



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK FAKTÖR GEN
POLİMORFİZMİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE
SENDROMU ve OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet YÜKSEKKAYA

KAYSERİ – 2015



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK FAKTÖR GEN
POLİMORFİZMİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE
SENDROMU ve OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet YÜKSEKKAYA

Danışman
Doç. Dr. Nuri TUTAR

**Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2014-5230 proje kodu ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2015

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim boyunca gerek tıbbi gerek insani açıdan bana örnek olan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nuri TUTAR'a sabrı ve içtenliği için teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürecim boyunca bugünlere gelmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İnci GÜLMEZ olmak üzere, Prof. Dr. Fatma Sema OYMAK, Doç. Dr. Hakan BÜYÜKOĞLAN ve Doç. Dr. İnsu YILMAZ'a, İç Hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD ve Radyoloji ABD öğretim üyelerine teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin istatistik değerlendirmelerinde emeği geçen Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Ayrıca uyku laboratuvarı teknisyeni Bayram ÇAKMAK ve kanların alınmasında yardımlarından dolayı başta sorumlu hemşiremiz Özlem TAKÇI olmak üzere bütün hemşire arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve tanıştığımız günden bu yana her zaman yanımda olan ve hayatıma neşe katan sevgili eşim Cahide YÜKSEKKAYA'ya içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS).....	5
2.1.1. Normal Uyku.....	5
2.1.2. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)	6
2.1.3. Tanımlar	8
2.1.4. Tarihçe.....	11
2.1.5. Epidemiyoloji.....	12
2.1.6. Tanı Kriterleri.....	13
2.1.7. OSAS'ın Klinik Özellikleri.....	14
2.1.7.1. Horlama.....	14
2.1.7.2. Gündüz Aşırı Uykululuk	14
2.1.7.3. Tanıklı Apne	15
2.1.8. OSAS'a Eğilimi Arttıran Faktörler	15
2.1.9. Fizyopatoloji	16
2.1.10. OSAS Tanısında Polisomnografi (PSG)	18
2.1.11. OSAS Tedavisi.....	19
2.1.11.1. Hazırlayıcı faktörlere yönelik tedavi.....	19
2.1.11.2. Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi	20
2.1.11.3. Farmakolojik tedavi	20
2.1.11.4. Ağız içi araçlar	21
2.1.11.5. Cerrahi tedavi	21
2.1.11.6. Pozitif havayolu basınç tedavisi (PAP).....	21

2.1.11.6.1. Sürekli pozitif havayolu basınç (CPAP) tedavisi.....	21
2.1.11.6.2. Bilevel pozitif havayolu basınç (BPAP) tedavisi.....	22
2.1.11.6.3. CPAP ve BPAP titrasyonu	23
2.1.12. OSAS Sonuçları	25
2.2. OBEZİTE	27
2.2.1. Tanımı	27
2.2.2. Sıklık ve Dağılımı	27
2.2.3. Ölçümü ve Tanısı	28
2.2.4. Obezitenin Tipleri	31
2.2.5. Obezite Epidemiyolojisi.....	31
2.2.6. Obezitenin Etyolojisi.....	33
2.2.7. Obezitenin Komplikasyonları	35
2.3. NÖROTROFİK FAKTÖRLER	36
2.3.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF).....	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	42
3.1. HASTALAR	42
3.2. METABOLİK PARAMETRELER	43
3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	43
3.4. POLİSOMNOGRAFİ (PSG)	43
3.5. TANIMLAR.....	43
3.6. BDNF GEN POLİMORFİZMLERİ [<i>rs6265 (196G>A)</i> ve <i>rs925946</i>].....	44
3.6.1. DNA İzolasyonu.....	44
3.6.2. Örneklerin PCR İçin Hazırlanışı	46
3.7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

AASM	: American Uyku Tıbbı Akademisi
AHI	: Apne hipopne indeksi
AI	: Apne indeksi
BAD	: Bcl-2 ilişkili ölüm destekleyici protein
BDNF	: Beyin kökenli nörotrofik faktör
BKO	: Bel/kalça oranı
BPAP	: Bilevel pozitif havayolu basıncı
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CPAP	: Devamlı pozitif havayolu basıncı
CREB	: cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein
CRP	: C-reaktif protein
CSAS	: Santral uyku apne sendromu
DETAM	: Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyelogram
EOG	: Elektrookülogram
EPAP	: Ekspiratuar pozitif havayolu basıncı
EUÖ	: Epworth uykululuk ölçeği
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
ICSD	: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IPAP	: İnspiratuar pozitif havayolu basıncı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
LTD	: Uzun süreli depresyon
LTP	: Uzun dönemli potensiyasyon
MAP	: Mitojen aktivatör protein
Met	: Metiyonin
MR	: Magnetik rezonans
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NGF	: Sinir büyüme faktörü

NREM	: Non-Rapid Eye Movement
NT-3	: Nörotrofik faktör-3
NT-4	: Nörotrofik faktör-4
NT-5	: Nörotrofik faktör-5
ODİ	: Oksijen desatürasyon indeksi
OHS	: Obezite hipoventilasyon sendromu
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PAP	: Pozitif havayolu basıncı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PSG	: Polisomnografi
RDI	: Solunum sıkıntısı indeksi
REM	: Hızlı göz hareketi
RERA	: Solunum eforu ilişkili arousal
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SpO₂	: Parmak oksijen saturasyonu
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TG	: Trigliserit
TGN	: Trans golgi ağı
TK	: Total kolesterol
Trk	: Tirozin kinaz
TUS	: Toplam uyku süresi
UARS	: Üst solunum yolu direnci sendromu
UBL	: Uykuya başlama latansı
UE	: Uyku etkinliği
USB	: Uyku solunum bozuklukları
ÜSY	: Üst solunum yolu
Val	: Valin
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYO	: Vücut yağ oranı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	OSAS ağırlık skorlaması:.....	13
Tablo 2.	Epworth uykululuk ölçeği	15
Tablo 3.	OSAS sonuçları	26
Tablo 4.	Obezite değerlendirilmesinde kullanılan testler	28
Tablo 5.	Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri:	29
Tablo 6.	Vücut kitle indeksine göre yetişkinlerde obezitenin sınıflandırılması	30
Tablo 7.	Obezitenin etyolojik sınıflaması.....	34
Tablo 8.	Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları	35
Tablo 9.	4 gruba ait hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri.	49
Tablo 10.	4 gruba ait hastaların EUÖ skorları ve PSG profilleri	49
Tablo 11.	Grup 1 ve 3 hastaların obezite ağırlığı	50
Tablo 12.	Grup 1 ve 2 hastaların OSAS ağırlığı.....	50
Tablo 13.	<i>BDNF (Val66Met)</i> polimorfizminin genotipik sıklığının gruplara göre dağılımı.....	51
Tablo 14.	<i>BDNF (Val66Met)</i> polimorfizminin genotip sıklığının cinsiyete göre dağılımı.....	51
Tablo 15.	Obezite ağırlığının <i>BDNF (V66M)</i> polimorfizmi ile ilişkisi	52
Tablo 16.	OSAS ağırlığının <i>BDNF (V66M)</i> polimorfizmi ile ilişkisi	52
Tablo 17.	Obezitesi olan ve olmayan olgularda <i>BDNF (V66M)</i> polimorfizmi genotipik sıklığı.....	53
Tablo 18.	OSAS'ı olan ve olmayan olgularda <i>BDNF (V66M)</i> polimorfizmi genotipik sıklığı.....	53
Tablo 19.	OSAS'ı olan ve olmayan olgularda obezite ağırlığının değerlendirilmesi	54
Tablo 20.	OSAS'ı olan ve olmayan olgularda demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi	54

Tablo 21. Obezitesi olan ve olmayan olgularda OSAS ağırlığının değerlendirilmesi	55
Tablo 22. Obezitesi olan ve olmayan olgularda demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi	56
Tablo 23. OSAS ağırlığına göre demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi	57
Tablo 24. Obezite ağırlığına göre demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	PSG’ de obstrüktif apne	9
Şekil 2.	PSG’de santral apne	9
Şekil 3.	PSG’de hipopne.....	10
Şekil 4.	WHO 2005 verilerine göre Avrupa kıtasında ülke ve cinsiyetlere göre obezite oranları	33
Şekil 5.	Nörotrofin reseptörleri.....	36
Şekil 6.	BDNF geni	37
Şekil 7.	Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması	39
Şekil 8.	<i>Rs6265</i> BDNF geni p.Val66Met (c.196G>A) PCR Görüntüsü	46
Şekil 9.	<i>Rs8192466</i> BDNF Geni C>T Dönüşümü PCR Görüntüsü	47

BEYİN KÖKENLİ NÖROTROFİK FAKTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ve OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu proje ile OSAS (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu) ve obezite ile BDNF gen polimorfizmleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmak ve OSAS'ın fizyopatolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servisi Uyku Laboratuvarı'na yatıp polisomnografi (PSG) yapılan bireyler alınmıştır. Obezite, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 ; OSAS ise PSG sonucunda apne-hipopne indeksi (AHİ) ≥ 5 olarak kabul edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda obezite ile BDNF arasında ilişki saptandığı için hastalar OSAS veya obezitesinin olup olmamasına göre 4 gruba ayrılmıştır. Her gruba 45 kişi alınması planlanmıştır, fakat 3. grup 32 hastadan oluşmaktadır. 1. grup, hem OSAS hem de obezitesi olan; 2. grup OSAS'ı olup obezitesi olmayan; 3. grup obezitesi olup OSAS'ı olmayan; 4. grup hem OSAS hem de obezitesi olmayan olgulardan oluşmaktadır. Katılımcılarda bakılan diğer parametreler; yaş, cinsiyet, vücut ölçümleri (bel-boyun-kalça çevresi), toplam uyku süresi (TUS), uykuya başlama latansı (UBL), uyku etkinliği, REM uyku yüzdesi, oksijen desaturasyon indeksi (ODİ), ortalama oksijen saturasyonu, epworth uykululuk ölçeğidir (EUÖ). Hastalardan lipit profili bakılması için bir adet jelli tüpe tam kan ve bir adet EDTA'lı tüpe periferik kan örneği alınmıştır. DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izole edilmiştir. LightCycler 480 II (Roche) Real-Time PCR cihazı kullanılarak BDNF (brain-derived neurotrophic factor) genindeki rs6265 ($G>A$) ve rs8192466 ($C>T$) numaralı iki farklı polimorfizm araştırılmıştır. İstatistiksel çalışmada sürekli değişkenlerin dağılımı one-sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile test edilmiştir ve veriler ortalama değer $\pm$ standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum aralıklar şeklinde gösterilmiştir. Parametrik veriler için one way Anova, nonparametrik olanlar için Kruskal Wallis-Varyans Analizi, sayılamayanlar için ki-kare testi uygulanmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada ağır obezitesi olan hastalarda OSAS'ın; ağır OSAS'ı olan hastalarda ise obezitenin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Toplam 167 hastanın 117'sinde (%70.1) BDNF 196G/G, 48'inde (%28.7) BDNF 196G/A ve 2'sinde (%1.2)

BDNF 196A/A genotipi tespit edilmiştir. 196G/A genotipi taşıyan 48 olgudan 32'sinde (%66.6) obezite mevcut iken, 16'sında (%33.3) obezite mevcut değildi. OSAS'ı olan 90 kişiden 64'ünde (%71.1) 196G/G genotipi ve 25'inde (%27.8) 196G/A genotipi tespit edilmişken; OSAS'ı olmayan 77 kişiden 53'ünde (%68.8) 196G/G genotipi ve 23'ünde (%29.9) 196G/A genotipi tespit edilmiştir. 4 gruba ait olgular arasında *BDNF* rs6265 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.013$). Bu farklılığın kaynağı 2. gruptaki hastalarda diğer gruplara kıyasla *BDNF* 196G/G polimorfizminin daha sık; *BDNF* 196G/A polimorfizminin ise daha az görülmesidir. Obezitesi olan kişilerde VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, oksijen desaturasyonu ve AHİ değerleri; obez olmayanlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bel/kalça oranı (BKO), trigliserit, kolesterol değerleri, TUS, uyku etkinliği, REM uykusu ve EUÖ açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). OSAS'ı olanlarda olmayanlara kıyasla VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, total kolesterol, LDL-kolesterol, TUS, uyku etkinliği, REM uykusu, oksijen desaturasyonu değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmişken ($p<0.05$); BKO, trigliserit ve HDL-kolesterol açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada *BDNF* 196G/A genotipinin obez hastalarda, obezitesi olmayanlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir; ancak OSAS ile ilişkisi saptanmamıştır. 4 gruba ait olgular arasında *BDNF* rs6265 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu farklılığın kaynağı 2. gruptaki hastalarda diğer gruplara kıyasla *BDNF* 196G/G polimorfizminin daha sık; *BDNF* 196G/A polimorfizminin ise daha az görülmesidir. *BDNF* rs8192466 polimorfizmi hastalarda tespit edilememiştir. Bunun yanında, VKİ ve antropometrik ölçümlerin OSAS ile ilişkili olduğu ve obezitenin ise AHİ ve oksijen desaturasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Nörotrofinler, *BDNF*, polimorfizm, OSAS, obezite

THE RELATION OF BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR GENE POLIMORPHISM WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME and OBESITY

ABSTRACT

Aim: With this project it is intended to investigate whether there is an association between the BDNF gene polymorphism with obesity and OSAS and to contribute to the understanding of the pathophysiology of OSAS.

Materials and methods: Individuals, who were hospitalized in the Erciyes University Medical School Chest Diseases Service Sleep Medicine Laboratory, were included into the study. Polysomnography (PSG) was performed to all of them. For obesity, body mass index (BMI) ≥ 30 and for OSAS, apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5 by polysomnography was considered. Because of the correlation between BDNF and obesity detected in earlier studies, individuals were divided into four groups according to having whether OSAS or obesity. Each group was scheduled to take 45 people, but group 3 includes only 32 patients. Group 1 includes patients who have OSAS and obesity; group 2 includes patients who have OSAS but not obesity; group 3 includes patients who have obesity but not OSAS and group 4 includes healthy individuals who have neither OSAS nor obesity. Other parameters that were seen in patients are; age, gender, body measurements (neck-waist and hip circumference), total sleep time (TST), sleep starting latency (SSL), sleep efficiency, REM sleep percentage, oxygen desaturation index (ODI), mean oxygen saturation and epworth sleepiness scale (ESS). One gel tubes of whole blood were taken from the patients to look at lipid profile and one EDTA containing tube of peripheral blood samples were taken from patients. DNA was isolated using DNA isolation kit. LightCycler 480 II (Roche) Real-Time PCR instrument was used to investigate BDNF (brain-derived neurotrophic factor) gene *rs6265* (*G>A*) and *rs8192466* (*C>T*) polymorphisms. The distribution of continuous variables for normality was tested with a one-sample Kolmogorov-Smirnov test and data are presented as mean standard deviation (SD) or median and interquartile ranges, as appropriate. For parametric datas one way ANOVA, for nonparametric datas Kruskal-Wallis analysis of variance and for uncountable datas chi-square test was performed.

Results: This study shows that the frequency of OSAS is rising in severe obese patients and the frequency of obesity is rising in patients with severe OSAS. In 117 (%70.1) of total 167 subjects, *BDNF* 196G/G genotype, in 48 (%28.7) subjects *BDNF* 196G/A genotype and in 2 (%1.2) subjects *BDNF* 196A/A genotype was found. In 32 (%66.6) of total 48 subjects having *BDNF* 196G/A genotype there was obesity and 16 (%33.3) other subjects was not obese. In 64 (%71.1) of total 90 subjects, who have OSAS, *BDNF* 196G/G genotype and in 25 subjects (%27.8) *BDNF* 196G/A genotype was found. In 53 (%68.8) of total 77 subjects, who have not OSAS, *BDNF* 196G/G genotype and in 23 subjects (%29.9) *BDNF* 196G/A genotype was found. Between 4 groups of subjects a statistically significant difference was found in terms of *BDNF* rs6265 polymorphism ($p=0.013$). The cause of this difference is that *BDNF* 196G/G polymorphism is more common and *BDNF* 196G/A polymorphism is less visible in subjects of group 2 compared to other groups. Subjects with obesity were having significantly higher BMI, neck-waist and hip circumference, oxygen desaturation and AHI values, when compared with subjects without obesity ($p<0.05$). There was no significant difference in waist/hip ratio, triglycerides, cholesterol, TST, sleep efficiency, REM sleep and ESS values in subjects with obesity, when compared with subjects without obesity ($p>0.05$). Subjects with OSAS were having significantly higher BMI, neck-waist and hip circumference, triglycerides, LDL-cholesterol, TST, sleep efficiency, REM sleep and oxygen desaturation levels, when compared with subjects without OSAS ($p<0.05$). There was no significant difference in waist/hip ratio, triglycerides and HDL-cholesterol in subjects with OSAS, when compared with subjects without OSAS ($p>0.05$).

Conclusion: In the present study, *BDNF* 196G/A genotype was detected in obese patients with a higher frequency in comparison with non-obese individuals; but it has no relationship with OSAS. Between 4 groups of subjects a statistically significant difference was found in terms of *BDNF* rs6265 polymorphism. The cause of this difference is that *BDNF* 196G/G polymorphism is more common and *BDNF* 196G/A polymorphism is less visible in subjects of group 2 compared to other groups. *BDNF* rs8192466 polymorphism was not detected in these patients. Furthermore, OSAS

were found to be associated with the BMI and anthropometric measurements and obesity were found to be associated with AHI and oxygen desaturation.

Key words: Neurotrophins, BDNF, polymorphism, OSAS, obesity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uyku sırasında solunum şeklinde patolojik düzeydeki değişikliklere bağılı olarak gelişen ve hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolar uykuda solunum bozukluklarını oluşturur. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), %90 oranında görülen en sık uyku solunum bozukluğudur [1]. OSAS, uyku esnasında tekrarlayıcı tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur [2]. OSAS terimi ilk kez Guilleminault tarafından kullanılmıştır [3]. OSAS'ın en çok rastlanan gece semptomu horlama iken, gündüz semptomu ise artmış uykululuk halidir [4]. Kuzey Amerika'da OSAS yaygınlığı, erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 olarak saptanmıştır [5]. Toplum sağlığı açısından giderek önem kazanan OSAS trafik kazalarının %30'undan sorumlu tutulmaktadır. Uykuda solunum bozukluğu olan kişiler 7 kat daha fazla trafik kazası yapma riski taşımaktadırlar [5].

