortalamaları $1065,76 \pm 760,52$ pg/ml olarak ölçüldü. Ağır OUAS'luların S100B değerleri kontrol grubuna ve hafif OUAS'lılara göre anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p=0.001$)(**Tablo 9, Şekil 8**).

Tablo 9. Kontrol ve OUAS alt gruplarında S100A12 ve S100B değerleri

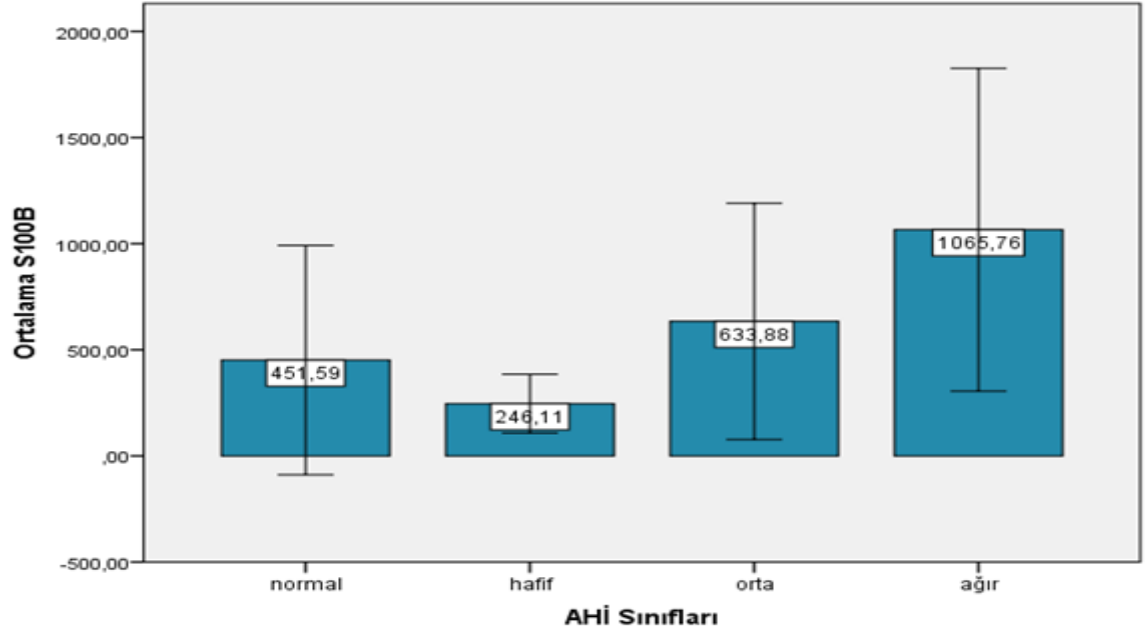
	AHI sınıfı	ortalama \pm std.sapma	medyan (min - maks)	p
S100A12 (ng/ml)	normal (n=50)	$543,69 \pm 591,85$	314 (151 - 2330)	0.0001*
	hafif (n=18)	$326,56 \pm 128,89$	294,5 (134 - 650)	
	orta (n=17)	$612,06 \pm 532,97$	419 (153 - 2223)	
	ağır (n=25)	$1217,16 \pm 850,88$	967 (264 - 2445)	
S100B (pg/ml)	normal (n=50)	$451,59 \pm 540,49$	241 (36 - 2095)	0.0001*
	hafif (n=18)	$246,11 \pm 138,54$	194 (53 - 574)	
	orta (n=17)	$633,88 \pm 556,24$	367 (169 - 1972)	
	ağır (n=25)	$1065,76 \pm 760,52$	1105 (124 - 2289)	

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık



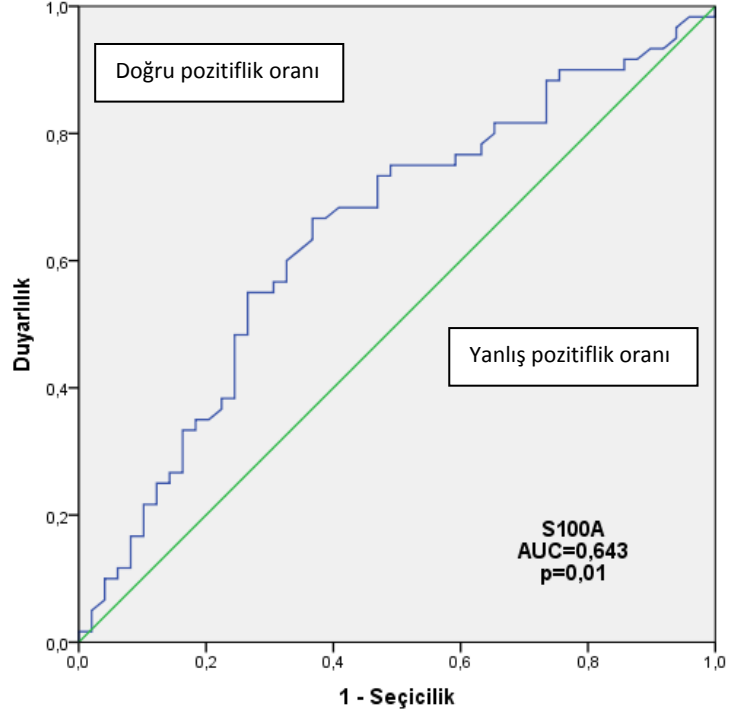
Şekil 7. S100A12 ve OUAS şiddeti arasındaki ilişkisi

(Kontrol grubu ve hafif OUAS'lı hastaların S100A12 değerleri ağır OUAS'lılara göre anlamlı şekilde düşük gözlenmektedir. Ayrıca hafif OUAS'luların S100A12 değerleri de orta OUAS hastalarına göre anlamlı şekilde düşüktür ($p < 0.05$). Normal-hafif grup ($p = 1.0$) ve hafif-orta grup ($p = 0.342$) arasında fark yoktu)



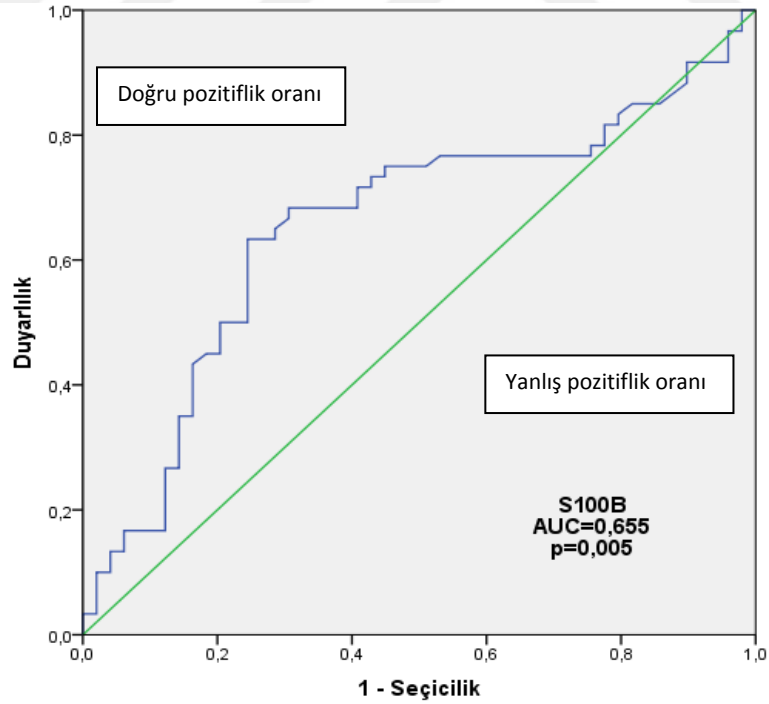
Şekil 8.S100B ve OUAS şiddeti arasındaki ilişkisi

(Kontrol grubu ve hafif OUAS'lı hastaların S100B değerleri ağır OUAS'lılara göre anlamlı şekilde düşük gözlenmektedir ($p < 0.05$). Ayrıca hafif OUAS'luların S100B değerleri de orta OUAS hastalarına göre anlamlı şekilde düşüktür ($p < 0.05$). Normal-hafif grup ($p = 1.0$) ve normal-orta grup ($p = 0.128$) arasında fark yoktu)



Şekil 9. S100A12 için ROC eğrisi

(S100A12'nin hasta bireyleri ayırıcılığı istatistiksel olarak anlamlıdır)