OSAS'da apne esnasında oluşan hipoksemi sonucu pulmoner ve sistemik arter basıncında artma ve kalp hızında değişiklikler gibi hemodinamik komplikasyonlar görülebilir. Sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, aritmi, ani ölüm, serobrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile OSAS arasında anlamlı etkileşim bulunmuştur. Bunun yanında OSAS; metabolik, gastrointestinal, hematolojik sistemleri de etkileyebilmektedir [6]. Apne-hipopne indeksi (AHİ) uykuda obstrüktif olayların sıklığını belirten bir indekstir. Polisomnografide (PSG) $AHİ \geq 15$ veya $AHİ \geq 5$ ve gündüz aşırı uykuluk

hali, uykudan boğulma hissi ile uyanma, tanıklı apne, yüksek sesle horlama varlığında OSAS tanısı konur. OSAS hafif (AHİ: 5-10), orta (AHİ: 10-15) ve ağır (AHİ: >15) olmak üzere derecelendirilir.

Obezite; bedenin yağ kitlesinin yağsız kitleye oranının artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının olması gereken düzeyin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır [7]. Obezitenin tanımında en yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksi (VKİ) [8]. Vücut ağırlığının kilogram cinsinden, boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır. WHO sınıflandırmasına göre vücut kitle indeksi >30 olan kişiler obez kabul edilmektedir [9]. Obezite; hipertansiyon, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, OSAS ve bazı kanser türleri için majör risk faktörüdür [10]. VKİ’de 1 birimlik artış OSAS riskinde 4 katlık artış yapmaktadır [11]. Yine kiloda % 10 artış OSAS gelişimi için 6 kat artışa yol açmaktadır [12]. Kilonun vücutta dağılımı önemlidir. Santral obezitesi olan kişilerde parafaringeal yağ dokusu artışına bağlı olarak uyku apnesinin daha fazla geliştiği düşünülmüştür [13]. Obezlerde hastalığın prevalansı yanında ağırlığının da yüksek olduğu belirtilmiştir. Peppard ve arkadaşları OSAS ile obezite arasında daha ileri bir araştırma yaparak; vücut ağırlığında %10’luk bir değişimin AHİ’de %30’luk değişim yaptığını saptamışlardır [14].

Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 ve nörotrofin-4/5’ten oluşan nörotrofin ailesinin bir üyesidir [15]. BDNF, NGF’den sonra tanımlanmış ikinci nörotrofindir. Nörotrofinler, nörogenezisi stimüle ve kontrol etmeye yardımcı kimyasal maddelerdir. BDNF, en aktif nörotrofinlerden biridir. BDNF, santral sinir sisteminin gelişimi sırasında matür nöronların diferansiyasyonunda kilit rol oynayan [16] ve nöronal ölümü önleyen bir proteindir [17]. Beyinde fazla miktarda bulunur ve yaygın olarak nöronlarda sentezlenir. BDNF başlıca küçük ve orta boylu nöronlarda eksprese edilir, en fazla bulunduğu yer serebral korteks ve hipokampustur [18]. BDNF, beyin haricinde akciğerler, böbrekler, retina ve prostatta da eksprese edilir [20]. Dolaşımdaki BDNF proteinini büyük oranda plateletlerde depolanır. Serum BDNF miktarı, plazma BDNF miktarının yaklaşık 100 katıdır. Bunun nedeni pıhtılaşma sırasında BDNF’nin

plateletlerden salınmasıdır [19,20]. BDNF geni insanda 11. kromozomun kısa kolunda bulunur (11p14).

BDNF ve ona ait tirozin kinaz reseptörü (TrkB) beslenme davranışlarıyla ilişkili hipotalamik çekirdekte (ventromedial) eksprese edilirler [19]. BDNF; kilo, beslenme davranışı ve metabolizmanın düzenleyici mekanizmalarını etkiler [20]. BDNF, beslenme durumuyla regüle edilir ve anoreksijenik fonksiyonları gösterilmiştir. Farelerde BDNF infüzyonu ciddi doz-bağımlı iştah baskılanmasına, kilo kaybına ve hipotalamik serotonin artışına sebep olmaktadır [21]. Ventromedial çekirdeğin bilateral lezyonlarında hiperfaji ve obezite gözlenmektedir [22]. Hayvan çalışmalarında, düşük BDNF düzeylerine sahip farelerde artmış saldırganlık ve hiperfajiye eşlik eden önemli miktarda kilo alımı tespit edilmiştir ve bu davranışların serotonerjik disfonksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir [23].

Son yıllarda beslenme bozukluklarının patofizyolojisinde BDNF'nin rolü olduğuna dair bulgular ortaya çıkarılmıştır [24]. BDNF ve beslenme bozuklukları üzerine yapılan genetik çalışmalarda, BDNF geninde Valin/Metionin ve Metionin/Metionin polimorfizmi olan bireylerde beslenme bozukluğu insidansının %30 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir, bu da *BDNF Val66Met (rs6265)* polimorfizminin beslenme bozuklukları ile ilgili olduğunu göstermektedir [25]. Almanya'da 183 obez çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada BDNF geninde *nonsynonymous rs6265 (V66M)* polimorfizmi olan çocuklarda VKİ daha yüksek bulunmuştur [26]. Yine İsviçre'de 481 yetişkinde yapılan başka bir çalışmada, Valin genotipi olanların Metionin genotipi olanlara göre daha kilolu olduğu saptanmıştır [27]. Ayrıca İzlanda'da yapılan bir çalışmada FTO, MC4R, SH2B1 genlerine ek olarak BDNF gen polimorfizminin (özellikle *rs6265* ve *rs925946*), VKİ ve kilo ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [28]. Öte yandan, BDNF geninin duygudurum bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir [29].

OSAS, uyku sırasında tekrarlayan havayolu tıkanıklıkları ile karakterize bir hastalıktır ve oksihemoglobin desaturasyonları, uyku bölünmeleri ve gündüz aşırı uyku hali ve kognitif disfonksiyon gibi fonksiyonel bozulmalarla sonuçlanır [30]. OSAS'da kognitif disfonksiyon; hafıza, problem çözme ve davranış işleyişinde eksiklikleri içerir [31]. Devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile uyku

parametreleri hızla normale dönebilmesine rağmen kognitif performanstaki defisitler sıklıkla devam eder [32]. Ek olarak, CPAP etkinliği nörofizyolojik gelişmeyle korelasyon göstermez [33]. Bu yüzden CPAP tedavisi ile serebral disfonksiyon arasındaki ilişki hala anlaşılamamıştır [32]. BDNF'nin aracılık ettiği nöronal plastisitenin, kognitif fonksiyonlar ve hafıza için gerekli olduğu gösterilmiştir [34]. İnsan beynindeki düşük BDNF düzeylerinin; kognitif defisitlere, hafıza performansında azalmaya ve depresyona neden olduğu gösterilmiştir [35].

OSAS hastalarında BDNF gen polimorfizmi daha önce çalışılmamıştır, ancak serum ve plazmada BDNF protein seviyeleri araştırılmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada, OSAS hastalarında bir gecelik CPAP tedavisi sonrası serum ve plazma BDNF düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır. Bu hastalar, tedavi edilmeden önce sağlıklı insanlarla aynı serum ve plazma BDNF düzeylerine sahipmiş, ancak CPAP tedavisi sonrası BDNF düzeylerinde anlamlı bir düşüş olmasının artmış nöronal ihtiyaca bağlı olduğu düşünülmüştür [36]. Yine başka bir çalışmada, OSAS'lı çocuklarda adenotonsillektomi operasyonu sonrası 3. ay kontrollerinde serum-plazma BDNF düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır [37]. Bu sebeplerden dolayı BDNF geni, OSAS açısından hedef genlerden biridir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)

OSAS, uyku esnasında tekrarlayıcı tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve genellikle oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur [2]. OSAS terimi, ilk olarak Guilleminault tarafından kullanılmıştır [3].

2.1.1. Normal Uyku

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, kısmi, geçici ve periyodik olarak kesilmesidir. Uyku, hayatımızın üçte birini oluşturan ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgudur. Uyku fizyolojisi, EEG uygulamaları ile anlaşılabilmiştir. İlk olarak Gastaut tarafından 1965 yılında uykunun solunum üzerine olan etkileri araştırılmış ve polisomnografi (PSG) uygulamaları başlatılmıştır [38].

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” (rapid eye movement, REM) ve olmadığı “yavaş dalga uykusu” (non rapid eye movement, NREM) olmak üzere iki evreden oluşur.

a) NREM Uykusu: Üç evresi vardır. Uykunun %75-80'ini oluşturur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ise derin veya yavaş dalga uykusu olarak tanımlanır.

- NREM Evre 1: Gece uykusunun %2-5'ini,
- NREM Evre 2: Gece uykusunun %45-55'ini,
- NREM Evre 3: Gece uykusunun %20-25'ini oluşturur.

b) REM Uykusu: Tonik ve fazik REM olmak üzere iki bölümden oluşur. Uykunun %20-25'ini oluşturur. Uyku süresince, REM dönemi 90–120 dakikalık periyotlarla meydana gelir ve 5–30 dakikalık sıklüsler halinde 4–6 kez tekrarlanır [39].

2.1.2. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) [40]

I) İnsomniler

- a. Kronik insomni
- b. Kısa süreli insomni
- c. Diğer insomniler
- d. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Aşırı yatakta kalanlar
 - ii. Kısa uyuyanlar

II) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

- a. Obstrüktif uyku apne sendromu
- b. Santral uyku apne sendromu
- c. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları
- d. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu
- e. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Horlama
 - ii. Katatreni

III) Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar

- a. Narkolepsi tip 1
- b. Narkolepsi tip 2
- c. İdyopatik hipersomni
- d. Kleine-Levin sendromu

- e. Medikal hastalıklara bağılı hipersomni
- f. İlaç ve madde kullanımına bağılı hipersomni
- g. Psikiyatrik hastalıklara bağılı hipersomni
- h. Yetersiz uyku sendromu
- i. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Uzun uyuyanlar

IV) Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları

- a. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
- b. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
- c. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu
- d. 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu
- e. Vardiyalı çalışma
- f. Jet-lag
- g. Spesifiye edilemeyen sirkadiyen ritim bozuklukları

V) Parasomniler

- a. Non-REM ilişkili parasomniler
 - i. Arousal bozuklukları
 - ii. Konfüzyonel arousallar
 - iii. Uykuda yürüme
 - iv. Uyku terörü
 - v. Uyku ilişkili yeme bozuklukları
- b. REM ile ilişkili parasomniler
 - i. REM uykusu davranış bozukluğu
 - ii. Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi
 - iii. Kabus bozuklukları
- c. Diğer parasomniler
 - i. Exploding head sendromu
 - ii. Uyku ilişkili hallüsünasyonlar

- iii. Uyku enürezis
- iv. Medikal durumlara bağlı parasomniler
- v. İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler
- vi. Spesifiye edilemeyen parasomniler

VI) Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

- a. Huzursuz bacak sendromu
- b. Periyodik bacak hareketleri
- c. Uyku ilişkili bacak krampları
- d. Uyku ilişkili bruksizm
- e. Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları
- f. İnfantların benign uyku myoklonusu
- g. Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus
- h. Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- i. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- j. Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları

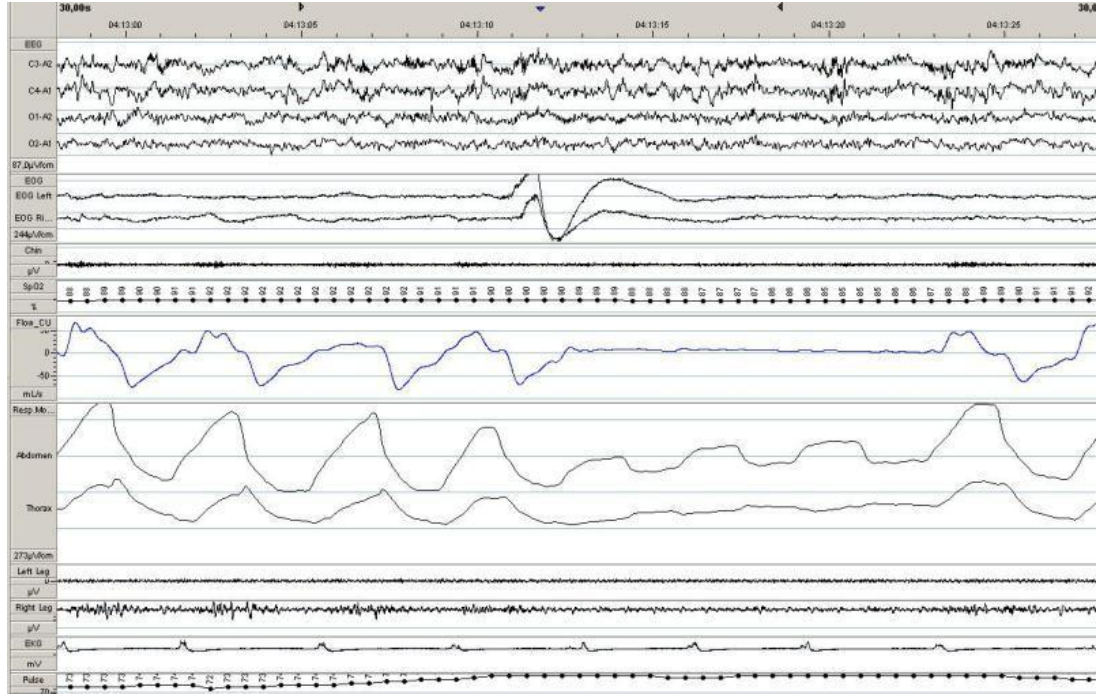
VII) Diğer uyku hastalıkları

2.1.3. Tanımlar

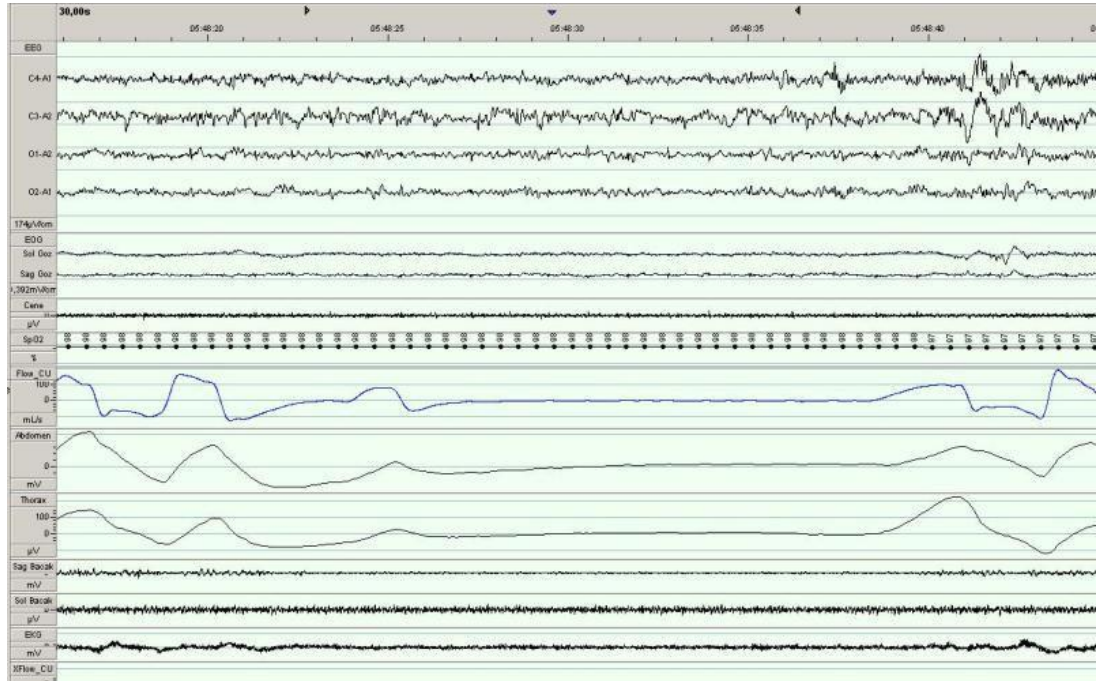
Apne: Oro-nazal hava akımında 10 saniyeden uzun süren %90 veya daha fazla azalma olmasıdır.

Obstrüktif Apne: Hava akımının en az 10 saniye süreyle bazal değer %90 ve daha altına düşmesiyle beraber torakal ve abdominal solunum çabasının paradoksal olarak (obstrüktif apne için tipiktir) devam etmesidir. PSG’de obstrüktif apne, Şekil 1’de gösterilmiştir.

Santral Apne: Hava akımının en az 10 saniye süreyle bazal değer %90 ve daha altına düşmesiyle beraber torakal ve abdominal solunum çabasının da olmaması veya %20 bazal değer altına düşmesidir. PSG’de santral apne, Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1. PSG’ de obstrüktif apne

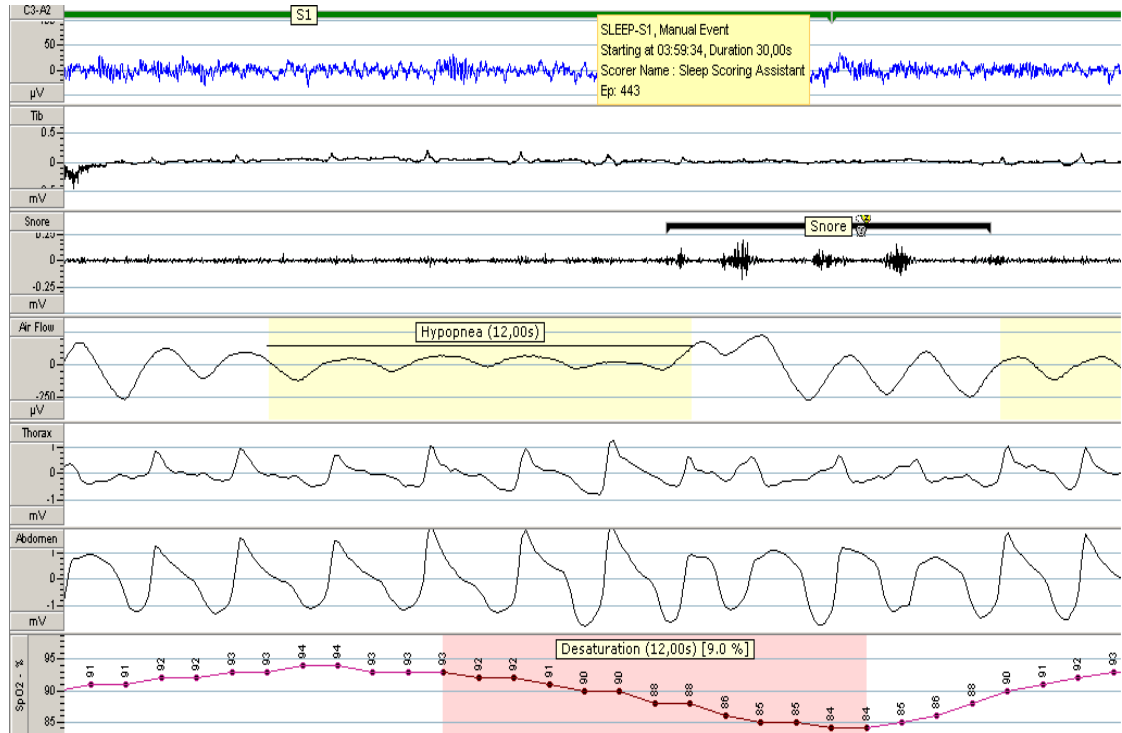


Şekil 2. PSG’de santral apne

Hipopne: Ölçüm farklılığından kaynaklanan 2 farklı tanımlama yapılmıştır:

1. Nazal basınç kanülü temelinde yapılan kayıta, uyku sırasında solunum amplitüdünün başlangıç değere göre en az %30 azalması, obstrüktif olayın en az 10 saniye sürmesi, olay öncesi bazal oksijen satürasyonuna göre satürasyonda %4 azalma olması ve olayın en az %90'lık bölümünün hipopne kabul edilen amplitüd azalma ölçütlerini karşılaması,
2. Nazal basınç kanülü temelinde yapılan kayıta, uyku sırasında solunum amplitüdünün başlangıç değere göre en az %50 azalması, obstrüktif olayın en az 10 saniye sürmesi, olay öncesi bazal satürasyona göre satürasyonda %3'lük azalma olması ve olayın en az %90'lık bölümünün hipopne kabul edilen amplitüd azalma ölçütlerini karşılaması [41].

PSG'de hipopne, Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. PSG'de hipopne

Apne Hipopne İndeksi (AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplamını ifade eder.

Arousal: Uykudan aniden uyanma ya da derin uykudan bir önceki faza, daha yüzeysel bir uyku evresine ani geçiş olarak tanımlanır. Apne ve hipopneyi sona erdiren uyana yazma olarak tanımlanır. NREM fazında EEG'de 3 saniyeden fazla süren alfa veya teta aktivitesine geçiş, REM fazında ise EMG aktivitesinde azalma ile belirlenir. Arousal; oksijen desatürasyonuna cevap olarak ortaya çıkar, uyanmaya neden olarak uykuyu böler, uyku verimliliğini azaltır ve gündüz aşırı uykululuk haline neden olur. Arousal'ın, apne sonrası üst hava yolu açıklığının yeniden sağlanması için gerekli olduğuna inanılır. Halen tartışmalar olmasına rağmen arousal oluşumunda birden fazla mekanizma rol oynuyor gibi gözükmektedir. Bu mekanizmalar; hipoksi, hiperkapni ve artmış hava yolu direncidir [42].

Solunum çabasında artma ile ilişkili Arousal (RERA): Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında artma ile karakterize ve arousal ile sonlanan bir durumdur. En az 10 saniye sürmelidir.

Solunum Sıkıntısı İndeksi [Respiratory Disturbance Index (RDI)]: Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'ların toplamını ifade eder.

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ): Uyku saati başına düşen oksijen desatürasyon sayısıdır.

2.1.4. Tarihçe

Uyku apnesi batı literatüründe ilk kez 1666'da Aelinaus Yazıtları'nda yer almıştır. Obezite ve hypersomni ilişkisi ise Charles Dickens'ın 1837 yılında yazdığı ünlü romanı Pickwick Yazıları'ndaki "Şişman Joe" tiplmesiyle dikkat çekmiştir. "Pickwick sendromu" terimini ilk kez Osler, 1919 yılında kullanmaya başlamıştır.

Elektroensefalografinin 1959 yılında Berger tarafından kullanılmaya başlanmasıyla birlikte uykunun kompleks bir aktivite olduğu ve uyanıklık ile uyku arasında farklar bulunduğu anlaşılmıştır [43]. Elektrokülografinin (EOG) kullanılmasıyla ise yavaş ve hızlı göz hareketleri tanımlanmış; REM fazı sırasında rüya görme, solunumsal ve kardiyovasküler fenomenlerin farkına varılmıştır [44]. 1956 yılında Burwell ve ark., "Pickwick sendromu" ile obezite, aşırı uykululuk ve solunum sorunlarının ilişkili olduğunu tanımlamıştır [45]. Pickwick sendromlu hastalarda uykuda solunum

monitörizasyonu ile ilgili ilk yazılar 1965 yılında Fransa'dan Gastaut, Tassinari [38] ve Duran ile Almanya'dan Jung ve Kuhlo tarafından yayınlanmıştır [46]. Bu çalışmalarda soluk hava akımının tekrarlanan epizodlarla azalması ya da durması, "uyku apnesi" olarak tanımlanmış ve oksijen desatürasyonları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Önceleri uyku apnesinin sadece Pickwick morfolojisi olan hastalarda görülebileceğine inanılırken daha sonra bu özellikleri olmayan kişilerde de görülebileceği anlaşılmıştır [3,47].

Türkiye’de apne ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Y. I. Barış tarafından yapılmıştır [48]. Uyku apne sendromu, ilk dönemlerde trakeostomi ile tedavi edilmekteydi [49]. 1981 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından nazal CPAP cihazının geliştirilmesiyle uyku apnesinin invaziv olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme gelmiştir [50].

2.1.5. Epidemiyoloji

Günümüzde OSAS prevalansı erişkin popülasyonda; kadınlarda %1.2-2.5 ve erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar, epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır [51]. Yaşları 30 ile 60 arasında değişen, 602 erkek ve kadın olgu PSG ile değerlendirilmiş; erkeklerde %24, kadınlarda %9 oranında obstrüktif uyku apnesi saptanmıştır. Bu grupta gündüz aşırı uyku hali sırasıyla %22 ve %17; OSAS prevalansı da erkeklerde %4, kadınlarda %2 saptanmıştır. Bu çalışmada en yüksek prevalans 45-64 yaşları arasında %4.7 olarak tespit edilmiş, 64 yaş ve üzerinde ise %1.7 olarak saptanmıştır. 1993 yılında yapılan Young ve arkadaşlarının [52] çalışmasında orta yaşta kadınlarda ve erkeklerde apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 ve gündüz uyku hali ile tanımlanan OSAS prevalansı sırasıyla %2 ve %4 oranında tespit edilmiştir. Young ve arkadaşlarının 2002 yılında yapılan çalışmasında [53], 30-60 yaş arası habitüel horlaması olan 1490 olgu 4 yıllık süreçte uyku laboratuvarında çalışmaya alınmıştır. Erkeklerin %24’ünde ve kadınların %9’unda AHI ≥ 5 olarak; erkeklerin %9’unda ve kadınların %4’ünde AHI ≥ 15 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OSAS prevalansının %1.8 olduğu bildirilmiştir [54].

2.1.6. Tanı Kriterleri

- OSAS tanısı için aşağıdaki kriterlerin varlığı gereklidir (A+B+D veya C+D);

A. Hasta şu durumlardan en az birisinden bahsetmelidir:

* Uyanıkken istem dışı uyku epizotları, dinlendirmeyen uyku, gündüz uyku hali, yorgunluk yakınmaları

* Soluk tutma veya boğulma hissiyle uyanma

* Uyurken gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi

B. Polisomnografide (PSG) aşağıdakilerin gösterilmesi:

* Bir saatlik uykuda polisomnografik olarak, başka nedenle açıklanamayan 5 veya daha fazla sayıda skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne ya da RERA) olması

* Her solunumsal olayda solunum çabası saptanmalıdır (RERA).

C. Polisomnografide (PSG) aşağıdakilerin gösterilmesi:

* Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla sayıda skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA) olması

* Her solunumsal olayda solunum çabası saptanmalıdır (RERA).

D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, ilaç ya da madde kullanımı ile açıklanamaması.

Tablo 1. OSAS ağırlık skorlaması:

AHI	OSAS
<5	Basit Horlama
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

2.1.7. OSAS'ın Klinik Özellikleri

Majör Semptomlar:

1. Horlama
2. Gündüz aşırı uykululuk
3. Tanıklı apne

2.1.7.1. Horlama

Uyku sırasında yumuşak damağın vibrasyonu sonucu oluşan sesin orofaringeal pasajdan geçmesi ile meydana gelmektedir. OSAS'ın en erken ve en sık görülen semptomudur. Horlaması olan kişilerin %35'inde apne, apne saptanan olguların ise %75'inde horlama tespit edilmiştir [55]. Horlama uyku apneli kişilerde sık görülür ve yokluğu OSAS gelişimini azaltır. Birçok hastanın horlamalarını küçümsediği unutulmamalıdır. Bazı çalışmalar gürültülü horlamanın istatistiksel olarak horlama ve uyku apnesi birlikteliğini 7 kat artırdığını göstermiştir [56].

2.1.7.2. Gündüz Aşırı Uykululuk

Gündüz aşırı uykululuk hali olanlarda OSAS prevalansı erkeklerde %84, kadınlarda %60 olarak saptanmıştır [57]. Uyku apneli hastalarda gündüz uykululuk hali epidemiyolojik çalışmalarda %38-73 arasında tespit edilmiştir [58]. Gündüz uykululuğunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan test, Türkçe validasyonu yapılmış olan “Epworth Uykululuk Ölçeği” (Epworth Sleepiness Scale)'dir. Toplam sekiz durum tarif edilmekte ve bu sekiz durumun her birinde hastadan uyuma olasılığını derecelendirmesi istenmektedir. Her bir durum için en yüksek puan 3 olup 10 puanın üstü gündüz aşırı uykululuğu olarak kabul edilmektedir (Tablo 2) [59].

2.1.7.3. Tanıklı Apne

Hastanın yakınları tarafından fark edilen ve hastanın doktora başvurmasını sağlayan semptomdur. Apne epizotları genelde 10-60 saniye arasındadır, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir. Hasta yakınları tarafından, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiği, ağız ve burundan solunumun durmasına rağmen göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiği tanımlanabilir. Yapılan bir çalışmada tanıklı apnenin, horlamaya kıyasla OSAS'ın daha iyi bir belirleyicisi olduğu tespit

edilmiştir [60]. Klinik olarak OSAS şüphesi bulunan ve VKİ (vücut kitle indeksi) >35 olan yaklaşık 100 morbid obez hastanın katıldığı bir çalışmada AHI'nin tek prediktörünün tanıklı apne olduğu sonucuna varılmıştır [61].

Tablo 2. Epworth uykululuk ölçeği

EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ				
Otururken ve okurken	0	1	2	3
Oturmuş televizyon seyredirken	0	1	2	3
Toplum içinde aktif olmadan otururken (Ör:sinema)	0	1	2	3
Arabada yolcu olarak en az bir saatlik aralıksız seyahat ederken	0	1	2	3
Öğleden sonra şartlar uygun olup uzandığınızda	0	1	2	3
Otururken birisiyle konuşurken	0	1	2	3
Alkolsüz yemek sonrası sakın otururken	0	1	2	3
Trafik birkaç dakika durduğunda araba beklerken	0	1	2	3
1:Hiçbir zaman uyuklamadım ve uyumadım 2:Bazen uyuklarım veya uyurum 3.Genellikle uyuklarım veya uyurum				

Diğer semptomlar: Noktürnal aritmi, atipik göğüs ağrısı, uykudan boğulma hissi ve nefes darlığı ile uyanma, sabah baş ağrıları, yorgun uyanma, gece terlemeleri, depresyon, noktürnal öksürük, reflü, noktüri, libido azalması, ağız kuruluğu sayılabilir. Uyku apneli hastalarda noktüri şikayeti retrospektif bir çalışmada %49 olarak saptanmıştır [62].

2.1.8. OSAS'a Eğilimi Arttıran Faktörler

I. Yaş: Yaşla birlikte OSAS prevalansı artmaktadır. İki farklı yaş grubunda; 45–65 yaşları arasında ve çocukluk çağında tonsiller hipertrofi ya da çene anomalilerine bağlı olarak görülme sıklığı artar.

II. Cinsiyet: Genel popülasyonda OSAS'lı erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptanmıştır [52,53,63]. Bu farklılığın; adipoz doku dağılımı, üst hava yolları anatomisi ve kas fonksiyonu, ventilasyon kontrolü, seks hormonlarının etkisi ve leptin düzeylerine bağlı olduğu düşünülmektedir [64]. Hormonların etkisi açısından incelendiğinde hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda cinsiyete bağlı

koruyuculuğun ortadan kalktığı saptanmıştır [65]. Erkeklerin farinks uzunluğunun daha fazla olmasının apne riskini arttırdığı tespit edilmiştir [54].

III. Sigara ve Alkol: Wetter ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sigara içicilerinde OSAS riskinin 3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir [66]. Deneysel çalışmalar da alkolün AHİ'yi arttırdığını göstermiştir. Uyumaya yakın alkol alımının, uykudaki apne sıklığını arttırdığı tespit edilmişse de alkolün uyku üzerindeki uzun dönem etkileri hala bilinmemektedir [67].

IV. Obezite: Vücut kitle indeksinde (VKİ) 1 birimlik artış, OSAS riskinde 4 katlık artış yapmaktadır [63]. Yine kiloda %10 artış, OSAS gelişme riskinde 6 kat artışa neden olmaktadır [12]. Kilonun vücutta dağılımı da önemlidir. Bu nedenle santral obezite ile OSAS birlikteliğine, parafaringeal yağ dokusu artışına bağlı olarak uyku apnesinin daha fazla gelişmesinin neden olduğu düşünülmüştür [68].

V. Anatomik Faktörler: OSAS için en güçlü belirleyici antropometrik ölçümlerden biri boyun çapıdır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm'nin üstü anlamlı kabul edilmektedir [69].

VI. Mekanik Faktörler: Supin pozisyonda orofaringeal alanın %29 oranında daraldığı saptanmıştır. OSAS hastalarında supin pozisyona göre lateral pozisyonda yatmakla AHİ ya da RDI ölçümlerinde %40-50 oranında azalma saptanmıştır [70].

2.1.9. Fizyopatoloji

OSAS oluşum mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Genellikle kabul gören, üst solunum yolunun (ÜSY) açıklığı ve stabilitesinin inspirasyon sırasında ritmik olarak aktive olan orofaringeal dilatör ve abdöktör kasların aktivitesine bağlı olduğudur. Bu kasların oluşturduğu kuvvet ÜSY'de belirli bir alana uygulandığında ÜSY'yi kollabe etmekte, diyafram ve interkostal kaslar tarafından oluşturulan negatif basınçla bu kollaps aşılma çalışılmaktadır [71].

Uyku apne sendromundaki tekrarlayıcı tıkanmaların en sık meydana geldiği yer farinkstir. Farinksteki obstrüksiyonun 3 temel fizyopatolojik nedeni:

1. Farinks bölgesindeki kasların tonusunun uyku esnasında azalması ya da kaybolması,
2. İnspirasyon sırasında meydana gelen negatif intratorasik basınç (Bernoulli fenomeni)
3. Üst solunum yolundaki anatomik varyasyonlardır [72].

Farinks, kemik ve kartilaj yapısı içermeyen 20'den fazla karmaşık kas yapısından oluşur ve ÜSY'nin kollabe olmaya en eğilimli bölümüdür. İnspirasyon sırasında akciğerlerin genişlemesiyle birlikte artan negatif hava yolu basıncı, farenksin kollapsını uyku esnasında kolaylaştırmaktadır [73].

Uyku esnasında 5, 9, 10 ve 12. kafa sinirleri ile motor korteks-talamus gibi üst yapılardan gelen farinks kaslarını inerve eden desenden motor uyarıların azaldığı ve farinks kas yapısının EMG aktivitesinde düşme olduğu gösterilmiştir. OSAS'ı olmayan bireylerde uyku esnasında nöronal uyarılardaki azalmanın etkisi minimal olurken, duyarlı bireylerde inspiriyum sırasında artan negatif basıncın etkisini yenmek için gereken farinks dilatör kas tonusu sağlanamamaktadır. Uyanıklık sırasında OSAS'lı hastaların ÜSY kas aktivitesi, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Dar olan farinksi açık tutmaya çalışmak ya da azalmış kas kontraksiyonlarını düzenlemek için bunun bir telafi mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların uzun zamandır horlayan bireylerden oluştuğu düşünülerek, horlama sonucu ÜSY'de oluşan devamlı titreşimlerin bu dokularda nöropatolojiye yol açtığı, horlayan hem insan hem de hayvanlardan alınan kas-sinir liflerinde hasar ve motor nöronlarda hızlı kapanan tip 2 fiberlerde artış histopatolojik olarak gösterilmiştir. Oluşan motor nöron hasarı sonucu OSAS'ın meydana geldiği öne sürülmektedir.