Şekil 10. S100B için ROC eğrisi

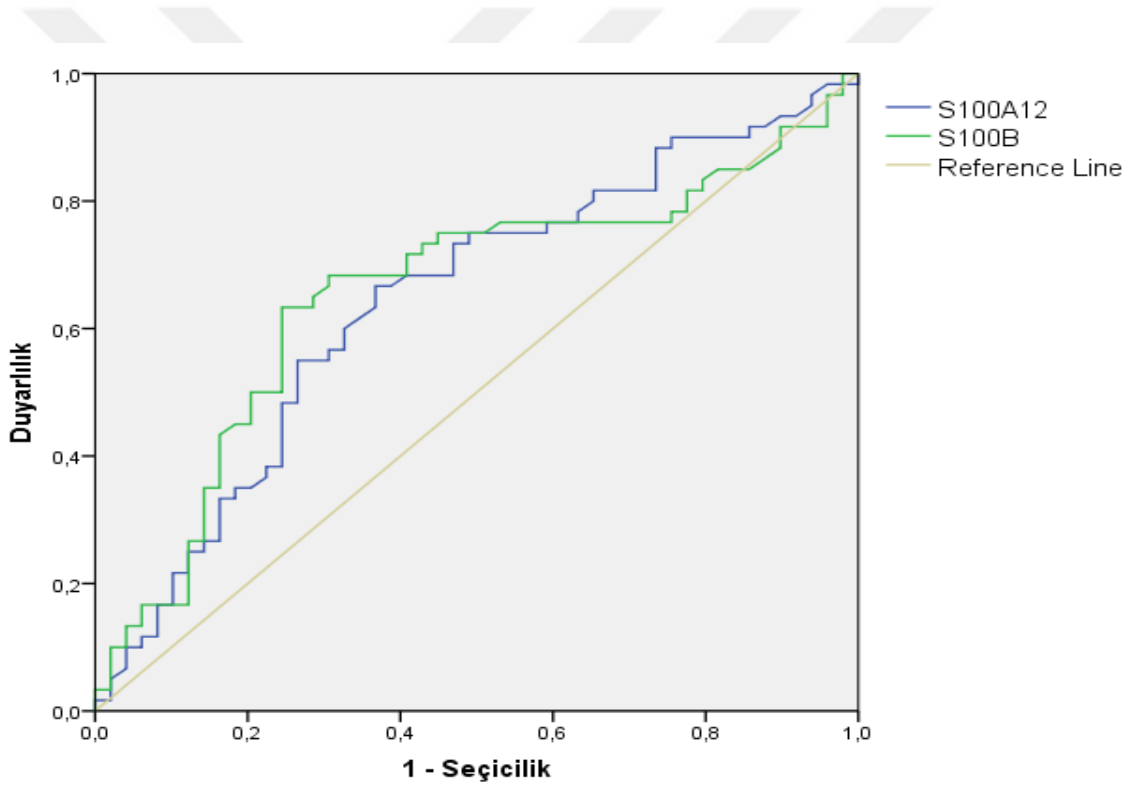
(S100B'nin hasta bireyleri ayırıcılığı istatistiksel olarak anlamlıdır)

Çalışmamızda S100A12 için kesim noktası 315ng/ml olarak alındığında duyarlılık %75,0 seçicilik %51 pozitif prediktif değer %65,2 negatif prediktif değer %62,5 doğruluk(accuracy) %64,2 olarak hesaplandı. S100B için ise kesim noktası 254 pg/ml olarak alındığında duyarlılık %75,0 seçicilik %55,1 pozitif prediktif değer %67,2 negatif prediktif değer %64,3 doğruluk(accuracy) %66,05 olarak hesaplandı (Tablo 10, Şekil 11).

Tablo 10.S100A12 ve S100B değerleri için duyarlılık ve seçicilik yüzdeleri

	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD	Doğruluk
S10012 (K.N: 315)	75,0%	51,0%	65,2%	62,5%	64,2%
S100B (K.N: 254)	75,0%	55,1%	67,2%	64,3%	66,05%

K.N: Kesim Noktası; PPD: Pozitif Prediktif Değer; NPD: Negatif Prediktif Değer



Şekil 11. S100A12 ve S100B için ROC eğrisi

S100A

S100B

Kesim noktası	Duyarlılık	Seçicilik	Kesim noktası	Duyarlılık	Seçicilik
258,0000	,900	,245	154,0000	,900	,102
263,5000	,883	,265	165,0000	,883	,102
265,0000	,867	,265	177,0000	,850	,184
267,5000	,850	,265	181,0000	,833	,204
273,5000	,833	,265	187,5000	,817	,224
287,0000	,817	,347	191,5000	,800	,224
289,0000	,800	,347	197,5000	,783	,245
290,5000	,783	,367	229,0000	,767	,469
296,5000	,767	,408	254,5000	,750	,551
315,0000	,750	,510	267,5000	,733	,571
322,0000	,733	,531	283,5000	,717	,592
325,0000	,700	,531	294,0000	,700	,592
330,5000	,683	,592	310,0000	,683	,694
341,0000	,667	,633	315,0000	,667	,694
346,0000	,650	,633	319,0000	,650	,714
351,5000	,633	,633	328,5000	,633	,755
360,5000	,617	,653	333,5000	,617	,755
368,5000	,600	,673	337,5000	,600	,755
375,5000	,583	,673	341,5000	,567	,755
392,5000	,567	,694	344,0000	,550	,755
417,5000	,550	,735	345,5000	,533	,755
418,5000	,533	,735	347,5000	,517	,755
421,0000	,500	,735	362,5000	,500	,796
428,0000	,483	,755	371,5000	,483	,796
438,5000	,467	,755	377,5000	,467	,796
452,0000	,450	,755	388,0000	,450	,796
462,5000	,433	,755	399,0000	,450	,816
471,0000	,417	,755	402,5000	,433	,837
478,5000	,400	,755	408,5000	,417	,837
487,5000	,383	,776	416,5000	,400	,837
490,0000	,367	,776	447,5000	,367	,837
521,5000	,350	,816	549,5000	,350	,857
610,5000	,333	,837	654,5000	,333	,857
674,0000	,317	,837	769,0000	,317	,857
707,0000	,300	,837	812,5000	,300	,857
731,5000	,283	,837	914,0000	,283	,857
922,5000	,267	,857	1075,5000	,267	,878
1035,5000	,250	,878	1120,0000	,250	,878
1109,0000	,233	,878	1161,5000	,217	,878
1332,5000	,217	,898	1193,5000	,200	,878
1614,5000	,200	,898	1251,0000	,183	,878
1770,5000	,183	,898	1825,0000	,167	,939
1955,0000	,167	,918	1891,5000	,150	,939

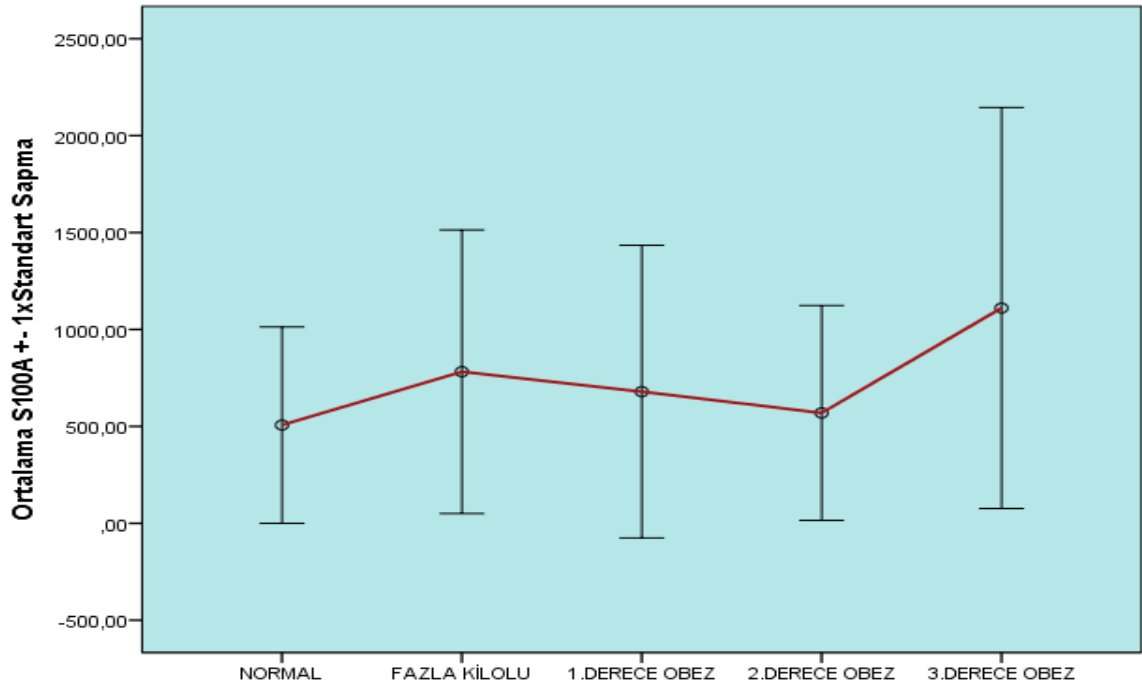
1980,0000	,150	,918	1940,0000	,133	,959
2032,0000	,133	,918	1949,0000	,117	,959
2171,0000	,117	,939	1968,5000	,100	,980
2193,0000	,100	,939	1971,0000	,083	,980
2217,5000	,100	,959	1979,0000	,067	,980
2238,0000	,083	,959	1988,5000	,050	,980
2255,0000	,067	,959	2146,5000	,033	1,000
2280,0000	,050	,980	2243,5000	,017	1,000
2304,0000	,033	,980			
2317,5000	,017	,980			
2387,5000	,017	1,000			