Farinks açıklığını sağlayan dilatör kas refleksler, başlıca transmural negatif basınç artışına, soğuk havaya, kandaki parsiyel oksijen basıncındaki düşme ve parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselmeye duyarlıdır. Uyku esnasında bu reflekslerde azalma olurken özellikle OSAS'lı hastalarda transmural negatif basınç ve kandaki parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselmeye karşın daha belirgin duyarsızlaşma saptanmıştır. ÜSY'deki direnç artışı ile birlikte zamanla kaslarda yorgunluk ve telafi

olarak kas hipertrofisi gelişebilmekte, böylece hem anatomik hem de nörolojik faktörler etiyolojide beraber rol oynamaktadır. Yapılan görüntüleme çalışmalarında anatomik olarak OSAS'lı hastaların uvula ve hipoglossus kaslarında hipertrofi bulunmuştur, ancak bunun neden değil sonuç da olabileceği unutulmamalıdır [74].

2.1.10. OSAS Tanısında Polisomnografi (PSG)

Polisomnografi (PSG), uykuyla ilgili parametrelerin gece boyunca laboratuvar ortamında kaydedilmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Uyku apnesinden şüphelenilen hastalarda tanı için altın standart uyku laboratuvarında yapılan polisomnografidir. ICSD-2'ye (uluslararası uyku hastalıkları sınıflaması) göre, klinik bulgularla beraber PSG'de saatte 5'ten fazla apne-hipopne tespit edilmesi OSAS için tanı kıstaslarıdır. Torako-abdominal solunum hareketleri ve oral/nazal hava akımının ölçümü ile apnenin olup olmadığı, apne çeşidi ve apne süresi değerlendirilir. EMG, EEG ve EOG ile uyku evrelemesi yorumlanır [75]. Kan oksijen saturasyonu ölçümüyle postapneik ve/veya nonapneik desaturasyon varlığı değerlendirilir.

- AASM'nin (American Academy of Sleep Medicine) 1997 yılında yayınlayıp 2005'te yeniden düzenlediği rapora göre aşağıdaki durumlarda PSG endikedir [76]:

- Uykuda solunum bozuklukları (USB)
 - USB tanısında
 - CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda
 - USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
 - CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde
- Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle KOAH'ta) USB semptomları varsa
- Narkolepsi
- Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler
- Huzursuz bacak sendromu ve periyodik ekstremit hareketleri hastalığı
- İnsomni ile birlikte olan depresyon

- Sirkadiyen ritm bozuklukları

- OSAS'ta karakteristik PSG bulguları:

1. Yüzeysel uykuda (NREM evre 1-2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma görülür.
2. Sık tekrarlayan apneler, hipopneler ve arousallar izlenir.
3. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri görülür.
4. Tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizotları görülür.
5. Apne sırasında bradikardi ve postapneik dönemde taşikardi, aritmiler görülebilir.
6. Gürültülü ve düzensiz horlama duyulur [77].

Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda CPAP titrasyonu uygulanması için PSG gereklidir. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için de rutin olarak takip PSG'leri uygulanmalıdır [78].

2.1.11. OSAS Tedavisi

- OSAS tedavisinde;

- 1) Hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması
- 2) Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi
- 3) Farmakolojik tedavi
- 4) Ağız içi araçlar
- 5) Cerrahi tedavi
- 6) Pozitif havayolu basınç tedavisi (CPAP/BPAP) seçeneklerinden biri veya birkaçı birlikte uygulanabilir.

2.1.11.1. Hazırlayıcı faktörlere yönelik tedavi

1. Kilo verme: OSAS gelişiminde rol oynayan majör risk faktörlerinden biri obezitedir. Morbid obezlerin %33'ünde OSAS kliniğine rastlanmıştır. Zayıflayan

OSAS’lılarda; apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenizasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği bilindiği için hastalar mutlaka kilo vermeye teşvik edilmelidir.

2. Alkol, sigara ve hipnotik ilaçların bırakılması: Hastalar alkol veya sigara kullanıyorsa bırakmaları yönünden teşvik edilmeli, gerekirse sigara bırakma veya psikiyatri polikliniğine yönlendirilmelidir.

3. Pozisyon tedavisi: Bazı hastaların anamnezlerinden ve polisomnografik olarak sırtüstü (supin) pozisyonda yatarken şikayetlerinin arttığı tespit edilmiştir. Yatış pozisyonuna geçildiğinde yer çekiminin de etkisiyle hem apneli hem de normal bireylerde farenks açıklığı daralır. Bu daralma sırtüstü pozisyonda, lateral (yan) yatış pozisyonuna göre daha fazladır. Ayrıca sırtüstü pozisyonda dil arkaya kayarak pasajın daha da daralmasına sebep olur. Hastanın sırtüstü yatmasının engellenerek OSAS ağırlığının azaltılacağı düşüncesiyle pijama sırtlarına sert bir cismin (örn: tenis topu) dikilerek tespit edilmesi veya hastaların yatak başlarını yükseltmeleri semptomların ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir [79]. Özellikle hafif dereceli OSAS’lılarda bu yöntemlerle gün boyu aşırı uykululuk halinin %64-66 oranında düzeldiği bildirilmiştir [80].

2.1.11.2. Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi

Özellikle akromegali ve hipotiroidizm önemlidir. Bu hastalıkların tedavisiyle OSAS ortadan kaldırılabilir.

2.1.11.3. Farmakolojik tedavi

Bu konuda asetazolamid ve medroksiprogesteron asetat ile ilgili çalışmalar mevcuttur [81]. Kısmi cevaplar alınmasına rağmen istenen düzeyde olmamıştır. Yine trisiklik antidepressanlar kullanılmış, ancak bu ilacın apne süresini uzattığı oksijen desatürasyonlarına neden olduğu gözlenmiştir [82]. Seratoninin ÜSY nöromotor aktivitesini arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle seratonin geri alımını inhibe eden ilaçlar OSAS tedavisinde kullanılmış, ancak klinik çalışmalarda etkili olmadıkları tespit edilmiştir [83]. Ancak henüz deneme aşamasında olan ve ilk sonuçlarının yüz güldürücü olduğu söylenen ilaç çalışmaları da mevcuttur [84].

Oksijen tedavisinin, erken dönemde oksihemoglobin satürasyonu ve total AHI'yi iyileştirdiği; ancak santral ya da mikst apneleri obstrüktif olaylara dönüştürdüğü tespit edilmiştir. Daha sonra aynı grupta yapılan çalışmada oksijenin apne üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır [85].

2.1.11.4. Ağız içi araçlar

Ağız içi araç-apereyler olarak bilinen bu tedavi seçeneğinin amacı, uyku esnasında ağız içine yerleştirilen araçlarla üst solunum yolu yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı azaltmak ve ÜSY'nin kollabe olmasına engel olmaktır. Toleransı zor gibi görünse de hasta uyumu genelde iyidir. Hafif ve orta dereceli OSAS'lılarda, CPAP cihazı kullanmayan olgularda alternatif bir tedavi seçeneğidir [86].

2.1.11.5. Cerrahi tedavi

Saf horlama hastalığı ve hafif OSAS tedavisinde; hava yolu patolojisi, dil kökü ya da iskelet sisteminde anatomik bozukluk var ise düzeltici cerrahi yapılabilir. CPAP tedavisini kolaylaştırmak amacıyla düzeltici nazal cerrahiler uygulanmaktadır. Septal deviasyon, polip, rinit, travma gibi nazal obstrüksiyon durumlarında; hipertrofik adenoid vejetasyon, tonsil, makrognati, mikrognati gibi maksillofasiyal anomalilerde düzeltici cerrahi tedavi yapılması CPAP tedavisinin etkinliğini artırır [87].

2.1.11.6. Pozitif havayolu basınç tedavisi (PAP)

2.1.11.6.1. Sürekli pozitif havayolu basınç (CPAP) tedavisi

OSAS'ta temel tedavi yöntemi, uyku esnasında dışarıdan sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulayarak mekanik bir stent etkisi oluşturulacak şekilde üst solunum yolunun açık tutulması esasına dayanır. Uyku apnesi için CPAP tedavisi ilk olarak 1981'de tanımlanmıştır [88]. CPAP, orta ve ağır derecede OSAS için genellikle nazal yolla uygulanan altın standart tedavi şeklidir. Bu cihaz, hastaya hem inspiryumda hem de ekspiryumda sabit basınç verir.

- AASM'ye göre CPAP tedavi endikasyonları [76]:

1- Orta-ağır OSAS (AHI $\geq$ 15/sa) olması,

2- Hafif OSAS ($AHI \geq 5/sa$) ve buna ilave olarak ek hastalık (hipertansiyon, inme, iskemik kalp hastalığı, aşırı uykululuk, insomnia, ruhsal bozukluk) bulunmasıdır.

- Ülkemizde CPAP tedavi endikasyonları, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) “Sağlık Uygulama Tebliği”ne göre belirlenmiştir. Tebliğe göre CPAP tedavi endikasyonları [89]:

1- Apne indeksi (AI) en az 15/sa veya AHI en az 30/sa veya apne, hipopne ve solunum eforu sonucu uyanma sayısını gösteren solunum sıkıntı indeksinin (RDI) en az 30/sa olması,

2- AHI veya RDI 5-30/sa arasında olmakla beraber artmış gündüz uykululuk, bilişsel etkilene, duygudurum bozuklukları, uykusuzluk veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme veya uykuya ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromlarından birinin bulunması olarak bildirilmiştir.

2.1.11.6.2. Bilevel pozitif havayolu basınç (BPAP) tedavisi

BPAP cihazı ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınçlar uygulanır. Ekspirasyonda geçerli olan basınca “ekspiratuar pozitif havayolu basıncı” (EPAP), inspirasyonda geçerli olan basınca ise “inspiratuar pozitif havayolu basıncı” (İPAP) adı verilir. BPAP cihazıyla ekspirasyonda inspirasyona göre daha düşük basınç uygulanmaktadır. Bunun sebebi, uyku sırasında havayolu rezistansının ve havayolunun kapanmaya eğiliminin inspirasyonda ekspirasyona göre daha fazla olmasıdır. Obstrüktif uyku apne sendromuna, alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği durumlarda (KOA, restriktif akciğer hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu, vb.) ve CPAP tedavisinin tolere edilemediği, yüksek basınç desteği gereken durumlarda BPAP tercih edilmelidir.

- AASM’ye göre BPAP tedavi endikasyonları [76]:

1- CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalar,

2- OSAS ile beraber alveoler hipoventilasyona yol açan hastalıkların bulunması (KOA, obezite hipoventilasyon sendromu, restriktif akciğer hastalıkları, vb.),

3- 15 cmH₂O üzerinde CPAP basıncı uygulanması gereken hastalardır.

- Sosyal Güvenlik Kurumu, “Sağlık Uygulama Tebliği”ne göre BPAP tedavi endikasyonları [89]:

1- CPAP cihazı verilme endikasyonu bulunup; yüksek nazal hava akımını tolere edemeyen, CPAP maskesinde önemli düzeyde hava kaçağı olan veya pozitif basınca karşı nefes verme güçlüğü yaşayan OSAS hastaları,

2- Uyku ile ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromu (restriktif akciğer hastalığı, KOAH, obezite hipoventilasyon sendromu, pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı hipoksemi-hipoventilasyon sendromu, vb.) olan hastalar olarak belirlenmiştir.

AHI <5 olan olgularda ise PAP tedavisi endikasyonu nadirdir. Üst solunum yolu direnci sendromu (UARS) olgularında CPAP ilk seçilecek tedavi yöntemidir. Cerrahi girişimi ya da ağız içi aparatı kabul etmeyen ya da bu tedavilerin başarısız olduğu basit horlama olgularında da CPAP kullanılabilir. Ayrıca hamilelerde preeklampsi ya da kalp yetmezliğinde CPAP tedavisinin klinik iyileşmede etkin rol oynadığı bildirilmiştir.

2.1.11.6.3. CPAP ve BPAP titrasyonu

Gece boyunca, tüm uyku evrelerinde ve vücut pozisyonlarında apne, hipopne ve RERA'ları ortadan kaldıran, yeterli oksihemoglobin saturasyonu sağlayan, arousalları yokedip uyku devamlılığını sağlayan ve yapısını düzelten en düşük basıncı belirleme işlemine ise CPAP/BPAP titrasyonu denir. Basınç ayarı yapılırken apne-hipopnelerin kaybolup, oksijen saturasyonunun düzelmesi esastır. Ama bunu yaparken arousalları arttırmamak gerekir. Yüksek basınç hastada arousal yaratacağından, tedavi basıncını belirlerken “etkili minimal basınca” göre ayarlamak uygun olur. CPAP titrasyonunda en çok önerilen yöntem tüm gece boyunca manuel titrasyon yapılmasıdır. CPAP titrasyonuna 4 cmH₂O basıncı ile başlanır, titrasyon için 15 cmH₂O basıncın üstüne çıkmak gerektiğinde, ekspiryum gücüne neden olabileceği için titrasyona BPAP ile devam edilir [90].

Yapılan alışmalarla OSAS tanısı alan hastaların %72-91'inin PAP tedavisine başlamayı kabul ettikleri tespit edilmiştir [91]. Bir başka bakış açısıyla hastaların dörtte biri PAP cihazı kullanmayı kabul etmemektedir [91]. Bazı araştırmacılar PAP tedavisinin etkili olabilmesi için gecede en az 6 saat ve haftada en az 6 gün kullanılması gerektiğini savunurken, bir gece kullanılmaması durumunda bile semptomların tekrar başladığını öne sürenler de vardır [92]. Gecede 4 saatlik PAP cihazı kullanımını yeterli görenlere rağmen genellikle alışmalar PAP cihazının uyku yapısını düzeltme, yeterli oksijenizasyon sağlama ve gündüz semptomlarını giderme için bütün gece boyunca kullanımını önermektedir [93]. Hastalar 1. ve 3. ay kontrollerinden sonra 6 ayda bir izlenmelidir. ÜSY yumuşak doku ödeminin gerilemesine bağlı olarak ve/veya kilo verme gibi ek önlemlerle PAP cihazının basıncı düşürülebilir.

Düzenli ve uygun basınçta PAP tedavisi alan hastaların kontrol polisomnografilerinde; horlamanın, artmış solunum çabasının ve apne-hipopnelerin kaybolduğu, oksijen satürasyonunun yükseldiği, EEG'de arousalların kaybolduğu ve hızla normal uyku fizyolojisine dönüldüğu izlenir [94]. PAP tedavisinin etkisiyle arousalların kaybolması ve uyku bölünmelerinin engellenmesi, başta aşırı uyku hali olmak üzere gündüz semptomlarının düzelmesine yardımcı olur. PAP tedavisi alan olguların taşıt kullanırken, mesleğini uygularken ve daha birçok aktivitede performansı artar; dikkat, hafıza, plan yapma yeteneği gibi kognitif fonksiyonları düzelir [95]. Sabah yorgunluk hissi ve baş ağrıları kaybolur. OSAS, sempatik tonus artışı ve bunun sonucunda sistemik hipertansiyon, kardiyak aritmi ve angina pectorise neden olabilir. Bu sempatik deşarj PAP tedavisi ile azalır [96] ve pulmoner arter basıncı düşer, böylece sağ ventrikül disfonksiyonu düzelir, hematokrit değeri düşer. OSAS'ın komplikasyonlarından biri olan hipertansiyonun PAP tedavisi ile düzeldiği bilinmektedir [97]. Son 10 yılda yapılan 6 randomize çalışmada PAP cihazı kullanan 300 hasta, plasebo veya konservatif tedavi (kilo verme, yatış pozisyonu gibi) verilenlerle karşılaştırılmış ve PAP tedavisinin özellikle gündüz aşırı uykuya eğilimi ortadan kaldırarak yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır [95]. PAP tedavisinin, kronik vibrasyon ve havayolu darlığı sonucu gelişen lateral faringeal duvar kalınlığı ve üst hava yolu ödeminin azalttığı da (MR görüntüleri konfirme edilmiş haliyle) gösterilmiştir [98]. Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konularak

PAP tedavisi uygulanan 210 hastanın 3 yıllık izlemlerinde, önemli bir toplumsal sorun olan trafik kazası oranlarının 3 kat azaldığı tespit edilmiştir [99].

OSAS tedavisiz bırakılırsa; uykuda azalan hava akımı ile gaz değişiminde düzensizliklere, belirgin hipoksiye, tekrarlayıcı arousallara ve uyku yoksunluğuna neden olur. Hipoksi sonrası kısa reoksijenizasyon periyotları, OSAS hastalarında artmış oksidatif stres ve inflamasyon ile hücresel düzeyde strese yol açar. PAP tedavisi ile oksijen desatürasyonları düzeltilerek kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma sağlanır. Kardiyovasküler komplikasyonların patofizyolojik temeli; tekrarlayan hipoksi epizodları, kısmen beraberinde aralıklı reoksijenizasyon aracılı sempatik eksitasyon, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve insülin rezistansı gibi multifaktöriyeldir. Ancak altta yatan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

2.1.12. OSAS Sonuçları

Tedavi edilmemesi durumunda OSAS'ın sonuçları ciddidir (Tablo 3). Basit esansiyel hipertansiyon gelişiminden ölüme kadar giden geniş bir spektrumu mevcuttur. Ancak bazı sonuçların gerçekte OSAS gelişmesi sonucu mu ortaya çıktığı yoksa hastalıkların daha önceden var olup OSAS gelişmesine mi sebep olduğu konusu hala tartışmalıdır.