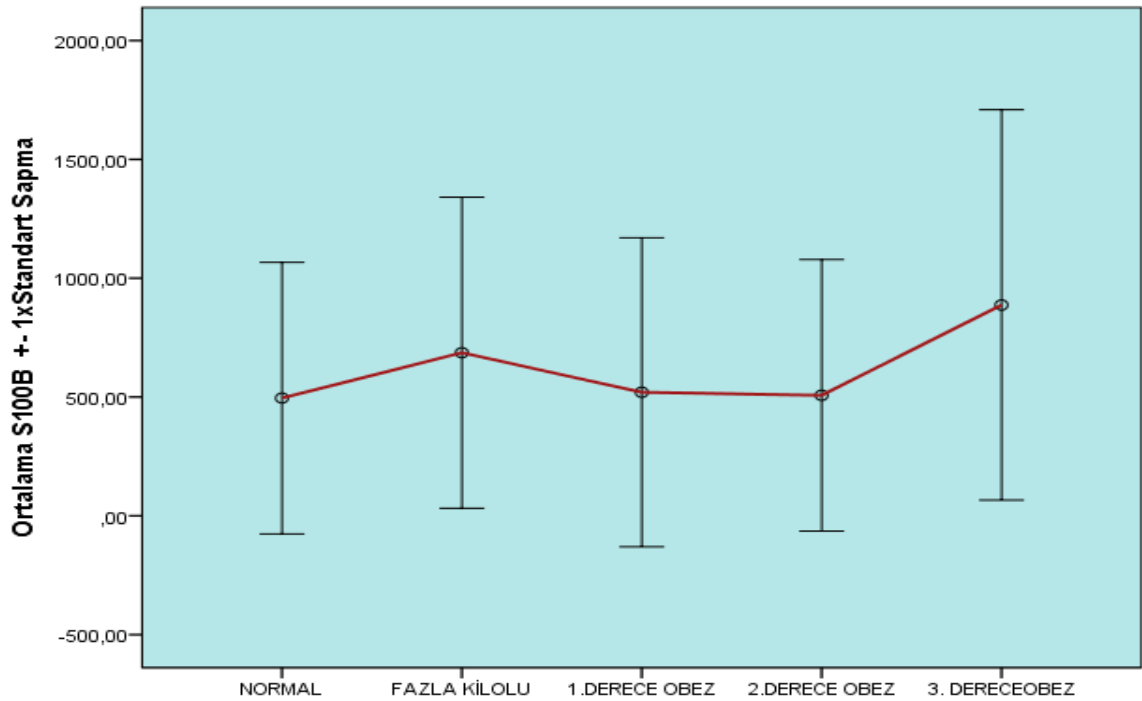
BKİ arttıkça AHI'nin artış gösterdiği bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi ($p=0.077$). Yukarıda bahsettiğimiz gibi S100A12 ve S100B'nin OUAS şiddeti ile aralarında anlamlı korelasyon mevcuttu ancak S100 proteinlerinin BKİ ile istatistiksel olarak ilişkisi tespit edilmedi ($p=0.51$ ve $p=0.233$) (**Tablo 10, Şekil 10-11**).

Tablo 11. BKİ'ye göre AHI, S100A12 ve S100B değerleri

	Normal (n=23)	Fazla kilolu (n=39)	1.derece obezite (n=19)	2.derece obezite (n=22)	3.derece obezite (n=5)	p
AHI	12,9 ± 18,6	20,9 ± 26,4	26,3 ± 31,9	24,5 ± 27,5	43,8 ± 32,5	0.077
S100A 12 ng/ml	506,7 ± 506,3	782,1 ± 731,4	679,1 ± 754,8	569,3 ± 554,1	1110,4 ± 1034,4	0.51
S100B pg/ml	495,4 ± 571,5	686,5 ± 654,4	519,7 ± 650,2	507,1 ± 571,1	887,2 ± 821,4	0.233



Şekil 12. S100A12 ile BKİ korelasyon grafiği



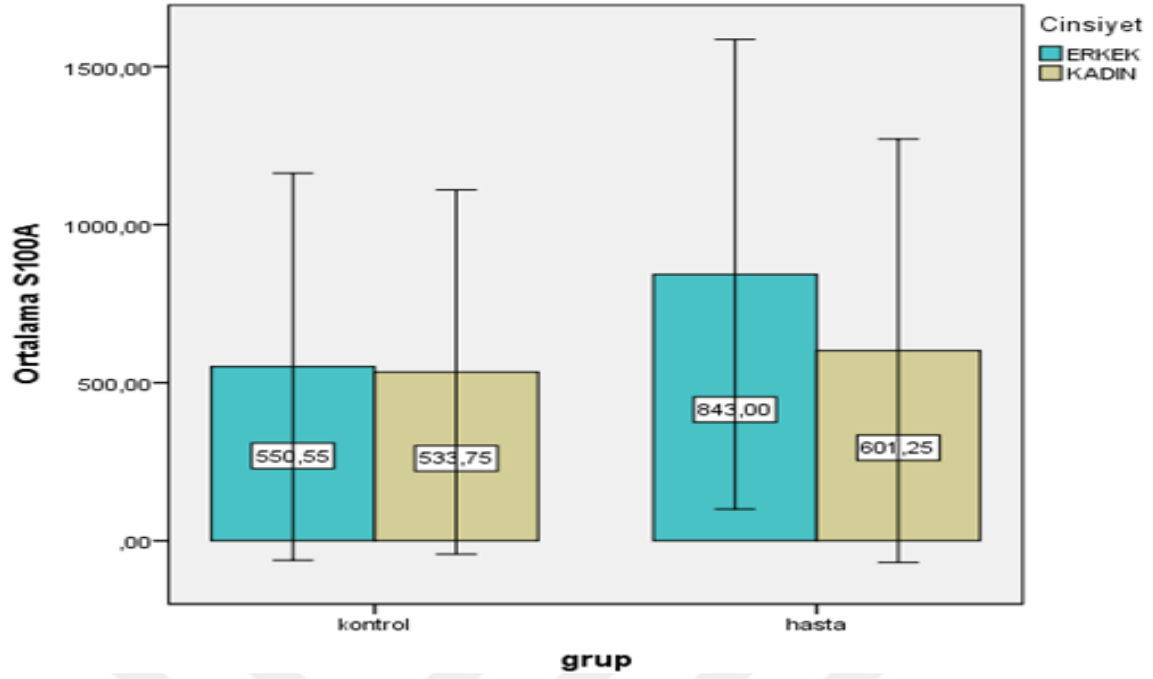
Şekil 13. S100B ile BKİ korelasyon grafiği

S100A12 düzeyleri kontrol grubu erkeklerde $550,55 \pm 612,32$ ng/ml, kadınlarda $533,75 \pm 576,39$ ng/ml bulundu. Hasta erkeklerde $843 \pm 743,11$ ng/ml, kadınlarda $601,25 \pm 669,85$ ng/ml bulundu. S100A12'nin hem kontrol hem de OUAS grubunda cinsiyet ile ilişkisi tespit edilmedi (sırasıyla, $p=0.784$; $p=0.082$) (Tablo 12, Şekil 12).

S100B düzeyleri ise kontrol grubu erkeklerde $455,21 \pm 560,24$ pg/ml, kadınlarda $446,35 \pm 524,81$ pg/ml bulundu. Hasta erkeklerde $777,73 \pm 701,76$ pg/ml, kadınlarda $476,88 \pm 519,38$ pg/ml bulundu. S100B düzeyleri de her iki grupta erkek ve kadınlar arasında istatistiki olarak anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,903$; $p=0,12$). Tüm olgular ayrıca değerlendirildi, fakat S100A12 ve S100B düzeyleri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,117$; $p=0,112$) (Tablo 12, Şekil 13).

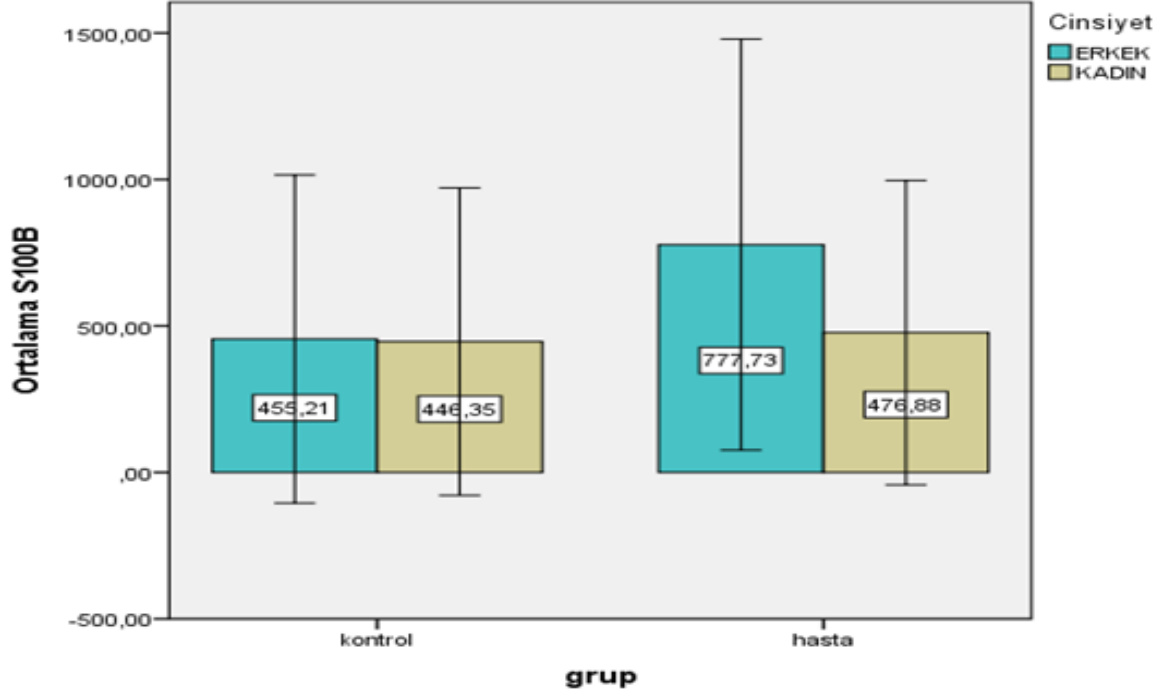
Tablo 12. Cinsiyet ile S100A12 ve S100B ilişkisi

			ortalama \pm std.sapma	medyan (min - maks)	p
Kontrol	S100A12 (ng/ml)	ERKEK (n=30)	$550,55 \pm 612,32$ ng/ml	314 (152 - 2257)	0,784
		KADIN (n=20)	$533,75 \pm 576,39$ ng/ml	321,5 (151 - 2330)	
	S100B (pg/ml)	ERKEK (n=30)	$455,21 \pm 560,24$ pg/ml	253 (36 - 2095)	0,903
		KADIN (n=20)	$446,35 \pm 524,81$ pg/ml	232,5 (143 - 1967)	
Hasta (OUAS)	S100A12 (ng/ml)	ERKEK (n=44)	$843 \pm 743,11$ ng/ml	426 (156 - 2445)	0,082
		KADIN (n=16)	$601,25 \pm 669,85$ ng/ml	314,5 (134 - 2253)	
	S100B (pg/ml)	ERKEK (n=44)	$777,73 \pm 701,76$ pg/ml	384 (76 - 2289)	0,12
		KADIN (n=16)	$476,88 \pm 519,38$ pg/ml	317,5 (53 - 1986)	
Tüm kişiler	S100A12 (ng/ml)	ERKEK (n=74)	$726,82 \pm 704,53$ ng/ml	380 (152 - 2445)	0,117
		KADIN (n=36)	$563,75 \pm 611,4$ ng/ml	321,5 (134 - 2330)	
	S100B (pg/ml)	ERKEK (n=74)	$649,6 \pm 664,4$ pg/ml	332 (36 - 2289)	0,112
		KADIN (n=36)	$459,92 \pm 515,13$ pg/ml	242 (53 - 1986)	