Tablo 3. OSAS sonuçları

1) Nörolojik Sonuçları
- Serebrovasküler hastalıklar - Gündüz aşırı uykululuk hali - Sabah baş ağrıları - Huzursuz ve yetersiz uyku - Noktürnal epilepsi
2) Kardiyovasküler Sonuçları
- Sistemik hipertansiyon - İskemik kalp hastalığı - Sol kalp yetmezliği - Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği - Kardiyak aritmiler - Ani ölüm
3) Pulmoner Sonuçları
- Overlap sendromu - Bronşial hiperreaktivite
4) Psikiyatrik Sonuçları
- Bilişsel bozukluk - Depresyon ve anksiyete
5) Endokrin Sonuçları
- Libido kaybı - Empotans
6) Nefrolojik Sonuçları
- Noktüri - Proteinüri - Noktürnal enürezis
7) Gastrointestinal Sonuçları
- Gastroözefageal reflü
8) Hematolojik Sonuçları
- Sekonder polisitemi
9) Sosyoekonomik Sonuçları
- Trafik ve iş kazaları - Ekonomik kayıplar - İş kaybı - Evlilik sorunları - Yaşam kalitesinde azalma
10) Diğer
- İşitme kaybı - Glokom
11) Mortalite

2.2. OBEZİTE

2.2.1. Tanımı

Obezite; vücuda besinlerle alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artmasıyla karakterize olan kronik bir hastalıktır [100]. Erkeklerde yağ miktarı %25'i, kadınlarda ise %30'u aştığında obeziteden bahsedilmektedir [101].

Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere neden olabilen önemli bir sağlık problemidir [100]. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda diyabet, tiroid hastalıkları ve kanserle yakın ilişkisi olduğu da tespit edilmiştir [100].

2.2.2. Sıklık ve Dağılımı

Gelişmiş ülkelerin özellikle orta-düşük gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta-yüksek gelir düzeyindeki kesimlerinde daha sık görülmekle birlikte tüm dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek artmaktadır. 2000 yılında yapılan bir çalışmada toplumumuzdaki obezite [Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $>30 \text{ kg/m}^2$] oranı %25.2 ve fazla kilolu (VKİ: $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) oranı %41.7 olarak tespit edilmiştir [102]. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) sonuçlarına göre Türkiye'de obezite sıklığı %22 olarak saptanmıştır [103]. 2010 yılında tekrarlanan ve 26.499 kişinin tarandığı TURDEP II çalışmasında ise obezite sıklığı genel popülasyonda %32 olarak bulunmuştur [104]. Obezite her yaş grubunda görülmekle beraber orta yaşlarda doruk seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Kadınlarda daha sık görülür ve en önemli nedenleri arasında gebelikler sırasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir. Kadınlarda obezite daha sık görülmekte iken erkeklerde kilolu oranı daha fazladır. Evlilik sonrası dönemde her iki cinsten de prevalansta artış izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında %10-40 oranında artış

olduğu tespit edilmiş olup bu sonuçlar obezite epidemisinin varlığını göstermektedir [105].

2.2.3. Ölçümü ve Tanısı

Vücut yağ miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan, maliyeti, doğruluk dereceleri ve uygulanabilirliği farklı çeşitli yöntemler mevcuttur. Obezite tanısında kullanılan kriterler daha çok vücut ağırlığının belirlenmesine yöneliktir. Bu anlamda pek çok yöntem olmasına rağmen basit bir gözlem, VKİ ve bel çevresi ölçümü obezite tanısı için genellikle yeterli olmaktadır. VKİ yöntemi ucuz ve kolay kullanılır olması sebebiyle toplum taramaları da dahil olmak üzere en sık kullanılan yöntemdir. Fakat gebelerde, atletik yapılı kişilerde ve Uzakdoğu toplumlarında yanlış sonuçlar verebilmektedir. Obezite değerlendirilmesinde kullanılan testler Tablo 4'te gösterilmiştir [106].

Tablo 4. Obezite değerlendirilmesinde kullanılan testler

a) Klasik referans yöntemler:
1- Vücut yoğunluğu [% yağ = $(4.95 / d - 4.5) \times 100$] (d: vücut yoğunluğu) 2- Toplam vücut suyu 3- Toplam vücut potasyumu
b) Yeni teknikler:
1- İn vitro nötron aktivasyon analizi 2- Dual enerjili X ışını absorpsiyometrisi 3- Görüntüleme
c) Prediksiyon teknikleri:
1- Ağırlık/boy indeksleri 2- Deri kıvrım kalınlığı 4- Bel çevresi ve bel/kalça oranı 5- Kızılötesine yakın interaktans 6- Biyoelektrik impedans

- **Vücut Yağ Oranı (VYO):** Obezite, genel inanın tersine fazla kilolu olmak değil vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır [100,107]. Kilo artışı, yağ dokusundaki bu artışın fiziksel yapıya yansımadır. Normal vücut yapısında,

kadınlarda daha fazla olmak üzere belli miktarda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile VYO yaklaşık olarak hesaplanabilir [108].

Bu oran kadınlarda ortalama %20–30, erkeklerde %12–20 olarak saptanmıştır. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo 5’te gösterilmiştir [107]. Pratik olarak obezite, vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35’in üstünde olmasıdır [100,107,108].

Tablo 5. Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri:

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
<i>Kadın</i>			
Normal	%21-33	%23-34	%24-36
Obezite	>%39	>%40	>%42
<i>Erkek</i>			
Normal	%8-20	%11-22	%13-25
Obezite	>%25	>%28	>%30

- **Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Obezite, yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğundan dolayı ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması gerekmektedir. VKİ, en sık kullanılan ve VYO ile iyi korelasyon gösteren bir parametredir. VKİ, vücuttaki yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu sebeple büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, yaşlılarda, sporcularda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmamalıdır [109].

VKİ; kilogram olarak vücut ağırlığının, boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır [$VKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$]. Bu ölçüm vücut ağırlığının dört grupta tanımlanmasında kullanılmıştır [106]. Yetişkinlerde VKİ’ye göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 6’da gösterilmiştir [109].

Tablo 6. Vücut kitle indeksine göre yetişkinlerde obezitenin sınıflandırılması

Sınıflama	Vücut kitle indeksi (kg/m ²)
Zayıf	<18.5
Normal	18.5–24.9
Kilolu	25.0–29.9
Obez	≥30
Sınıf I	30.0–34.9
Sınıf II	35.0–39.9
Sınıf III	≥40

- **Bel/Kalça Oranı (BKO):** Vücut yağ dokusunun miktarı kadar vücuttaki dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması; Tip 2 diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ile yakın ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır. Abdominal yağ dokusundan kana sürekli serbest yağ asitleri verilmesiyle insülin direnci gelişmekte, sonuç olarak dislipidemi ve hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıkların ortaya çıkma riski daha düşüktür. Bu sebeple obeziteye bağlı riskin değerlendirmesinde BKO önemlidir. Net bir fikir birliği olmamakla birlikte, BKO'nun erkeklerde 0.9–1.0, kadınlarda ise 0.8–0.9'un üzerinde olması abdominal obezite lehinedir [110]. BKO, özellikle genel obezitesi olan hastalarda normal olacağından dolayı günümüzde çok kullanılmamaktadır. Bunun yerine bel çevresinin tek başına ölçümü yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır [106,111,112]. Erkeklerde 102 cm, kadınlarda ise 88 cm ve üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom açısından yüksek risk göstergesidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 yılında bu değerleri 94 ve 80 cm'ye çekmiştir [106,113].

2.2.4. Obezitenin Tipleri

Obezitenin ortaya çıktığı yaşa göre;

- a) Çocukluk yaşlarında başlayan ve yağ hücrelerinin sayıca çok olması ile karakterize hiperplastik tip obezite,
- b) Erişkin yaşlarda başlayan yağ hücrelerinin sayıca çoğalmayıp yalnızca hipertrofisi ile karakterize olan hipertrofik tip obezite olmak üzere iki tipi mevcuttur.

Hiperplastik tipte tedaviye cevap daha düşük oranda görülmekte iken, hipertrofik tipte ise riskler daha fazladır ancak tedaviye cevabı daha iyi olmaktadır [114]. Obezite, ayrıca vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre de sınıflandırılmıştır. Buna göre; yağ karında ve göğüste birikmiş ise erkek tipi ya da android tip obezite adı verilir. Yağ, kalça ve uylukta toplanmış ise buna da jinekoid tip obezite adı verilir [114].

Android tip obezitede hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı ve inme, jinekoid tip obeziteye oranla daha sık görülmektedir [114].

2.2.5. Obezite Epidemiyolojisi

Obezite, hemen hemen bütün toplumlarda çok yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır [115,116]. Dünya genelinde obezite prevalansı giderek artmakta ve daha çok kadınları etkilemektedir. Obezite ile ilgili çalışmaların çoğunda, obezite ile eğitim durumu ya da sosyoekonomik durum arasında tersine korelasyon olduğu tespit edilmiştir [117].

Obezitenin global prevalansının %8.2 olduğu tahmin edilmektedir. Çin ve Japonya'da %5 olan obezite prevalansı, Samoa'da %75'e çıkmaktadır [118]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşa göre düzeltilmiş obezite prevalansının, 1988-1994 yılları arasında %22.9 iken, 1999-2000 yıllarında %30.5'e yükseldiği tespit edilmiştir [119,120]. 1995'te dünyada 200 milyon civarında obez erişkin varken, 2000 yılında bu rakam 300 milyona ulaşmıştır [121]. Başka bir çalışmada, obezite prevalansının 2025 yılında %50 civarında olacağı tahmin edilmiştir [119].

Avrupa’da obezite prevalansı konusunda yapılmış en kapsamlı araştırmalardan biri 1989 yılında yayınlanan WHO MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) çalışmasıdır. Buna göre Avrupa’da obezite prevalansı erkeklerde %15, kadınlarda ise %22 olarak bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe bu oranlar da artış göstermektedir [122].

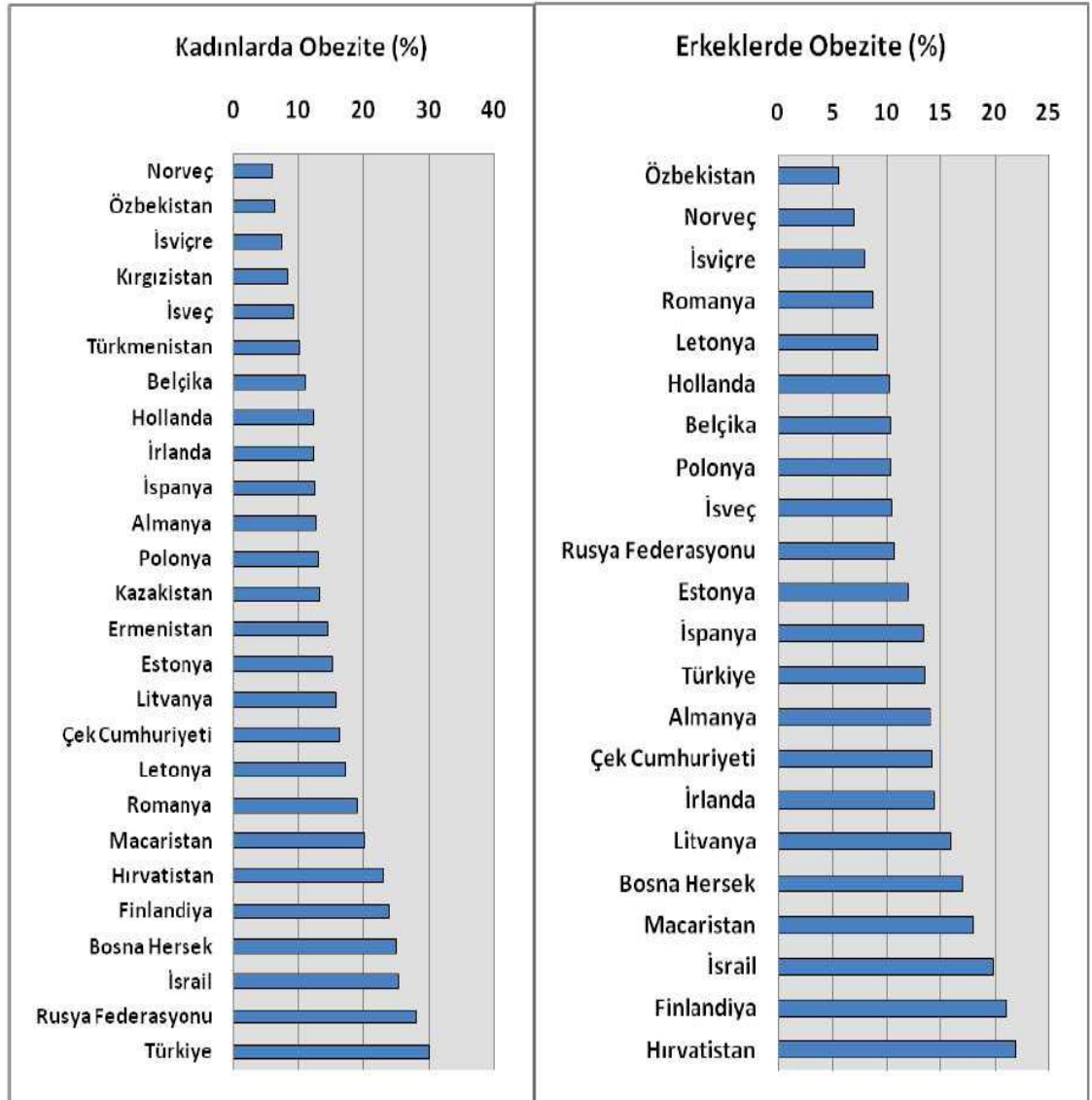
Ülkemizde obezite prevalansı özellikle kadınlarda oldukça yüksek oranlardadır. Ülkemizde 1998 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, DETAM ve Sağlık Bakanlığının gerçekleştirdiği, 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında obezite prevalansı kadınlarda %29.9, erkeklerde %12.9, genelde ise %22.3 olarak saptanmıştır [103]. TURDEP’den 12 yıl sonra 2010 yılında tekrarlanan ve 26.499 kişinin tarandığı TURDEP II çalışmasında ise obezite prevalansı genelde %32 olarak tespit edilmiştir [104]. TURDEP, TURDEP II ile karşılaştırıldığında ülkemizde 12 yılda obezite artışı kadınlarda %34, erkeklerde %107 olarak hesaplanmıştır.

TEKHARF çalışmasında Onat ve arkadaşları 1990-2000 yılları arasında ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığını; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğunu bildirmişlerdir [123]. Bu çalışmada bel çevresi >102 cm olan erkeklerin oranı %17, >88 cm olan kadınların oranı ise %56 olarak saptanmıştır [123]. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının üçüncü dekatta arttığı, 45–65 yaşları arasında zirve yaptığı tespit edilmiştir. Obezite prevalansı kırsal kesimde %19.6 iken, kentsel alanda %23.8 olarak saptanmıştır. Diğer bölgeler ile kıyaslandığında doğu illerinde obezite oranı daha düşük bulunmuştur [123].

Ülkemizde yapılan ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması’nda (TOHTA) ise VKİ’ye göre obezite insidansının kadınlarda %36.1, erkeklerde %21.6, genelde ise %25.2 olduğu saptanmıştır [102].

WHO 2005 raporuna göre tüm bölgeler arasında ortalama VKİ değerleri açısından en yüksek ortalama yaklaşık 26.5 kg/m² ile Avrupa bölgesine aittir. Bölgenin farklı ülkelerinden gelen son verilere göre, erişkin erkeklerde obezite prevalansı %20’ye, erişkin kadınlarda ise %30’a kadar çıkmıştır. Maalesef, obez erişkin kadınlarda

uluslararası düzeyde en yüksek prevalans Türkiye’den (yaklaşık %30) bildirilmiştir. Ayrıca, obez erişkin erkeklerde prevalans ülkemizde yaklaşık %13 ile birçok ülkeden fazladır. Bahsedilen uluslararası obezite prevalans değerleri Şekil 4’te gösterilmiştir [124].



Şekil 4. WHO 2005 verilerine göre Avrupa kıtasında ülke ve cinsiyetlere göre obezite oranları

2.2.6. Obezitenin Etyolojisi

Obezitenin etyolojik sınıflaması Tablo 7’de gösterilmiştir [125].

Tablo 7. Obezitenin etyolojik sınıflaması

1) Genetik obezite
- Konjenital macrosomia adipositas - Laurence-Moon Biedl Sendromu - Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite - Hiperosteosis frontalis interna ile birlikte olan obezite - Prader-Willi Sendromu - Ailevi hipoglisemi sendromu (alfa hücresi yokluğu) - Rothmund Sendromu - WAGRO Sendromu
2) Hipotalamik obezite
- Adiposo-genital distrofi (Fröhlich Sendromu) - Kleine-Levin Sendromu
3) Endokrin nedenli obezite
- İnsülinoma - Cushing Sendromu - Hipotroidi - Stein-Leventhal Sendromu - Erkek Hipogonadizmi - Hipotalamo-hipofizer cücelik - Postmenapozal obezite
4) Çevresel faktörlere bağlı obezite
- Toplumsal, ailevi, geleneksel nedenler - Psikik faktörler - Sedanter yaşam - Besin bolluğu ve eğitim eksikliği - Gebelik ve doğumlar

Tüm bu etyolojik nedenlerin ortak noktası, alınan kalorinin gerek duyulan kaloriden fazla olmasıdır. Akılda tutulması gereken önemli bir diğer nokta ise büyüme sürecinde, gebelik ile emzirme dönemlerinde ve bazı hastalıkların seyri esnasında enerji ihtiyacının artmasıdır. Ayrıca yaşlanmayla beraber metabolizma yavaşlamakta ve hareketlilik azalmaktadır. Sigara içenlerde nikotin fazladan bir oksidasyona neden olarak metabolizmayı hızlandırmakta, bu da günlük yaklaşık olarak 200 kaloriye denk gelmektedir. Bu ve başka sebeplerle de (iştah değişiklikleri gibi) sigara içenlerde obezite daha düşük oranda görülmekte ve sigarayı bırakanlarda kilo artışı ortaya çıkmaktadır [125].

Obezitenin genetik sebeplerinden biri olan WAGRO Sendromu; Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, mental retardasyon ve obeziteden oluşan bir durumdur. WAGRO Sendromu'nda genellikle delesyona uğrayan 11. kromozomda beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) geni de lokalize olmuştur. WAGRO Sendromu'na sebep olan delesyonlar, 11. kromozomdan diğer birçok gen gibi BDNF geninin de bir kısmının veya tamamının silinmesine sebep olmaktadır. WAGRO Sendromu olan kişilerde, çocukluktan itibaren başlayan fazla kilo alımından bu gen kaybı sorumlu tutulmaktadır [126].

2.2.7. Obezitenin Komplikasyonları

Yapılan birçok çalışmada, obezitede artan yağ dokusuna bağlı olarak önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilecek ciddi komplikasyonlar gelişebileceği gösterilmiştir. Tablo 8’de obeziteye eşlik eden başlıca hastalıklar gösterilmiştir [127].

Tablo 8. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları

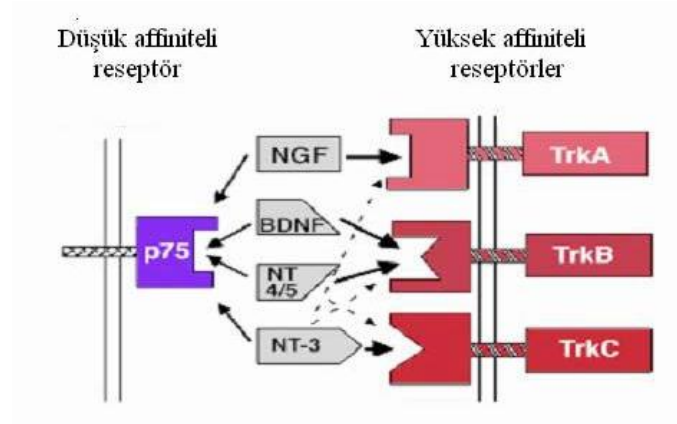
Kardiyovasküler Sistem	Aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, derin ven trombozu
Solunum Sistemi	Primer alveolar hipoventilasyon (OHS), dispne, obstrüktif uyku apnesi (OSAS)
Metabolik-Endokrin Sistem	Tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, polikistik over sendromu, metabolik sendrom
Gastrointestinal Sistem	Hiatus hernisi, reflü, non-alkolik yağlı karaciğer, safra taşları, kolorektal kanser, hemoroid
Nörolojik Sistem	Sinir sıkışmaları, siyatalji
İskelet Sistemi	Osteoartrit, düztabanlık
Genitoüriner Sistem	Stres inkontinansı, fertilite azalması, cinsel ilişkide mekanik güçlük, üriner taşlar, gebelik komplikasyonları
Meme ile ilgili	Meme kanseri, jinekomasti
Psikososyal	Depresyon, anksiyete, iş bulmada güçlük, yüksek hayat sigortası primleri, ameliyat riskinde artış
Diğer	Horlama, kronik iltihabi reaksiyon (CRP yüksekliği)

2.3. NÖROTROFİK FAKTÖRLER

Nörotrofik faktörler, nöronal ağların oluşumunda ve plastisitesinde önemli düzenleyicilerdir [128]. Nörotrofik faktörler, esas olarak santral sinir sisteminde nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken; nörotransmitterlerin görev yaptığı fonksiyonel olarak önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine de katkıda bulunurlar. Hücre ölümünde (apoptozis), programlanmasında ve yürütülmesinde de önemli rolleri mevcuttur. Belli nöronlara spesifik nörotrofik faktörlerin, endojen veya eksojen sebeplere bağlı olarak eksikliğinin; o nöron ya da nöron grubunun ölümü ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zincirini tetikleyen bir etken olabileceği düşünülmektedir [129].

Yapılan çalışmalar sonucunda bir çok nörotrofin saptanmıştır. Bunlar içinde en önemlileri; beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, brain derived neurotrophic factor), sinir büyüme faktörü (NGF, nerve growth factor), nörotrofik faktör-3 (NT-3), nörotrofik faktör-4 (NT-4) ve nörotrofik faktör-5 (NT-5)'tir [129].

Nörotrofik faktörler, iki farklı reseptör üzerinden etki gösterirler. Bunlar; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz (Trk) reseptörleri ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptörlerdir (p75). NGF, Trk-A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4/5 Trk-B reseptörüne; NT-3 ise Trk-C reseptörüne bağlanmaktadır [130]. P75 reseptörleri ise Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluştururlar ve sinyal iletimini düzenlerler [130]. Nörotrofin reseptörleri Şekil 5'te gösterilmiştir.



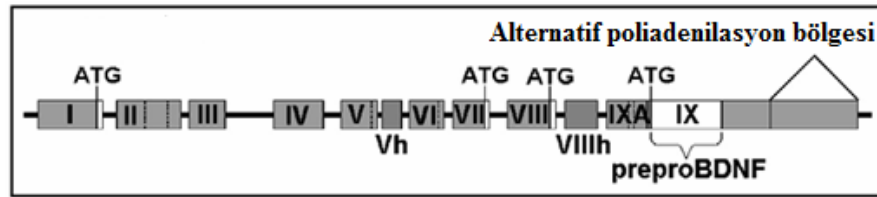
Şekil 5. Nörotrofin reseptörleri

2.3.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyinde en çok bulunan nörotrofin, beyin kaynaklı nörotrofik faktördür (BDNF). BDNF; nöronların büyümesi, sinaptik fonksiyon ve nöral plastisitenin devamı açısından önemli bir moleküldür [131]. Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda üretilir. BDNF, öğrenme, hafıza ve yüksek bilişsel işlevlerin gerçekleştiği hipokampus, korteks ve bazal ön beyinde aktiftir [132]. Alzheimer hastalarında, BDNF mRNA ve BDNF protein seviyelerinin hipokampusta ve diğer kortikal alanlarda azalmış olduğu gösterilmiştir.

BDNF mRNA'sı daha düşük miktarlarda; timus, karaciğer, dalak, kalp ve akciğerlerde de tespit edilmiştir.

BDNF geni, insanlarda 11. kromozomun kısa kolunda bulunur (11p13). İnsan BDNF geni, 11 ekson ve her biri gelişimsel olarak düzenlenen ve dokuya özel 9 fonksiyonel promotor bölgeye sahiptir (Şekil 6) [133].



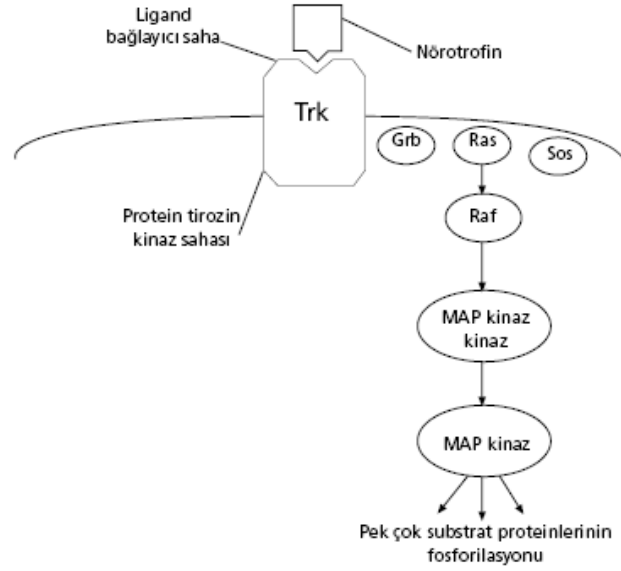
Şekil 6. BDNF geni

BDNF proteini, pre-proBDNF olarak sentez edildikten sonra endoplazmik retikulumda öncül dizisinin kesimi sonucu 32kDa'luk proBDNF olarak Golgi aygıtı aracılığıyla trans Golgi ağına (TGN) hareket eder. ProBDNF, intrasellüler alanda furin veya pro-konvertaz enzimleri tarafından kesilerek ya da proBDNF olarak salındıktan sonra ekstrasellüler alanda metalloproteinaz ve plazmin gibi proteazlarla kesilerek 14kDa'luk olgun BDNF'yi (mBDNF) meydana getirir [134].

BDNF'nin en önemli işlevsel özellikleri; nöronları koruması ve hayatta kalmalarını sağlamasıdır [135]. BDNF kendi tirozin kinaz reseptörüne bağlandıktan sonra Ras/MAPK ve fosfotidil inozitol-3 kinaz/Akt yolak reaksiyonlarını kapsayan bir dizi büyüme ve hayatta kalımı tetikleyen hücre içi sinyal yollarını uyarabilir [136].

Trk'nin ekstrasellüler kısmında nörotrofin için ligand-bağlayıcı bölge, sitoplazmik kısmında ise bir protein tirozin kinaz mevcuttur. BDNF, Trk reseptörüne bağlandığında protein kinaz aktive olur ve Grb, Sos gibi birleşecek proteinleri yakınına çeker, bunu küçük bir G proteini olan Ras'ın aktivasyonu takip eder. Aktive olmuş Ras, bir dizi proteinin fosforilasyonunu başlatır. Raf isimli protein kinazı aktive eder, bu da başka bir protein kinaz olan MAP (Mitojen Aktivatör Protein) kinaz kinazı aktive eder. MAP kinaz kinaz da MAP kinaz isimli başka bir protein kinazı aktive eder. Bu da pek çok substrat proteinlerini fosforile etmek suretiyle önemli bir proapoptotik protein olan, Bcl-2 ile ilişkili ölüm destekleyici protein (BAD: Bcl-2 associated death promotor protein) üretiminin durdurulması ve temel antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun arttırılması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. BAD, apoptotik sürecin içerisinde yer almaktadır ve bu sürecin durması veya yavaşlaması hücrenin zarar görmesini engellemektedir. Bu etkilerin ortaya çıkmasında cAMP yanıt elemanı bağlayan proteinin (CREB-cAMP response element binding protein) önemli rolü vardır. Bu reseptörlerin uyarılmasının, yetişkinlerde nöral devrelerin yeniden düzenlenmesini gerçekleştiren sinaptik plastisitede önemli rolü vardır (Şekil 7) [137].

BDNF, noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların gelişimini destekleyip onları toksik hasarlardan korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisi ile nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler [138]. Bir çalışmada fare korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişmenin arttığı izlenmiştir [139]. Bir başka çalışmada ise fare striatumunda hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücrelere nörotoksin uygulanmış, implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin aksine serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği tespit edilmiştir [140]. Bu çalışmalar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğunu ve nöroplastisite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.



Şekil 7. Nörotrofinlerin reseptör düzeyinde ortak eylem mekanizması [137]

BDNF, sinaptik protein sentezinin regülasyonunda rol alır ve sekretuar mekanizmaların up-regülasyonu yoluyla nörotransmitter salınımını düzenler. BDNF, kültürde granül hücrelerine uygulandığında Trk-B bağımlı, hızlı sinaptofizin up-regülasyonunu uyarır. Sinaptofizin, sinir uçlarında bulunan sinaptik veziküllerin integral membran proteinidir [141]. BDNF, embriyonik ratlardan alınan kültüre edilmiş kortikal nöronlara uygulandığında, hem ekzositozu kapsayan çeşitli vezikülle ilişkili protein düzeylerini hem de yoğun çekirdekli veziküllerin sayısını arttırmaktadır [142]. BDNF, sinaptik veziküllerin sinir sonları içindeki sekestrasyondan salınımı için zorunludur [143]. Bahsedilen BDNF faaliyetleri nöron fonksiyonlarının stabil ve uzun vadeli şekilde geliştirilmesini sağlamaktadır.

BDNF, bazı memeli türlerinde kök hücre farklılaşmasını ve hayatta kalımını düzenler [144]. Bu ihtimal, rat beynindeki BDNF infüzyonu [145] veya aşırı ekspresyonunun [146], birden fazla beyin sahasında nöroenezin artmasına yol açtığı gerçeğiyle desteklenmektedir. Hipokampal dental girus içinde BDNF ekspresyonunu arttıran riluzol bileşiğinin, aynı zamanda aynı beyin sahasında BDNF'ye bağımlı şekilde nöral kök hücre proliferasyonunu uyardığı tespit edilmiştir [147].

Öğrenme ve bellek oluşumu, santral sinir sisteminin içeriden ve dışarıdan gelen uyarılara karşı en etkili uyum biçimidir. Uzun dönemli potansiyasyon (LTP: Long

Term Potentiation), öğrenme ve hafızayla ilişkili sinaptik güçlenme işlemi olarak tanımlanmıştır; santral sinir sisteminin birçok bölgesinde, özellikle de hipokampusta LTP'nin olduğu gösterilmiştir. LTP'nin oluşması, nöroplastisite ve sinaptik plastisite ile ilişkili uyumsal bir cevaptır. LTP'nin oluşması için belirli bir eşik değerin üzerinde BDNF gerektiği ve fazla miktarda BDNF'nin uzun süreli depresyonu (LTD) engellediği tespit edilmiştir [148].

Bir nöronun yaşamına devam edebilmesi için en önemli gereksinimi, o nöronun uyarana alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyarana almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz gözlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış gözlenmektedir [136]. Alınan uyarılarla beraber BDNF hem yeni sinaptik oluşumlara yol açmakta hem de pro-apoptotik protein olan BAD yapımını inhibe etmektedir. BDNF transkripsiyonunda rol oynayan CREB proteini, aynı zamanda anti-apoptotik olan Bcl-2 düzeylerini de arttırmaktadır.

Nörotrofinler, fosfoinositol 3-kinaz/Akt ve Ras/MAPK yolları üzerinden etki ederek nöron apoptozisini düzenlerler. Ras/MAPK yolları reaksiyonları yoluyla CREB proteininin aktive edilmesi, Rsk'lar adı verilen CREB kinazlar ya da ribozomal S6 kinazlar tarafından yönetilir. Aktifleşen Rsk, pro-apoptotik BAD proteininin fosforilasyonunu arttırmak suretiyle bu proteini inaktive eder. Rsk, aynı zamanda CREB proteininin fosforilasyonunu artırır ve anti-apoptotik Bcl-2'nin ekspresyonunu artırarak nöronları korur [149]. Nöronal aktivite; BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere transportunu ve BDNF proteininin sinaptik aralığa salınımını stimüle etmektedir. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalmasında da etkili olmaktadır [150].

Serum BDNF miktarının büyük bir bölümü trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi üretemezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belli bir uyarıyla salgılarlar [151]. BDNF, kan-beyin bariyerini çift yönlü olarak geçebilmektedir [152]. Hayvan deneylerinde, farelerde serum BDNF düzeyi ile kortikal BDNF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir [153]. Santral sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında

sıkı bir ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Şu anda serum BDNF düzeylerinin kaynağını açıklayan iki hipotez mevcuttur. Bunların birincisi, trombositlerdeki BDNF'nin kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminden geldiğini öne sürmektedir [151]. Diğer hipotez ise, trombositlerinden salınan BDNF miktarının serumdaki BDNF miktarını yansıttığını iddia etmektedir [154].

Nörotrofik faktörler, özellikle de BDNF, solunum nöronlarının olgunlaşmasını ve farklılaşmasını düzenler. İdyopatik Konjenital Santral Hipoventilasyon Sendromu (Ondine'in Laneti) olan çocukların beyin-omurilik sıvılarında BDNF düzeyleri daha düşük bulunmuştur [155]. Bu hastalarda gözlenen solunum bozukluklarında, BDNF sentezindeki bozukluğun rolü olduğu düşünülmektedir [155].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Çalışmaya dahil edilen 167 birey, bir üçüncü basamak sağlık kuruluşu olan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi Uyku Laboratuvarı'ndan toplanmıştır. Hastalar genel olarak Kayseri ili ve çevre illerinde ikamet etmektedir. Hastalardan 90 kişiye (55 erkek ve 35 kadın) ilk kez OSAS tanısı konulmuştur; 77 kişide (41 erkek ve 36 kadın) ise OSAS tespit edilememiştir. Obezitenin etkisini ortadan kaldırmak için hastalar OSAS veya obezite varlığına/yokluğuna göre dört gruba ayrılmıştır: 1. grup, hem OSAS hem de obezitesi olan; 2. grup OSAS'ı olup obezitesi olmayan; 3. grup obezitesi olup OSAS'ı olmayan; 4. grup hem OSAS hem de obezitesi olmayan kişilerden oluşmaktadır. Her gruba 45 kişi alınması planlanmıştır, fakat 3. grup 32 hastadan oluşmaktadır. Bütün hastalara tam montajlı polisomnografi (PSG) uygulanmıştır. AHİ temelinde hastalar OSAS'ı olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır. Ayrıca VKİ temelinde hastalar obezitesi olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır. UARS, santral apne veya narkolepsi gibi diğer uyku bozuklukları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmektedir (Proje no: TTU-2014-5230). Çalışma kurumsal etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik kurul onay no: 2013/464) ve tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

3.2. METABOLİK PARAMETRELER

Kan örnekleri kan lipoproteinlerinin ölçümü için bir gece açlıktan sonra sabah aç olarak *vena mediana cubiti*'den alınmıştır. Serum trigliseritleri (TG), total kolesterol (TK) ve lipoproteinler ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

3.3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Antropometrik ölçümler daha önce tarif edilen yöntemlere uygun olarak, bir teknisyen tarafından gerçekleştirilmiştir. Kısaca, bel çevresi *crista iliaca superior*'un en yüksek noktası ve son kosta marjının en alçak noktası arasındaki hattın ortasından ölçülmüştür; kalça çevresinin en geniş olduğu yer kalça çevresi olarak kaydedilmiştir. Tüm ölçümler hasta ayakları bitişik şekilde ayakta dururken yapılmıştır.

3.4. POLİSOMNOGRAFİ (PSG)

Tüm hastalara bir gece boyunca tam montajlı PSG yapılmıştır ve AHI'ye göre gruplandırılmışlardır. Test sırasında; dört elektroensefalografi (EEG) kanalı (C3/A2, C4/A2, O1/A2 ve O2/A1), iki elektrookülogram (EOG), bir çene altı ve bilateral tibial elektromiyogramlar (EMG), elektrokardiyografi (EKG), hava akımı (nazal kanül ya da nazal-oral termistor ile), vücut pozisyonu, solunum eforu (torakal ve abdominal piezoelektrik kemerlerle), arteriyel oksihemoglobin saturasyonu (parmak ucundan, pulse oksimetre cihazı ile) ölçülüp değerlendirilmiştir. Uyku testi için 64 kanallı, Compumedics E-Series PSG sistemi (Victoria/Avustralya) kullanılmıştır. Veriler ilgili kayıt cihazı yardımıyla kaydedilmiştir. Uyku çalışması analizi ve uyku evreleri Rechtschaffen ve Kales kılavuzunun standart kriterlerine göre skorlanmıştır. Obstrüktif apne ve hipopneler, olay sırasında solunum çabalarının tespiti ile santral olaylardan ayırt edilmiştir.