Şekil 14. S100A12 ile cinsiyet ilişkisi

(Hasta grubunda cinsiyet ile S100A12 arasında anlamlı ilişki saptanmadı)($p=0.082$)
(Kontrol grubunda cinsiyet ile S100A12 arasında anlamlı ilişki saptanmadı)($p=0.784$)



Şekil 15. S100B ile cinsiyet ilişkisi

(Hasta grubunda cinsiyet ile S100B arasında anlamlı ilişki saptanmadı)($p=0.12$)
(Kontrol grubunda cinsiyet ile S100B arasında anlamlı ilişki saptanmadı)($p=0.903$)

Çalışmaya dahil edilmiş hastalarımızda S10012 veya S100B proteinleri ile yaş arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$) (**Tablo 13, Şekil 14-15**).

Tablo 13. Yaş ile S100A12 ve S100B ilişkisi

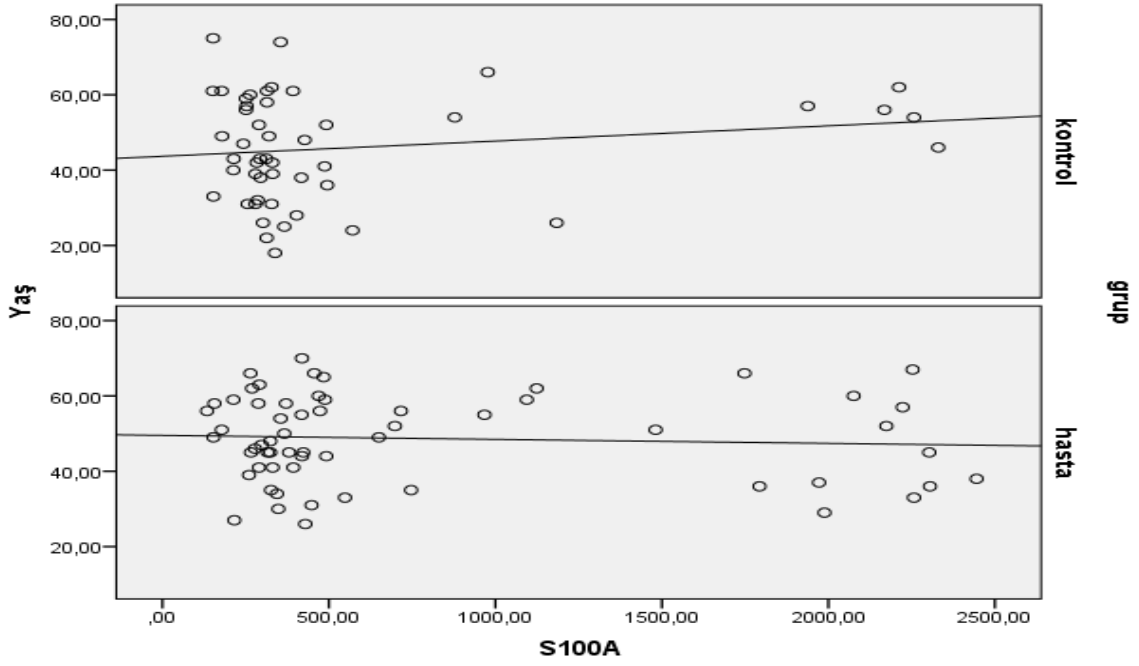
		HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU		
		S100A12(ng/ml)	S100B(pg/ml)	S100A12(ng/ml)	S100B(pg/ml)	
Yaş(yıl)	r	-0,040	0,064	r	-0,057	-0,112
	p	0,760	0,626	p	0,698	0,444

BKİ değerleri OUAS şiddetine göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştu. Hafif ve ağır OUAS'lıların BKİ değerleri (sırasıyla, $32,28 \pm 6,17$ ve $32,31 \pm 5,53$) kontrol grubuna göre ($28,13 \pm 4,15$) anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($p=0.002$).

En düşük O2 satürasyonu değerleri tüm OUAS alt gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü ($p=0.001$).

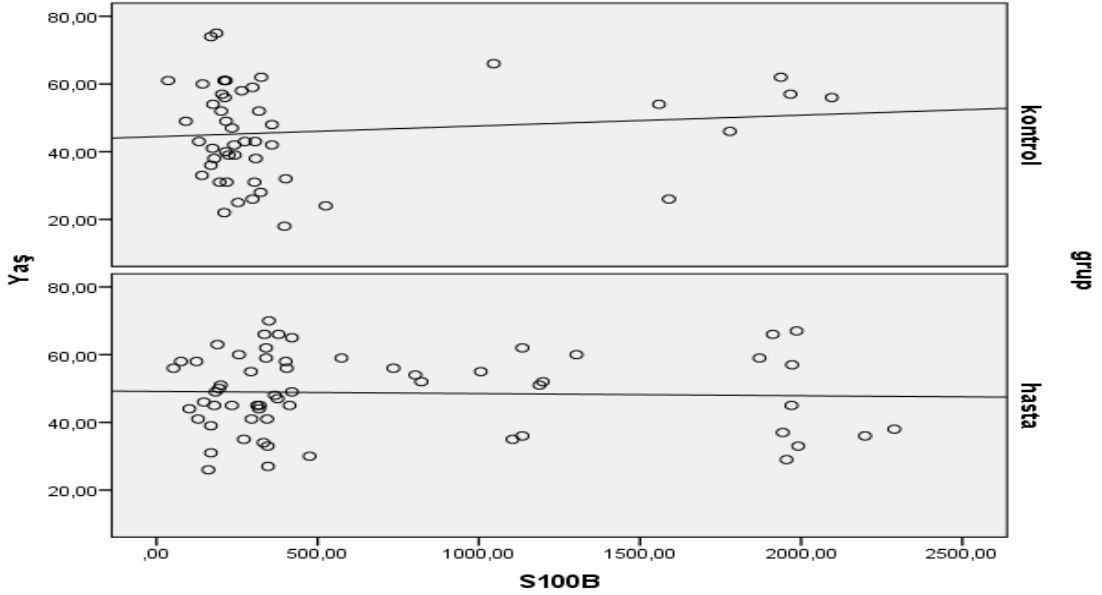
Ağır OUAS'lılarda ortalama O2 satürasyonu $\% 91,2 \pm 3,18$, kontrol grubunda ise $\% 93,47 \pm 1,86$ hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı şekilde fark tespit edildi ($p=0.008$).

Orta ve ağır OUAS'da SO₂<90 değerleri $\%16,08 \pm 26,02$ ve $\%32,8 \pm 30,52$ hesaplandı. Yine beklendiği üzere SO₂<90 kontrol grubuna göre ($3,4 \pm 11,72$) anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$) (**Tablo 14**).



Şekil 16. S100A ile yaş korelasyon grafiği

(Hasta grubunda yaş ile S100A12 arasında anlamlı ilişki saptanmadı)($p=0.76$)
(Kontrol grubunda yaş ile S100A12 arasında anlamlı ilişki saptanmadı)($p=0.698$)



Şekil 17. S100B ile yaş korelasyon grafiği

(Hasta grubunda yaş ile S100B arasında anlamlı ilişki saptanmadı)($p=0.626$)
(Kontrol grubunda yaş ile S100B arasında anlamlı ilişki saptanmadı)($p=0.444$)

BKİ değerleri OUAS Şiddetine göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştu. Hafif ve ağır OUAS'luların BKİ değerleri (sırasıyla, $32,28 \pm 6,17$ ve $32,31 \pm 5,53$) kontrol grubuna göre ($28,13 \pm 4,15$) anlamlı Şekilde yüksek tespit edildi ($p=0.002$).

En düşük O₂ satürasyonu değerleri tüm OUAS alt gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı Şekilde düşüktü ($p=0.001$).

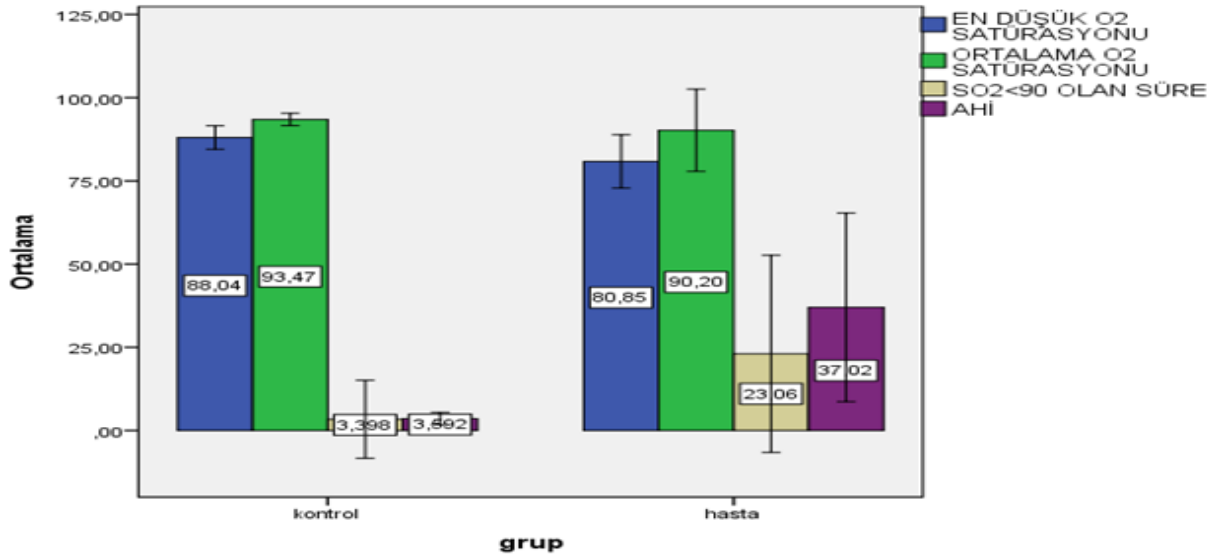
Ağır OUAS'lılarda ortalama O₂ satürasyonu % $91,2 \pm 3,18$, kontrol grubunda ise % $93,47 \pm 1,86$ hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı Şekilde düşüktü ($p=0.008$).

Orta ve ağır OUAS'da SO₂<90 değerleri % $16,08 \pm 26,02$ ve % $32,8 \pm 30,52$ hesaplandı. Yine beklendiği üzere SO₂<90 kontrol grubuna göre ($3,4 \pm 11,72$) anlamlı Şekilde yüksekti ($p=0,001$) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Her iki grupta AHİ ayırımına göre BKİ, en düşük O2 satürasyonu, ortalama O2 satürasyonu, SO2<90 olan süre ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırması

	AHI sınıfı	ortalama ± std.sapma	medyan (min - maks)	p
BKİ (kg/m²)	Normal	28,13 ± 4,15	28 (22 - 38)	0,002*
	Hafif	32,28 ± 6,17	30,5 (25 - 47)	
	Orta	28,61 ± 5,9	28,5 (18,8 - 39)	
	Ağır	32,31 ± 5,53	31 (23 - 44)	
En düşük O2 satürasyonu (%)	Normal	88,04 ± 3,52	89 (79 - 95)	0,0001*
	Hafif	83,72 ± 4,68	85 (70 - 89)	
	Orta	83,29 ± 5,29	85 (68 - 89)	
	Ağır	77,12 ± 9,96	79 (54 - 93)	
Ortalama O2 satürasyonu (%)	Normal	93,47 ± 1,86	94 (88 - 97)	0,008*
	Hafif	92,72 ± 2,74	93,5 (86 - 97)	
	Orta	86,06 ± 22,64	93 (0 - 95)	
	Ağır	91,2 ± 3,18	92 (85 - 96)	
SO2< 90 olan süre (%)	Normal	3,4 ± 11,72	0 (0 - 74)	0,0001*
	Hafif	16,13 ± 29,23	1,9 (0 - 99)	
	Orta	16,08 ± 26,02	3 (0 - 100)	
	Ağır	32,8 ± 30,52	28 (0 - 98)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık



Şekil 18. Her iki grupta AHİ ayırımına göre BKİ, en düşük O2 satürasyonu, ortalama O2 satürasyonu, SO2<90 olan süre ortalamaları

OUAS grubunda; AHI skorlarının S100A12 ve S100B değerleri ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandığı dikkati çekmektedir (S100A12: $p=0.0001$; $r=0.525$; S100B: $p=0.0001$; $r=0.531$).

Hasta grubunda; en düşük O2 satürasyon değerlerinin S100A12 ve S100B değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde zayıf düzeyde ilişkisi olduğu görüldü (S100A12: $p=0.019$; $r=-0.303$; S100B: $p=0.007$; $r=-0.345$).

Hasta grubunda; SO₂<90 olan süre değerlerinin S100A12 ve S100B değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde ilişkisi olduğu görüldü (S100A12: $p=0.032$; $r=0.277$; S100B: $p=0.01$; $r=0.33$) (Tablo 15).

Tablo 15. S100A12 ve S100B düzeylerinin her iki grupta AHI ve O2 ile ilişkisi

		HASTA GRUBU			KONTROL GRUBU	
		S100A	S100B		S100A	S100B
AHI	Rho	0,525*	0,531*	Rho	0,034	-0,098
	P	0,0001	0,0001	P	0,818	0,503
En düşük O2 satürasyonu (%)	Rho	-0,303*	-0,345*	Rho	0,042	0,080
	P	0,019	0,007	P	0,775	0,584
Ortalama O2 satürasyonu (%)	Rho	-0,043	-0,125	Rho	0,047	0,002
	P	0,745	0,340	P	0,751	0,991
SO₂<90 olan süre (%)	Rho	0,277*	0,330*	Rho	-0,203	-0,200
	P	0,032	0,010	P	0,162	0,168

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı korelasyon

Tablo 16. AHI korelasyonları tablosu

		HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU
Yaş (yıl)	r	0,099	0,223
	p	0,452	0,124
Boy (cm)	r	0,096	-0,171
	p	0,480	0,257
Kilo (kg)	r	0,072	-0,328*
	p	0,598	0,026
VKİ (kg/m ²)	r	0,067	0,012
	p	0,612	0,934
LDL (mg/dl)	r	-0,145	0,317*
	p	0,280	0,038
HDL (mg/dl)	r	-0,135	0,110
	p	0,304	0,451
Trigliserit (mg/dl)	r	0,063	0,033
	p	0,634	0,824
Total kolesterol (mg/dl)	r	-0,050	0,221
	p	0,703	0,126
VLDL (mg/dl)	r	0,061	0,033
	p	0,642	0,823
Uyku etkinliği (%)	r	0,051	-0,028
	p	0,701	0,848
En düşük O2 satürasyonu (%)	r	-0,471*	-0,153
	p	0,0001	0,294
Ortalama O2 satürasyonu (%)	r	-0,239	-0,175
	p	0,065	0,229
SO2<90 olan süre (%)	r	0,398*	0,322*
	p	0,002	0,024
REM süresi (%)	r	0,005	-0,012
	p	0,970	0,932
NON REM 3 (%)	r	-0,226	0,002
	p	0,083	0,988
S100A (ng/ml)	r	0,525*	0,034
	p	0,000	0,818
S100B (pg/ml)	r	0,531*	-0,098
	p	0,000	0,503

Hasta grubunda; AHI skorları en düşük O2 satürasyon düzeyi ile negatif yönde orta düzeyde ilişkili (p=0,0001; r=-0,471); SO2<90 olan süre değerleri ile pozitif yönde zayıf düzeyde ilişkili (p=0,002; r=0,398) olduğu görülmektedir (**Tablo 16**).

Kontrol grubunda ise AHI skorları; kilo ile negatif yönde zayıf düzeyde ($p=0,026$; $r=-0,328$); LDL ile pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,038$; $r=0,317$); $SO_2 < 90$ olan süre değerleri ile pozitif yönde zayıf düzeyde ilişkili ($p=0,024$; $r=0,322$) olduğu görülmektedir (**Tablo 16**).



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız ülkemizde erişkin yaş grubunda hem S100A12 hem de S100B düzeyleri ile OUAS şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Serum S100A12 düzeyleri ile OUAS arasındaki ilişkiyi inceleyen günümüz için en fazla katılımcının dahil edildiği çalışma Shi ve arkadaşları tarafından Çin’de yapılmıştır. 200 kişinin (126 OUAS’lı erkek ile 74 kişilik kontrol grubu) dahil edildiği bu çalışmada S100A12 düzeyi ile OUAS varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. OUAS olan grupta S100A12 düzeyleri 132,17 ng/ml, kontrol grubunda 78,40 ng/ml bulunmuştur ($p<0.01$). OUAS şiddeti arttıkça S100A12’nin (hafif grupta 106,04 ng/ml, orta OUAS’ta 133,51 ng/ml, ağır OUAS’ta 173,04 ng/ml) düzeylerinin de arttığı saptanmıştır. Ayrıca S100A12 düzeyleri AHI sonuçları ile de korele bulunmuştur ($r=0.324$, $p<0.001$) (Shi, 2014). Shi ve ark.’nın yaptıkları çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda S100A12 düzeyleri OUAS grubunda daha yüksek ve OUAS şiddeti ile istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi.