3.5. TANIMLAR

Obezite, VKİ ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanmıştır. VKİ: 30-35 olanlar hafif; 35-40 olanlar orta ve 40 üzeri olan hastalar ağır obez kabul edilmiştir [109]. OSAS tanısı uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırmasına göre konulmuştur [40]. Solunum

olayı, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından yayınlanan yaygın klinik kriterlere göre tanımlanmıştır [160]. Hava akımının en az 10 saniye süreyle kesilmesi apne olarak tanımlanmıştır. Hipopne ise, uyku sırasında solunum amplitüdünün başlangıç değere göre en az %30 azalması ve olay öncesi bazal satürasyona göre satürasyonda %4'lük azalma olması veya solunum amplitüdünün başlangıç değere göre en az %50 azalması ve olay öncesi bazal satürasyona göre satürasyonda %3'lük azalma olması olarak tanımlanmıştır. AHİ, uykunun saati başına düşen obstrüktif apne ve hipopnelerin sayısı olarak tanımlanmıştır. AHİ <5/sa olan kişilerde OSAS olmadığı kabul edildi, AHİ ≥5/sa olan kişilere ise OSAS tanısı konulmuştur. Daha sonra OSAS tanısı konan hastalar hafif (AHİ: 5-15/sa), orta (AHİ: 15-30/sa) ve ağır OSAS (AHİ >30/sa) olarak sınıflandırılmıştır. Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ), aşırı uykululuğu denetlemek için kullanılmıştır. EUÖ skoru 10'un altında olan kişilerin aşırı uykululuğu olmadığı kabul edilmiştir. 10 ve üzerinde olan EUÖ skoru ise OSAS tanısı koymada kullanılmıştır. BKO, vücuttaki yağ dokusunun dağılımını değerlendirmek için kullanılmıştır. BKO'nun erkeklerde 0.9–1.0, kadınlarda ise 0.8–0.9'un üzerinde olması abdominal obezite lehine değerlendirilmiştir [110].

3.6. BDNF GEN POLİMORFİZMLERİ [rs6265 (196G>A) ve rs925946]

3.6.1. DNA İzolasyonu

Kandan genomik DNA eldesi için High Pure PZR Template Preparation Kit kullanılmıştır. Grup I (45 kişi), Grup II (45 kişi), Grup III (32 kişi) ve Grup IV (45 kişi) hastalardan EDTA'lı tüplere 5 ml periferik kan alınmıştır ve DNA eldesi için aşağıda sıralanan aşamalar uygulanmıştır.

Liyofilize haldeki Proteinaz K'ya 5 ml distile su ilave edilmiştir. İnhibitör Removal Buffer 20 ml etanol eklenerek, yıkama solüsyonu (wash buffer) 80 ml etanol eklenerek hazırlanmıştır. Ön hazırlık aşamasından sonra aşağıdaki işlem sıralaması uygulanmıştır;

1. 1,5 ml'lik ependorf tüplere 200 µl kan örneği alınmıştır.
2. Üzerlerine 200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinaz K eklenerek iyice karıştırılmıştır.

3. Karışım 10 dakika 70 °C’de inkübasyona bırakılmıştır.
4. DNA’ların çökmesini sağlamak için, daha sonra her tüpe 100 µl isopropanol eklenmiş ve pipetle karıştırılmıştır.
5. Hasta sayısı kadar toplama tüpü çıkartılmış ve her birine filtreli tüp yerleştirilmiştir. Hazırlanan bu karışım toplama tüplerine aktarılmıştır.
6. Tüplerdeki karışım 8000xg’de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
7. Toplama tüpleri atılmış ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alınmıştır.
8. Her tüpe 500 µl inhibitör removal buffer eklenmiş ve 8000xg’de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
9. Toplama tüpleri atılmış ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alınmıştır.
10. Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklenmiş ve 8000xg’de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
11. Toplama tüpleri atılmış ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alınmıştır.
12. Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklenmiş ve 8000xg’de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
13. Toplama tüplerindeki sıvı dökülmüş ve tekrar 13000xg’de 10 saniye karıştırılmıştır.
14. Toplama tüpleri atılmış ve filtreli tüpler 1,5 ml’lik ependorf tüplerine alınmıştır.
15. Her tüpe önceden ependorflara bölünerek hazırlanmış ve 70 °C’de bekleyen elution buffer'dan 200 µl eklenmiştir.
16. Ependorf tüplerindeki karışım 8000xg’de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
17. Elde edilen DNA örneklerinin nano drop'ta konsantrasyonu ölçülmüş ve her bir örneğin üzerine yazılmıştır.
18. DNA örnekleri sonra çalışılmak üzere -20 °C’de saklanmıştır.

3.6.2. Örneklerin PCR İçin Hazırlanışı

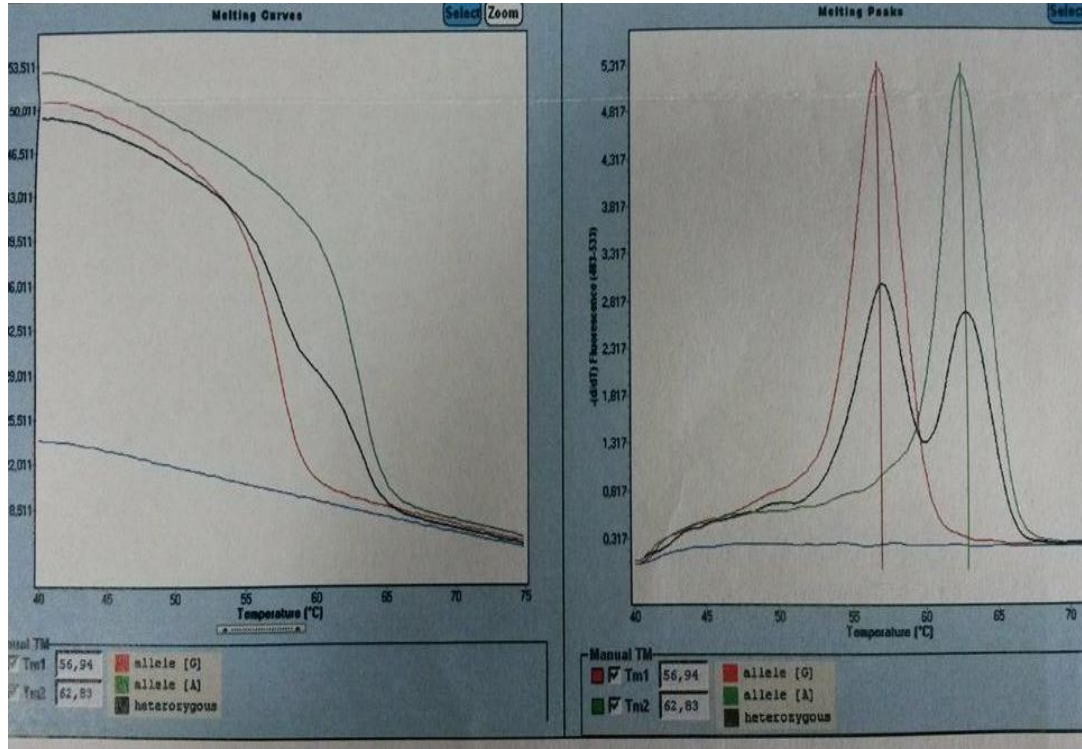
PCR mix aşağıdaki miktarlar eklenerek hazırlanmıştır;

1. LightCycler Fast-Start Enzim (1a) ve LightCycler Fast-Start Reaksiyon Karışımı Hyprobe (1b) karıştırılmış ve karışıma LightCycler Fast-Start DNA Master Hyprobe yeni ismi etiketlenmiştir.

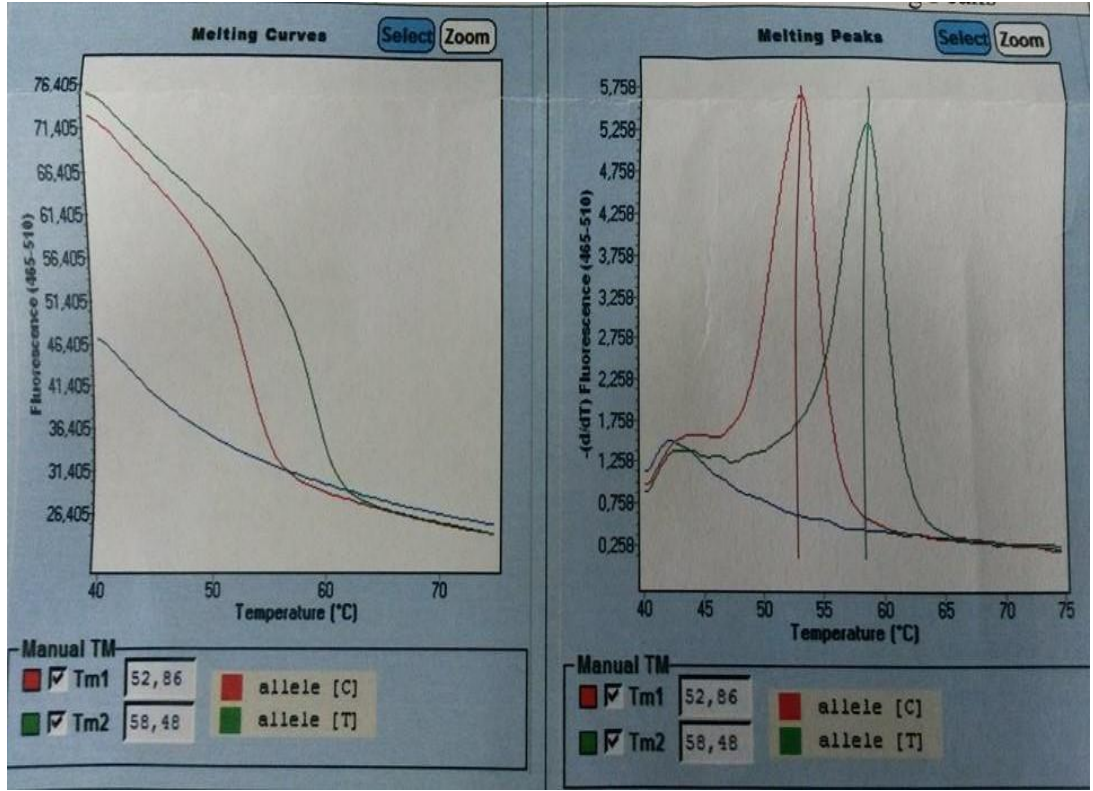
LightCycler Fast-Start DNA Master Hyprobe	2 µl
MgCl ₂ stok solüsyonu (Mavi Kapak)	1,6 µl
SNP Primer/Probe	1 µl
PCR-grade su (renksiz kapak)	10,4 µl

2. 15 µl mix plate üzerine dağıtılmış ve 5 µl DNA eklenmiştir.

3. Plateler'in üzeri LightCycler480 sealing foil ile sıkıca kapatılmıştır. Plateler 1000rpm de 10 saniye santrifüj edildikten sonra LightCycler480 cihazına yüklenmiştir.



Şekil 8. Rs6265 BDNF geni p.Val66Met (c.196G>A) PCR Görüntüsü



Şekil 9. Rs8192466 BDNF Geni C>T Dönüşümü PCR Görüntüsü

3.7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler için SPSS yazılımı (Statistical Package for the Social Sciences, 15.0 versiyonu; SSPS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımı one-sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile test edilmiştir ve veriler ortalama değer $\pm$ standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum aralıklar şeklinde gösterilmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve grup yüzdeleri olarak rapor edilmiştir. OSAS'lı olan ve olmayan hastalar arasındaki normal dağılım gösteren ve göstermeyen değişkenler, uygun şekilde sırasıyla çiftlenmemiş t-testi, Mann-Whitney U-testi ve Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler x2 testi ile analiz edilmiştir. İki den fazla grupların karşılaştırılmasında parametrik veriler için one way Anova, nonparametrik olanlar için Kruskal Wallis-Varyans Analizi, sayılamayanlar için ki-kare testi uygulanmıştır. Tüm p değerleri iki taraflı idi ve 0.05'ten düşük p değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Dört grup arasında demografik, antropometrik ve lipit profili gibi özelliklerin karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir. Bu gruplar arasında; yaş, vücut kitle indeksi, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi açısından ortalama değerlerde belirgin farklılık izlenmiştir ($p<0.05$) ancak BKO açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Triglicerit ve HDL kolesterol seviyeleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemişken ($p>0.05$); total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri açısından gruplar arasında belirgin farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 10’da dört gruba ait hastaların EUÖ (Epworth Uykululuk Ölçeği) skorları ve polisomnografi profilleri gösterilmiştir. Hastalar arasında TUS, UBL, uyku etkinliği, minimum spO_2 , ortalama spO_2 ve AHİ açısından belirgin farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$); ancak REM uykusu ve EUÖ bakımından anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$).

Obezitesi olan hastaların VKİ’ye göre obezite ağırlıkları Tablo 11’de gösterilmiştir. Ağır obezitesi olan 17 hastadan 14’ünde (%82.4); orta dereceli obezitesi olan 26 hastadan 16’sında (%61.5) ve hafif obezitesi olan 34 hastadan 15’inde (%44.1) OSAS tespit edilmiştir. Obezite ağırlığına göre hastalar arasında OSAS tanısı alma açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.031$).

Tablo 9. 4 gruba ait hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri

Değişkenler	Grup 1 (n=45)	Grup 2 (n=45)	Grup 3 (n=32)	Grup 4 (n=45)	p-değeri
Cinsiyet E:K	18:27	37:8	10:22	31:14	<0.001
Yaş (yıl)	54.8 ± 9.6	49.8 ± 10.3	48.1 ± 11.1	40.7 ± 12.7	<0.001
VKİ (kg/m ²)	38.3 ± 6.3	27.3 ± 2.2	34.6 ± 3.7	25.5 ± 2.9	<0.001
<i>Antropometri</i>					
Boyun çevresi (cm)	42.7 ± 4.9	40.9 ± 3.6	40.1 ± 4.3	37.5 ± 3.6	<0.001
Bel çevresi (cm)	122.8 ± 12.1	103.9 ± 7.9	115.0 ± 9.3	94.8 ± 10.7	<0.001
Kalça çevresi (cm)	126.8 ± 17.2	107.1 ± 9.2	119.0 ± 10.3	99.9 ± 9.2	<0.001
BKO	0.97 ± 0.10	0.97 ± 0.07	0.97 ± 0.08	0.95 ± 0.08	>0.05
<i>Lipit profili (mg/dl)</i>					
TG	164.3 ± 78.7	164.0 ± 71.4	144.4 ± 51.7	155.3 ± 95.5	>0.05
TK	195.8 ± 55.0	217.9 ± 56.1	187.8 ± 36.9	180.9 ± 34.2	0.02
LDL-K	122.5 ± 44.5	141.3 ± 47.4	116.4 ± 34.5	109.3 ± 32.3	0.02
HDL-K	40.3 ± 9.0	44.3 ± 11.9	43.0 ± 12.2	42.5 ± 11.3	>0.05

E, erkek; K, kadın; VKİ, vücut kitle indeksi; BKO, bel/kalça oranı; TG, trigliserit; TC, total kolesterol; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ve HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol. Cinsiyet dışında veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 10. 4 gruba ait hastaların EUÖ skorları ve PSG profilleri

Değişkenler	Grup 1 (n=45)	Grup 2 (n=45)	Grup 3 (n=32)	Grup 4 (n=45)	p-değeri
TUS (dk)	361.5 ± 33.5	342.4 ± 45.9	325.3 ± 64.3	313.7 ± 63.2	<0.001
UBL (dk)*	0.0 (0-35)	1.0 (0-67)	4.5 (0-129)	11 (0-142)	<0.001
UE (%)	93.1 ± 7.2	88.5 ± 13.4	84.0 ± 15.5	82.0 ± 14.0	<0.001
REM uykusu (%)	9.4 ± 6.4	9.5 ± 5.7	12.0 ± 5.4	11.8 ± 6.7	>0.05
Minimum SpO ₂ (%)	64.3 ± 14.5	78.7 ± 8.1	85.3 ± 6.8	88.5 ± 5.6	<0.001
Ortalama SpO ₂ (%)*	86.0 (55-91)	91.0 (77-96)	93.0 (65-96)	94.0 (70-97)	<0.001
AHİ	59.3 ± 21.5	35.0 ± 19.6	3.7 ± 1.4	3.5 ± 1.4	<0.001
EUÖ	13.6 ± 5.01	12.0 ± 4.3	11.7 ± 4.7	10.3 ± 4.4	>0.05

PSG, polisomnografi; TUS, toplam uyku süresi; UBL, uykuya başlama latansı; UE, uyku etkinliği; REM, hızlı göz hareketleri; SpO₂, parmak oksijen saturasyonu; AHİ, apne-hipopne indeksi ve EUÖ, Epworth uyukuluk ölçeği. * (minimum-maksimum). Diğer veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 11. Grup 1 ve 3 hastaların obezite ağırlığı

		Gruplar		Total (n,%)	p-değeri
		OSAS(+)Obezite(+) (n=45)	OSAS(-)Obezite(+) (n=32)		
Obezite ağırlığı	Hafif (n,%)	15 (44.1)	19 (55.9)	34 (100)	0.031
	Orta (n,%)	16 (61.5)	10 (38.5)	26 (100)	
	Ağır (n,%)	14 (82.4)	3 (17.6)	17 (100)	

Tablo 12. Grup 1 ve 2 hastaların OSAS ağırlığı

		Gruplar		Total (n,%)	p-değeri
		OSAS(+)Obezite(+) (n=45)	OSAS(+)Obezite(-) (n=45)		
OSAS ağırlığı	Hafif (n,%)	0 (0)	4 (100)	4 (100)	<0.001
	Orta (n,%)	0 (0)	20 (100)	20 (100)	
	Ağır (n,%)	45 (68.2)	21 (31.8)	66 (100)	

Tablo 12’de OSAS’ı olan hastaların AHİ’ye göre ağırlık dereceleri gösterilmiştir. Ağır OSAS’ı olan 66 hastadan 45’inde (%68.2) obezite mevcut iken; orta dereceli OSAS’ı olan 20 hastada ve hafif OSAS’ı olan 4 hastada obezite mevcut değildi. OSAS ağırlığına göre hastalar arasında obezite açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$).