2006 yılında Braga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25-45 yaş arası 29 OUAS’lı kadın, 17 kişilik kontrol grubu ile S100B düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. S100B düzeyleri OUAS’da kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Braga, 2006). Türkiye’de yapılmış 43 OUAS (18 kadın, 25 erkek) ile 25 (8 kadın, 17 erkek) kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada serum S100B düzeyleri sırayla 133,77 pg/mL ve 16,1 pg/mL tespit edilmiştir. Hafif OUAS alt grubunda 135,6 pg/mL, orta OUAS’da 145,53 pg/mL, ağır OUAS’da 147,34 pg/mL hesaplanmıştır. Bu çalışmada her iki grup arasında S100B düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.005$) (Duru, 2012). Bizim çalışmamızda da S100B düzeyleri ve OUAS şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Zang ve arkadaşları OUAS’lı hastalarda 3 aylık CPAP tedavisi sonrası S100B düzeylerinin anlamlı derecede düştüğünü bildirmişlerdir (Zhang, 2015). Sonka ve arkadaşları S100B’nin gece-sabah düzeyleri arasında fark olup olmadığını değerlendirmişler. 60 hastanın S100B gece ortalaması 0.068 ± 0.030 microg/l, sabah ortalaması 0.059 ± 0.029 microg/l ölçülmüştür ($p=0.0004$). Hafif OUAS’da gece ortalaması 0.063 ± 0.023 microg/l, sabah ortalaması 0.042 ± 0.012 microg/l ($p=0.00051$); orta OUAS’da gece ortalaması 0.070 ± 0.017 microg/l, sabah ortalaması 0.055 ± 0.025 microg/l ($p=0.043$) ölçülmüştür. Ağır OUAS’da ise gece-sabah düzeyleri arasında anlamlı

fark saptanmadı (0.070 ± 0.036 microg/l ve 0.070 ± 0.031 microg/l). Gece-gündüz S100B düzeyleri arasındaki fark OUAS şiddeti ile negatif korele olarak bulundu (Sonka, 2007). Feng ve arkadaşlarının 100 OUAS'lıyı dahil ettikleri bir diğer çalışmada hem 7 günlük hem de 90 günlük CPAP tedavisi sonrası S100B düzeylerinde düşüş saptamışlardı ($p < 0.05$). 3 ay sonrası değerler 7. güne göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edilmişti ($p < 0.05$) (Feng, 2014). Bu çalışmalar bizim çalışmamızın ana temasına benzer şekilde, tedavisiz veya kontrol altında olmayan OUAS'ta S100B düzeylerinin yüksek seyrettiğini ve S100B' nin tedavi takibinde marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşın ülkemizde, Öztürk ve arkadaşlarının OUAS'lı 26 hasta (5 kadın, 21 erkek) ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi uygun 28 (8 kadın, 20 erkek) sağlıklı gönüllüyü aldıkları çalışmalarında S100B' nin hipoksiye bağlı beyin hasarını göstermedeki etkinliği değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında (OUAS'ta 149,4 ng/L, kontrol grubunda 139,1 ng/L) istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p = 0.630$). Bu çalışmada hasta sayısının az olmasının sonuçta etkili olduğu düşünülmüştür.

Shi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada S100A12 düzeylerinin $\geq 88,24$ ng/ml olmasının OSAS varlığını %83.33 duyarlılık ve %66.22 seçicilikte gösterdiğini bildirmişlerdir (Shi, 2014). Biz ise çalışmamızda S100A12 için kesim noktası 315 ng/ml olarak aldığımızda %75.0 duyarlılık, %51 seçicilik, %65.2 pozitif prediktif değer, %62.5 negatif prediktif değer, %64.2 doğruluk (accuracy) oranları olduğunu gördük. S100B için ise kesim noktası 254 pg/ml olarak aldığımızda %75.0 duyarlılık, %55.1 seçicilik, %67.2 pozitif prediktif değer, %64.3 negatif prediktif değer, %66.05 doğruluk (accuracy) oranları olduğunu hesapladık. Shi'nin çalışması ile benzer şekilde S100A12'nin OSAS'da zayıf-orta duyarlılıkta bir biyomarker olabileceği düşünüldü.

Biyomarkerlar ile OUAS arasındaki ilişkiyi araştıran toplamda 51 çalışmayı içeren metaanalizde birçok inflamatuvar parametrenin OUAS'da yükselebileceği ancak kesin sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu önerilmektedir (Nadeem, 2013).

Braga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en düşük O2 satürasyonu hasta grubunda 82 ± 8 , kontrol grubunda 89 ± 5 saptanmıştı ($p = 0.000$) (Braga, 2006). Duru ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da en düşük O2 satürasyonu sırasıyla hasta grubunda %69,3 (67-72), kontrol grubunda %92 (92-94); ortalama O2 satürasyonu sırasıyla %85 (67-89) ve %94 (92-96) bulundu; $SO_2 < 90$ (oksijen satürasyonunun %90' nın altında olduğu süre)

sırasıyla % 141,7 ve %0 olarak bulunmuştu ($p=0.000$) (Duru, 2012). Bizim çalışmamızda da her iki grup arasında beklendiği üzere en düşük O2 satürasyonu ve ortalama O2 satürasyonu değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon; $SO_2 < 90$ ile pozitif korelasyon tespit edildi.

Duru ve arkadaşları yaptıkları çalışmada S100B düzeyleri ile AHI, en düşük O2 satürasyonu, ortalama O2 satürasyonu ve $SO_2 < 90$ ilişkisine bakmışlar ancak istatistiki olarak anlamlı fark tespit edememişlerdi (sırasıyla $p=0.333$, $p=0.089$, $p=0.989$, $p=0.476$). Biz ise çalışmamızda OUAS grubunda AHI skorlarının, S100A12 ve S100B değerleri ile orta düzeyde pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. En düşük O2 satürasyon değerlerinin S100A12 ve S100B değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde zayıf düzeyde ilişkisi olduğunu; $SO_2 < 90$ olan süre değerlerinin S100A12 ve S100B değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf düzeyde ilişkisi olduğunu tespit ettik. İnflamasyon ile hipoksi/O2 satürasyonu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların (Ciftci, 2004; McNicholas, 2007; Constantinidis, 2008; Muraki, 2010; Kanbay, 2011) yanında inflamasyon ile hipoksi/O2 satürasyonu arasında ilişki saptamayan çalışmalar (Ryan, 2007) da mevcuttur.

OUAS'da kadın/erkek oranı her yaş grubu için 1/3 olarak belirtilmiştir (Young, 1993; Phillips, 1998). Shi ve arkadaşlarının çalışmalarına sadece erkek hastaları dahil etmiş olmaları bu çalışmanın eksik yönlerinden biridir (Shi, 2014). Çalışmamız literatürle uyumlu olarak (16 kadın: %26,7 ; 44 erkek: %73,3) bulunmuştur. Literatürde S100 proteinleri ile cinsiyet arasında ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda cinsiyetin S100A12 ve S100B düzeyleri ile ilişkisinde anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Tüm olgular ayrıca değerlendirildiğinde de S100A12 ve S100B düzeyleri ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Her ne kadar erkek cinsiyet OUAS için risk faktörü kabul edilse de çalışmamızda S100A12 ve S100B proteinlerinin cinsiyet faktöründen etkilenmediğini gözlemledik. Yine de çalışmamızdaki katılımcı oranının nispeten düşük olması, OUAS süre ve şiddetlerinin farklılığı gibi nedenler cinsiyet ile S100A12 ve S100B düzeyi ilişkisinin değerlendirilmesinde yanılgıya yol açabilir.

Obezite OUAS için önemli bir risk faktörüdür (Shelton, 1993; Mattei, 2004) ve $VKİ > 29$ olanlarda bu risk 8-12 kat artmıştır (Kwan, 1991). Shi'nin çalışmasında hasta ve kontrol grubu $BKİ$ sırasıyla $26.48 \pm 4,15 \text{ kg/m}^2$ ve $26.47 \pm 2.38 \text{ kg/m}^2$ hesaplanmıştı ($p=0.975$) (Shi, 2014). Buna karşın Duru ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada

OUAS grubunda BKİ 29.6 (24.4-46.1) kg/m², kontrol grubunda 27 (21.5-33.9) kg/m² hesaplanmışlardı (p>0.05) (Duru, 2012). Bizim çalışmamızda ise OUAS grubunda BKİ 31,3 ± 5,96 kg/m², kontrol grubunda 28.13 ± 4.15 kg/m² bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Her iki çalışmada hasta grubun BKİ ortalamalarının çalışmamıza göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu veriler ışığında, yalnızca obezitenin OUAS için risk faktörü olmadığı diğer risk faktörlerinin de akılda tutulması gerektiği söylenebilir.

Literatürle benzer şekilde (Veasey, 2010) çalışmamızda BKİ attıkça OUAS şiddetinin (AHİ düzeyleri) arttığı görüldü. Ancak istatistiksel olarak korelasyon tespit edilmedi. Hastaların BKİ'ne göre normal dağılım göstermemesinin (özellikle 3.derece obez sayısının azlığı) sonuçta etkili olduğu düşünüldü.

Literatürde S100 proteinleri ile BKİ arasında ilişkiyi değerlendiren klinik çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda S100A12 ve S100B düzeylerini tahmin etmek için kurulan lineer regresyon denklemlerinde BKİ anlamlı tahmin ettirici olarak bulunmadı.

Shi'nin yaptığı çalışmada kontrol grubunun yaş ortalaması 49,15 ± 14,25 hasta grubunda ise 48,67 ± 29,18 hesaplanmıştı (p=0.771) (Shi, 2014). Bizim çalışmamızda yaş ortalamaları kontrol grubunda 48,7 ± 11,51 , OUAS grubunda 45,88 ± 14,07 bulundu (p=0.252). Yapılan çalışmalarda (Ancoli-Israel, 1991; Partinen, 1998) bildirildiği gibi yaşın tek başına OUAS riskini artırıp artırmadığı tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Ülkemizde Duru ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaş ve S100B arasında istatistiki olarak ilişki saptamadılar (p=0.777). Bizim çalışmamızda da S100A12 ve S100B düzeylerini tahmin etmek için kurulan lineer regresyon denklemlerinde yaş anlamlı tahmin ettirici olarak bulunmadı.

S100A12 ve S100B'nin diğer inflamatuvar markerlar ile kıyaslanması:

1) **CRP-BKİ**: Yokoe ve ark. (Yokoe, 2003) Drager ve ark. (Drager, 2010) Guven ve ark. (Guven, 2012) OUAS'da yükselmiş CRP düzeylerinin BKİ bağımsız olduğunu bildirmişler de tersini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (Barcelo, 2004; Sharma, 2008). Yokoe ve ark. tarafından yapılan çalışmada IL-6 ve CRP serum seviyelerinin sadece OUAS şiddeti ile değil VKİ ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada OUAS'lı hastalarda obez kontrol grubu ile kıyaslandığında IL-6 ve CRP seviyelerinin yüksek olduğu ve CRP seviyesinin VKİ ve OUAS şiddeti ile ilişkili olduğu; IL-6 seviyesinin de VKİ ve nokturnal hipoksi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Yokoe, 2003). Buna karşın

Barcelo ve ark. obez OUAS'lılarda obez olmayan ve normal kilolu OUAS'lılara kıyasla CRP düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Barcelo, 2004).

CRP-Hipoksi: Japonyada 2010 yılında 3888 (2444 kadın, 1422 erkek) kişinin dahil edildiği çalışmada Muraki ve ark. OUAS'lılarda intermittan hipoksinin artmış CRP düzeyleri için bağımsız bir prediktör olduğunu bildirmiştir (Muraki, 2010).

2) **IL-6 –BKİ** : Çalışmalarda IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve BKİ ile arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştı (Vgontzas, 1997; Constantinidis, 2008) Ryan ve ark.nın yaptıkları çalışmada apneik olmayan obez erkeklerle obez apneik erkekleri karşılaştırılmış, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin farklı olmadığını fakat hem apneiklerde hem kontrol grubunda serum seviyelerinin VKİ ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ryan, 2007).

IL-6 –Hipoksi: OUAS'lı hastalarda IL-6 düzeyleri ile AHI arasında (Ciftci, 2004; Constantinidis, 2008; Muraki, 2010) önemli derecede korelasyon olduğu bildirilmiştir.

3) **TNF- α -BKİ**: OUAS'da inflamasyonun daha çok VKİ ile ilişkili olduğunu iddia eden literatürlerden biri 1997'de Vgontzas ve ark. tarafından yayınlanan kontrollü çalışmadır, burada TNF- α , IL-6 ve IL 1- β 'nin plazma konsantrasyonlarına değişik uyku bozuklukları olan ve OUAS olan hastalarda baktıklarında TNF- α , IL-6 apneik uyku hastalarında yüksek olduğu gösterildi. Bu çalışmada TNF- α ve IL-6 gündüz aşırı uykululukla IL-6 ise VKİ ile ilişkili olarak bulundu(Vgontzas, 1997)

TNF- α -Hipoksi: OUAS'lı hastalarda TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ve OUAS şiddeti ve nokturnal hipoksi ile korelasyon gösteriyordu (Vgontzas, 1997; Ciftci, 2004; Kanbay, 2011). McNicholas ve ark.nın yaptıkları çalışmada TNF- α seviyesi oksijen desatürasyon indeksinin güçlü bir belirleyicisi olarak tanımlanmakta ve inflamatuvar cevabı tetikleyen özelliğin intermitant hipoksi olabileceği vurgulanmaktadır (McNicholas, 2007).

4) **ICAM-Hipoksi**: TNF- α 'ya benzer şekilde ICAM-1 düzeyleri OUAS şiddeti ve nokturnal hipoksi ile korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda S100A12 ve S100B düzeyleri diğer inflamatuvar parametrelere benzer şekilde intermittan hipoksi ile ilişkiliydi ve AHI şiddetini gösteren birer prediktör idi. Yine S100A12 ve S100B'nin yaş, cinsiyet ve BKİ'den etkilenmemiş olması CRP, IL-6, TNF- α gibi parametrelere üstün yanları olarak düşünüldü.

Sonuç olarak S100A12 ve S100B ile OUAS arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki

tespit ettik. Çalışmamız önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, S100A12 ve S100B proteinlerinin OUAS varlığı ve şiddetini göstermede bağımız birer prediktör olabileceğini düşündürmektedir. S100A12 ve S100B proteinlerinin BKİ, yaş ve cinsiyet ile ilişkisiz olduğu görüldü. Biyobelirteçler hastalığın tanısı, şiddeti, prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de yarar sağlama potansiyeline sahiptir. Lakin biyomarkerların OUAS için güvenilir bir belirteç olarak tanımlanması büyük oranda hastalığın patofizyolojik süreçlerinin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır. Hastalığın yol açtığı intermittan hipoksinin inflamasyonu arttırdığı bu çalışmada görüldü. KVS hastalıkları için önemli bir risk faktörü olan inflamasyonun, OUAS’da sadece lokal değil sistemik kaynaklı da olabileceği ortaya konuldu. AHI ile olan yakın ilişkisinden dolayı S100A12 ve S100B biyobelirteçlerinin tarama amacıyla kullanılabilmesi düşünüldü.



6.KAYNAKLAR

- AASM. American Academy of Sleep Medicine. International classification of Sleep Disorders, 3nded. American Academy of Sleep Medicine. 2014.
- Aderka, D. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1999;7: 231-240.
- Alwani, A. and I. Rubinstein. The nose and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 1998;4: 361-362.
- Ancoli-Israel, S., D. F. Kripke, et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep.* 1991;14: 486-495.
- Arnardottir, E. S., G. Maislin, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep.* 2012;35: 921-932.
- Aydın, H. and L. Sütcügil. Uykuda Bilişsel işlevler. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri, Uyku ve Bozuklukları Özel Sayısı.* 2001;2: 75-78.
- Barcelo, A., F. Barbe, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Medicine.* 2004;117: 118-121.
- Bixler, E. O., A. N. Vgontzas, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163: 608-613.
- Braga, C. W., D. Martinez, et al. S100B and NSE serum levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006;7: 431-435.
- Brockhaus, M., H. J. Schoenfeld, et al. Identification of 2 Types of Tumor-Necrosis-Factor Receptors on Human Cell-Lines by Monoclonal-Antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1990;87: 3127-3131.
- Brozzi, F., C. Arcuri, et al. S100B Protein Regulates Astrocyte Shape and Migration via Interaction with Src Kinase: IMPLICATIONS FOR ASTROCYTE DEVELOPMENT, ACTIVATION, AND TUMOR GROWTH. *J Biol Chem.* 2009;284: 8797-8811.
- Calabro, P., J. T. Willerson, et al. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108: 1930-1932.
- Carpagnano, G. E., A. Spanevello, et al. Systemic and airway inflammation in sleep apnea and obesity: the role of ICAM-1 and IL-8. *Transl Res.* 2010;155: 35-43.
- Castell, J. V., M. J. Gomez-Lechon, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology.* 1990;12: 1179-1186.
- Chan, A. S., R. W. Lee, et al. Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5: 179-184.
- Chervin, R. D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118: 372-379.
- Chokroverty, S., Ed. (1999). *Sleep disturbances in other medical disorders. Sleep disorders medicine.* Boston, Butterworth-Heinemann.
- Ciccone, M. M., P. Scicchitano, et al. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Molecules.* 2014;19: 1651-1662.
- Ciftci, T. U., O. Kocurk, et al. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine.* 2004;28: 87-91.
- Constantinidis, J., S. Erelidis, et al. Cytokine changes after surgical treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265: 1275-1279.
- Çiftçi, B. Genel prensipler, temel teknikler, kayıt protokolleri. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkez Kurslar 2005*;Ankara.
- Çuhadaroğlu, Ç., Ed. (2002). *Uyku apne-hipopne sendromu. Akciğer hastalıkları.* İstanbul, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Ders kitapları.
- Danesh, J., P. Whincup, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *British Medical Journal.* 2000;321: 199-204.
- Dempsey, J. A., S. C. Veasey, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90: 47-112.
- Devaraj, S., D. Y. Xu, et al. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2003;107: 398-404.
- Donato, R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33: 637-668.
- Donato, R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 2003;60: 540-551.
- Donato, R., B. Cannon, et al. Functions of s100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13: 24-57.
- Donato, R., B. R. Cannon, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13: 24-57.

- Donato, R., G. Sorci, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793: 1008-1022.
- Drager, L. F., H. F. Lopes, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010;5: e12065.
- Duru, S., I. Hikmet Firat, et al. Serum S100B protein: a useful marker in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurol Neurochir Pol*. 2012;46: 450-455.
- Ehlermann, P., A. Remppis, et al. Right ventricular upregulation of the Ca(2+) binding protein S100A1 in chronic pulmonary hypertension. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1500: 249-255.
- Feng, X., X. Kang, et al. [Serum S100 protein and NSE levels and significance of changes after treatment in patients with severe OSAHS]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014;28: 1665-1669.
- Feng, X. W., P. Li, et al. Elevated levels of serum chemerin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Biomarkers*. 2012;17: 248-253.
- Flemons, W. W. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2002;347: 498-504.
- Foell, D., H. Wittkowski, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50: 1286-1295.
- Freedman, N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31: 187-201.
- Garbuglia, M., M. Verzini, et al. S100A1 and S100B interactions with annexins. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1498: 192-206.
- Gentil, B. J., C. Delphin, et al. The giant protein AHNAK is a specific target for the calcium- and zinc-binding S100B protein: potential implications for Ca²⁺ homeostasis regulation by S100B. *J Biol Chem*. 2001;276: 23253-23261.
- Glass, C. K. and J. L. Witztum. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001;104: 503-516.
- Goyette, J., W. X. Yan, et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture. *J Immunol*. 2009;183: 593-603.
- Gozal, D., A. J. Lipton, et al. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2002;25: 59-65.
- Guilleminault, C., C. Kirisoglu, et al. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27: 1507-1511.
- Guven, S. F., M. H. Turkkani, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16: 217-221.
- Guven, S. F., M. H. Turkkani, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*. 2012;16: 217-221.
- Han, K. H., K. H. Hong, et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation*. 2004;109: 2566-2571.
- Harris, T. B., L. Ferrucci, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *American Journal of Medicine*. 1999;106: 506-512.
- Hartmann, G., M. Tschop, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine*. 2000;12: 246-252.
- Hatakeyama, T., M. Okada, et al. Identification of intracellular target proteins of the calcium-signaling protein S100A12. *Eur J Biochem*. 2004;271: 3765-3775.
- Hitomi, J., T. Kimura, et al. Novel S100 proteins in human esophageal epithelial cells: CAAF1 expression is associated with cell growth arrest. *Arch Histol Cytol*. 1998;61: 163-178.
- Hofmann Bowman, M., J. Wilk, et al. S100A12 mediates aortic wall remodeling and aortic aneurysm. *Circ Res*. 2010;106: 145-154.
- Hofmann Bowman, M. A., J. Gawdzik, et al. S100A12 in vascular smooth muscle accelerates vascular calcification in apolipoprotein E-null mice by activating an osteogenic gene regulatory program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31: 337-344.
- Hofmann Bowman, M. A., A. Heydemann, et al. Transgenic expression of human S100A12 induces structural airway abnormalities and limited lung inflammation in a mouse model of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2011;41: 878-889.
- İtil, O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar*. 2002;Ankara.
- Jialal, I., S. Devaraj, et al. C-reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004;44: 6-11.
- Kanbay, A., E. Kaya, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2011;105: 637-642.
- Karasulu, A. Obstrüktif uyku apne sendromunda pozitif havayolu basıncı tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dergisi Akciğer Özel Sayısı*. 2008;1: 90-101.

- Kayhan, S. and Y. Bülbül. Inflammation and Metabolic Complications in Obstructive Sleep Apnea. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2014;2: 170-177.
- Kiewitz, R., C. Acklin, et al. S100A1, a new marker for acute myocardial ischemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;274: 865-871.
- Kimoff, R. J., Q. Hamid, et al. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;38: 89-97.
- Köktürk, O. "Habitüel horlaması olan olgularda obstruktif uyku apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1997;45: 7-11.
- Köktürk, O. Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks.* 1998;46: 288-300.
- Köktürk, O. Obstruktif Uyku Apne Sendromu klinik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1999;47: 117-126.
- Köktürk, O. Uykunun izlenmesi (2) Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi.* 1999;47: 499-511.
- Köktürk, O. Obstruktif uyku apne sendromu yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2000;48: 79-86.
- Köktürk, O. Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, İzmir.* 2007.
- Köktürk, O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstruktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve klinik bulgular). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics.* 2008;1: 40-45.
- Kwan, S., J. Fleetham, et al. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143: 380.
- Lindahl, B., H. Toss, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *New England Journal of Medicine.* 2000;343: 1139-1147.
- Lindmark, E., E. Diderholm, et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286: 2107-2113.
- Liu, Y., D. C. Buck, et al. Novel interaction of the dopamine D2 receptor and the Ca²⁺ binding protein S100B: role in D2 receptor function. *Mol Pharmacol.* 2008;74: 371-378.
- Marchi, N., P. Mazzone, et al. ProApolipoprotein A1: a serum marker of brain metastases in lung cancer patients. *Cancer.* 2008;112: 1313-1324.
- Marenholz, I., C. W. Heizmann, et al. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;322: 1111-1122.
- Markowitz, J., A. D. Mackerell, Jr., et al. Design of Inhibitors for S100B. *Curr Top Med Chem.* 2005;5: 1093-1108.
- Mattei, A., G. Tabbia, et al. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med.* 2004;95: 213-231.
- McIlroy, M., D. McCartan, et al. Interaction of developmental transcription factor HOXC11 with steroid receptor coactivator SRC-1 mediates resistance to endocrine therapy in breast cancer [corrected]. *Cancer Res.* 2010;70: 1585-1594.
- McNicholas, W. T. and M. R. Bonsignore. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007;29: 156-178.
- Meier-Ewert, H., P. Ridker, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001;47: 426-430.
- Minoguchi, K., T. Tazaki, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2004;126: 1473-1479.
- Mocellin, S., G. Zavagno, et al. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;123: 2370-2376.
- Moore, B. W. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;19: 739-744.
- Moroz, O. V., E. V. Blagova, et al. The crystal structures of human S100A12 in apo form and in complex with zinc: new insights into S100A12 oligomerisation. *J Mol Biol.* 2009;391: 536-551.
- Muraki, I., T. Tanigawa, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: a cross-sectional survey. *Thorax.* 2010;65: 523-527.
- Myers, K. A., M. Mrkobrada, et al. Does This Patient Have Obstructive Sleep Apnea? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *Jama-Journal of the American Medical Association.* 2013;310: 731-741.
- Nadeem, R., J. Molnar, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9: 1003-1012.
- Orem, J. Excitatory drive to the respiratory system in REM sleep. *Sleep.* 1996;19: S154-156.
- Partinen, M. and T. McNicholas. Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Monograph.* 1998;10: 63-74.

- Paulsen, F. P., P. Steven, et al. Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166: 501-509.
- Peker, Y., J. Hedner, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166: 159-165.
- Peppard, P. E., T. Young, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177: 1006-1014.
- Peppard, P. E., T. Young, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284: 3015-3021.
- Phillips, B. A., M. I. Anstead, et al. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. *Clin Chest Med.* 1998;19: 203-212.
- Ponath, G., C. Schettler, et al. Autocrine S100B effects on astrocytes are mediated via RAGE. *J Neuroimmunol.* 2007;184: 214-222.
- Punjabi, N. M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5: 136-143.
- Quintana-Gallego, E., C. Carmona-Bernal, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004;98: 984-989.
- Randerath, W. J., J. Verbraecken, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;37: 1000-1028.
- Raponi, E., F. Agenes, et al. S100B expression defines a state in which GFAP-expressing cells lose their neural stem cell potential and acquire a more mature developmental stage. *Glia.* 2007;55: 165-177.
- Remppis, A., T. Greten, et al. Altered expression of the Ca(2+)-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1313: 253-257.
- Ridker, P. M. High-sensitivity C-reactive protein - Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001;103: 1813-1818.
- Ridker, P. M., N. Rifai, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101: 2149-2153.
- Ridker, P. M., N. Rifai, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 1999;100: 230-235.
- Rothermundt, M., J. N. Ahn, et al. S100B in schizophrenia: an update. *Gen Physiol Biophys.* 2009;28 Spec No Focus: F76-81.
- Rubinstein, I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1995;105: 175-177.
- Ryan, S., G. M. Nolan, et al. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax.* 2007;62: 509-514.
- Ryan, S., C. T. Taylor, et al. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174: 824-830.
- Sahoo, N., J. Troger, et al. Current inhibition of human EAG1 potassium channels by the Ca²⁺ binding protein S100B. *FEBS Lett.* 2010;584: 3896-3900.
- Scaccianoce, S., P. Del Bianco, et al. Relationship between stress and circulating levels of S100B protein. *Brain Res.* 2004;1004: 208-211.
- Schulz, R., C. Hummel, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165: 67-70.
- Schwab, R. and A. Goldberg. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* New York: McGraw - Hill Book Company. 1998: 1617-1637.
- Scrima, L., M. Broudy, et al. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep.* 1982;5: 318-328.
- Semov, A., M. J. Moreno, et al. Metastasis-associated protein S100A4 induces angiogenesis through interaction with Annexin II and accelerated plasmin formation. *J Biol Chem.* 2005;280: 20833-20841.
- Sharma, S. K., H. K. Mishra, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med.* 2008;9: 149-156.
- Shelton, K. E., H. Woodson, et al. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148: 462-466.
- Shi, Y. K., J. X. Chen, et al. Serum S100A12 levels are associated with the presence and severity of obstructive sleep apnea syndrome in male patients. *Sleep Breath.* 2014;18: 269-274.
- Sjostrom, C., E. Lindberg, et al. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax.* 2002;57: 602-607.
- Sonka, K., J. Kelemen, et al. Evening and morning plasma levels of protein S100B in patients with obstructive sleep apnea. *Neuroendocrinol Lett.* 2007;28: 575-579.

- Strohl, K. P. Overview of obstructive sleep apnea in adults. In: N Collop (ed), 2016; Updated June 2016 <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults>.
- Tangel, D. J., W. S. Mezzanotte, et al. Influences of NREM sleep on the activity of tonic vs. inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol* (1985). 1992;73: 1058-1066.
- TTD. Türk Toraks Derneği obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşma raporu. In: Oğuz Kılınc, Hasan Bayram 2012: 8-12, Ankara.
- Ursavas, A. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2014;2: 139-151.
- Veasey, S. Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 2010;131: 236-244.
- Vgontzas, A. N., D. A. Papanicolaou, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85: 1151-1158.
- Vgontzas, A. N., D. A. Papanicolaou, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82: 1313-1316.
- Vos, P. E., M. van Gils, et al. Increased GFAP and S100beta but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity. *Eur J Neurol*. 2006;13: 632-638.
- Wang, X. and G. H. Xing. Serum YKL-40 concentrations are elevated and correlated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74: 74-78.
- White, D. P., R. M. Lombard, et al. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58: 365-371.
- WHO. World Health Organization. Obesity and overweight, Factsheets N311, 2012; Updated May 2012 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
- Xiong, Z., D. O'Hanlon, et al. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Exp Cell Res*. 2000;257: 281-289.
- Yan, W. X., C. Armishaw, et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *J Biol Chem*. 2008;283: 13035-13043.
- Yang, Z., T. Tao, et al. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12. *J Leukoc Biol*. 2001;69: 986-994.
- Yang, Z., W. X. Yan, et al. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119: 106-114.
- Yokoe, T., K. Minoguchi, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107: 1129-1134.
- Young, T., M. Palta, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993;328: 1230-1235.
- Young, T., J. Skatrud, et al. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291: 2013-2016.
- Yudkin, J. S., M. Kumari, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148: 209-214.
- Zhang, P., X. Han, et al. [Effect of continuous positive airway pressure ventilation on serum levels of s100beta protein and neuron-specific enolase in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015;29: 509-512.