BDNF rs6265 (196G>A) (Val66Met) polimorfizminin genotipik sıklığının gruplara göre dağılımı Tablo 13’te gösterilmiştir (Guanin bazı, valin aminoasidini; adenin bazı ise metiyonin aminoasidini kodlamaktadır). 196G/G genotipi (*valin-valin*) taşıyan toplam 117 kişinin 25’inde (%21.4) hem OSAS hem de obezite mevcut iken; 39’unda (%33.3) OSAS mevcut idi ancak obezitesi mevcut değildi. Bu kişilerin 19’unda (%16.2) obezite mevcut iken OSAS saptanmamıştır; 34’ünde (%29.1) ise ne

obezite ne de OSAS tespit edilmiştir. 196G/A genotipi (*valin-metionin*) taşıyan toplam 48 kişinin 20'sinde (%41.7) hem OSAS hem de obezite mevcut iken; 5'inde (%10.4) OSAS mevcut idi ancak obezitesi mevcut değildi. Bu kişilerin 12'sinde (%25.0) obezite mevcut iken OSAS saptanmamıştır; 11'inde (%22.9) ise ne obezite ne de OSAS tespit edilmiştir. Gruplar arasında *BDNF rs6265* polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.013$). Bu farklılığın kaynağı 2. gruptaki hastalarda diğer gruplara kıyasla *BDNF 196G/G* polimorfizminin daha sık; *BDNF 196G/A* polimorfizminin ise daha az görülmesidir.

Tablo 14'te ise *BDNF 196G>A* polimorfizminin cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir. 196G/G genotipi taşıyan 117 kişinin 71'i (%60.7) erkek iken; 46'sı (%39.3) kadın idi. Polimorfizm açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 13. *BDNF (Val66Met)* polimorfizminin genotipik sıklığının gruplara göre dağılımı

Değişkenler		Gruplar				Total (n,%)	p-değeri
		Grup 1 (n=45)	Grup 2 (n=45)	Grup 3 (n=32)	Grup 4 (n=45)		
Polimorfizm-1 (<i>rs6265</i>)	GG (n,%)	25 (21.4)	39 (33.3)	19 (16.2)	34 (29.1)	117 (100)	0.013
	GA (n,%)	20 (41.7)	5 (10.4)	12 (25.0)	11 (22.9)	48 (100)	
	AA (n,%)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	

G, guanin; A, adenin.

Tablo 14. *BDNF (Val66Met)* polimorfizminin genotip sıklığının cinsiyete göre dağılımı

		Polimorfizm-1 (<i>rs6265</i>)			Total (n,%)	p-değeri
		GG (n=117)	GA (n=48)	AA (n=2)		
Cinsiyet	Erkek (n,%)	71 (74)	24 (25)	1 (1)	96 (100)	>0.05
	Kadın (n,%)	46 (64.8)	24 (33.8)	1 (1.4)	71 (100)	

Obezite ağırlığının *BDNF 196G>A (Val66Met)* polimorfizmi ile ilişkisi Tablo 15'te gösterilmiştir. Toplam 77 obez hastanın 44'ünde (%57.1) 196G/G genotipi; 32'sinde

(%41.6) 196G/A genotipi ve 1 kişide 196A/A genotipi saptanmıştır. 196G/G genotipi taşıyan 44 obez hastanın 9’unda ağır; 16’sında orta ve 19’unda ise hafif obezite mevcut idi. Obezite ağırlığı ile *BDNF* (V66M) polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 16’da OSAS ağırlığının *BDNF* 196G>A (V66M) polimorfizmi ile ilişkisi gösterilmiştir. PSG sonucu OSAS tespit edilen toplam 90 hastanın 64’ünde (%71.1) 196G/G genotipi; 25’inde (%27.8) 196G/A genotipi ve 1 kişide 196A/A genotipi saptanmıştır. 196G/G genotipi taşıyan 64 OSAS hastasının 46’sında ağır; 15’inde orta ve 3’ünde ise hafif OSAS mevcut idi. OSAS ağırlığı ile *BDNF* (V66M) polimorfizmi arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 15. Obezite ağırlığının *BDNF* (V66M) polimorfizmi ile ilişkisi

		Polimorfizm-1 (<i>rs6265</i>)			Total (n,%)	<i>p</i> -değeri
		GG (n=44)	GA (n=32)	AA (n=1)		
Obezite ağırlığı	Hafif (n,%)	19 (55.9)	14 (41.2)	1 (2.9)	34 (100)	>0.05
	Orta (n,%)	16 (61.5)	10 (38.5)	0 (0)	26 (100)	
	Ağır (n,%)	9 (52.9)	8 (47.1)	0 (0)	17 (100)	

Tablo 16. OSAS ağırlığının *BDNF* (V66M) polimorfizmi ile ilişkisi

		Polimorfizm-1 (<i>rs6265</i>)			Total (n,%)	<i>p</i> -değeri
		GG (n=64)	GA (n=25)	AA (n=1)		
OSAS ağırlığı	Hafif (n,%)	3 (75)	1 (25)	0 (0)	4 (100)	>0.05
	Orta (n,%)	15 (75)	4 (20)	1 (5)	20 (100)	
	Ağır (n,%)	46 (69.7)	20 (30.3)	0 (0)	66 (100)	

Tablo 17’de obezitesi olan ve olmayan kişiler arasında *BDNF* (V66M) polimorfizmi genotipik sıklığı karşılaştırılmıştır. Obezitesi olan 77 kişiden 44’ünde (%57.1) G/G genotipi ve 32’sinde (%41.6) G/A genotipi mevcut iken; obezitesi olmayan 90 kişiden 73’ünde (%81.1) G/G genotipi ve 16’sında (%17.8) G/A genotipi tespit

edilmiştir. Obezitesi olan ve olmayan kişiler arasında *BDNF* rs6265 polimorfizmi açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.003$).

Tablo 18’de OSAS’ı olan ve olmayan kişiler arasında *BDNF* (V66M) polimorfizmi genotipik sıklığı karşılaştırılmıştır. OSAS’ı olan 90 kişiden 64’ünde (%71.1) G/G genotipi ve 25’inde (%27.8) G/A genotipi mevcut iken; OSAS’ı olmayan 77 kişiden 53’ünde (%68.8) G/G genotipi ve 23’ünde (%29.9) G/A genotipi tespit edilmiştir. OSAS’ı olan ve olmayan kişiler arasında *BDNF* rs6265 polimorfizmi açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 17. Obezitesi olan ve olmayan olgularda *BDNF* (V66M) polimorfizmi genotipik sıklığı

		Polimorfizm-1 (<i>rs6265</i>)			Total (n,%)	<i>p</i> -değeri
		GG (n=117)	GA (n=48)	AA (n=2)		
Grup	Obezite(+) (n,%)	44 (57.1)	32 (41.6)	1 (1.3)	77 (100)	0.003
	Obezite(-) (n,%)	73 (81.1)	16 (17.8)	1 (1.1)	90 (100)	

Tablo 18. OSAS’ı olan ve olmayan olgularda *BDNF* (V66M) polimorfizmi genotipik sıklığı

		Polimorfizm-1 (<i>rs6265</i>)			Total (n,%)	<i>p</i> -değeri
		GG (n=117)	GA (n=48)	AA (n=2)		
Grup	OSAS(+) (n,%)	64 (71.1)	25 (27.8)	1 (1.1)	90 (100)	>0.05
	OSAS(-) (n,%)	53 (68.8)	23 (29.9)	1 (1.3)	77 (100)	

OSAS’ı olan ve olmayan kişiler arasında obezite ağırlığı Tablo 19’da karşılaştırılmıştır. OSAS’ı olan kişilerde obezite ağırlığının OSAS’ı olmayan kişilere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p=0.031$).

Tablo 19. OSAS'ı olan ve olmayan olgularda obezite ağırlığının değerlendirilmesi

		Obezite			Total (n,%)	p-değeri
		Hafif (n=34)	Orta (n=26)	Ağır (n=17)		
Grup	OSAS (+) (n,%)	15 (33.3)	16 (35.6)	14 (34.1)	45 (100)	0.031
	OSAS (-) (n,%)	19 (59.4)	10 (31.3)	3 (9.4)	32 (100)	

Tablo 20. OSAS'ı olan ve olmayan olgularda demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi

Değişkenler	OSAS(+) (n=90)	OSAS(-) (n=77)	p-değeri
Cinsiyet E:K	55:35	41:36	>0.05
VKİ (kg/m ²)	32.8 ± 7.2	29.3 ± 5.5	0.022
Boyun çevresi (cm)	41.8 ± 4.4	38.6 ± 4.1	<0.001
Bel çevresi (cm)	113.3 ± 13.9	103.2 ± 14.2	<0.001
Kalça çevresi (cm)	117.0 ± 16.9	107.9 ± 13.5	0.03
BKO	0.97 ± 0.09	0.95 ± 0.08	>0.05
TG (mg/dl)	164.2 ± 74.7	150.8 ± 80.0	>0.05
TK (mg/dl)	206.8 ± 56.3	183.8 ± 35.3	0.002
LDL-K (mg/dl)	132.0 ± 46.7	112.2 ± 33.2	0.017
HDL-K (mg/dl)	42.3 ± 10.7	42.7 ± 11.6	>0.05
TUS (dk)	352.0 ± 41.1	318.5 ± 63.5	<0.001
UBL (dk)*	0.0 (0-67)	7.0 (0-142)	<0.001
UE (%)	90.8 ± 11.0	82.8 ± 14.5	<0.001
REM uykusu (%)	9.4 ± 6.0	11.9 ± 6.2	0.011
ODİ-%3	9.4 ± 8.1	7.5 ± 7.7	>0.05
ODİ-%4	43.3 ± 28.3	2.3 ± 2.4	<0.001
Minimum SpO ₂ (%)	71.5 ± 13.7	87.1 ± 6.3	<0.001
Ortalama SpO ₂ (%) *	89.0 (55-96)	93.0 (65-97)	<0.001

E, erkek; K, kadın; VKİ, vücut kitle indeksi; BKO, bel/kalça oranı; TG, trigliserit; TC, total kolesterol; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ve HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; TUS, toplam uyku süresi; UBL, uykuya başlama latansı; UE, uyku etkinliği; REM, hızlı göz hareketleri; ODİ, oksijen desaturasyon indeksi; SpO₂, parmak oksijen saturasyonu; AHİ, apne-hipopne indeksi ve EUÖ, Epworth uykululuk ölçeği. Cinsiyet dışında veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir. * (minimum-maksimum)

Tablo 20’de OSAS’ı olan ve olmayan olgular arasında demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. OSAS’ı olanlarda olmayanlara kıyasla VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, total kolesterol, LDL-kolesterol, TUS, uyku etkinliği, REM uykusu, oksijen desaturasyonu değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmişken ($p<0.05$); BKO, trigliserit ve HDL-kolesterol açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 21’de obezitesi olan ve olmayan kişiler arasında OSAS ağırlığı karşılaştırılmıştır. Obezitesi olan kişilerde OSAS ağırlığının obezitesi olmayan kişilere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Tablo 21. Obezitesi olan ve olmayan olgularda OSAS ağırlığının değerlendirilmesi

		OSAS			Total (n,%)	<i>p</i> -değeri
		Hafif (n=4)	Orta (n=20)	Ağır (n=66)		
Grup	Obezite(+) (n,%)	0 (0)	0 (0)	45 (100)	45 (100)	<0.001
	Obezite(-) (n,%)	4 (8.9)	20 (44.4)	21 (46.7)	45 (100)	

Tablo 22’de obezitesi olan ve olmayan olgular arasında demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. Obezitesi olan kişilerde VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, oksijen desaturasyonu ve AHİ değerleri; obez olmayanlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). BKO, trigliserit, kolesterol değerleri, TUS, uyku etkinliği, REM uykusu ve EUÖ açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 23’te OSAS’ı olan hastaların OSAS ağırlığına göre demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. Ağır OSAS’ı olan hastalarda orta ve hafif OSAS’ı olan hastalarla karşılaştırıldığında VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi ve oksijen desaturasyonu ortalama değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). OSAS ağırlığı ile lipit profili ve PSG parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 22. Obezitesi olan ve olmayan olgularda demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Obezite(+) (n=77)	Obezite(-) (n=90)	p-değeri
Cinsiyet E:K	28:49	68:22	<0.001
VKİ (kg/m ²)	36.6 ± 5.2	26.5 ± 2.8	<0.001
Boyun çevresi (cm)	40.8 ± 4.3	39.3 ± 3.9	0.049
Bel çevresi (cm)	118.5 ± 11.2	99.3 ± 10.6	<0.001
Kalça çevresi (cm)	123.0 ± 15.0	103.4 ± 10.3	0.003
BKO	0.97 ± 0.09	0.96 ± 0.08	>0.05
TG (mg/dl)	143.1 ± 70.0	163.0 ± 84.3	>0.05
TK (mg/dl)	191.9 ± 51.4	201.7 ± 45.6	>0.05
LDL-K (mg/dl)	120.1 ± 44.2	126.6 ± 40.6	>0.05
HDL-K (mg/dl)	43.2 ± 10.8	44.0 ± 11.8	>0.05
TUS (dk)	346.9 ± 53.9	329.1 ± 55.1	>0.05
UBL (dk)*	1.0 (0-129)	5.3 (0-142)	0.003
UE (%)	89.6 ± 12.1	85.4 ± 13.9	>0.05
REM uykusu (%)	11.9 ± 6.1	10.3 ± 6.1	>0.05
ODİ-%3	11.3 ± 10.1	7.6 ± 7.1	0.02
ODİ-%4	28.4 ± 29.7	17.3 ± 21.6	0.02
Minimum SpO ₂ (%)	74.9 ± 13.4	83.0 ± 9.0	<0.001
Ortalama SpO ₂ (%)*	89.0 (55-96)	92.0 (70-97)	<0.001
AHİ	31.5 ± 30.0	21.4 ± 22.2	0.012
EUÖ	12.4 ± 4.0	11.4 ± 4.4	>0.05

E, erkek; K, kadın; VKİ, vücut kitle indeksi; BKO, bel/kalça oranı; TG, trigliserit; TC, total kolesterol; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ve HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; TUS, toplam uyku süresi; UBL, uykuya başlama latansı; UE, uyku etkinliği; REM, hızlı göz hareketleri; ODİ, oksijen desaturasyon indeksi; SpO₂, parmak oksijen saturasyonu; AHİ, apne-hipopne indeksi ve EUÖ, Epworth uykululuk ölçeği. Cinsiyet dışında veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir. * (minimum-maksimum)

Tablo 23. OSAS ağırlığına göre demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi

Değişkenler	OSAS ağırlığı			p-değeri
	Hafif (n=4)	Orta (n=20)	Ağır (n=66)	
VKİ (kg/m ²)	26.2 ± 2.1	26.4 ± 2.3	35.2 ± 7.0	<0.001
Boyun çevresi (cm)	40.8 ± 6.6	39.7 ± 3.6	42.5 ± 4.3	0.033
Bel çevresi (cm)	99.5 ± 9.6	100.7 ± 8.6	118.0 ± 12.5	<0.001
Kalça çevresi (cm)	105.8 ± 5.7	103.2 ± 9.5	121.8 ± 16.6	<0.001
TG (mg/dl)	126.2 ± 31.6	180.0 ± 76.9	161.7 ± 75.5	>0.05
TK (mg/dl)	235.9 ± 30.5	219.1 ± 69.4	201.4 ± 52.6	>0.05
LDL-K (mg/dl)	163.0 ± 21.9	139.3 ± 60.1	127.8 ± 42.6	>0.05
HDL-K (mg/dl)	48.1 ± 13.1	44.7 ± 12.3	41.2 ± 10.0	>0.05
TUS (dk)	359.8 ± 17.1	337.7 ± 58.4	355.8 ± 34.9	>0.05
UE (%)	93.8 ± 3.6	85.6 ± 17.4	92.1 ± 8.1	>0.05
REM uykusu (%)	12.1 ± 4.8	9.7 ± 6.1	9.2 ± 6.1	>0.05
ODİ-%3	4.8 ± 5.7	6.4 ± 3.8	10.5 ± 8.9	>0.05
ODİ-%4	6.8 ± 2.9	14.6 ± 5.8	54.2 ± 25.1	<0.001
Minimum SpO ₂ (%)	83.5 ± 1.7	81.5 ± 4.8	67.7 ± 14.0	<0.001
EUÖ	13.0 ± 2.5	11.4 ± 4.0	13.2 ± 5.0	>0.05

VKİ, vücut kitle indeksi; TG, trigliserit; TC, total kolesterol; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ve HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; TUS, toplam uyku süresi; UE, uyku etkinliği; REM, hızlı göz hareketleri; ODİ, oksijen desaturasyon indeksi; SpO₂, parmak oksijen saturasyonu ve EUÖ, Epworth uykululuk ölçeği. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 24'te obezitesi olan hastaların obezite ağırlığına göre demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. Ağır obezitesi olan hastalarda orta ve hafif obezitesi olan hastalarla karşılaştırıldığında bel çevresi, kalça çevresi ve oksijen desaturasyonu ortalama değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Obezite ağırlığı ile lipid profili ve PSG parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 24. Obezite ağırlığına göre demografik, antropometrik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Obezite ağırlığı			p-değeri
	Hafif (n=34)	Orta (n=26)	Ağır (n=17)	
Boyun çevresi (cm)	40.8 ± 3.9	42.1 ± 5.2	42.7 ± 5.8	>0.05
Bel çevresi (cm)	112.2 ± 8.1	121.5 ± 9.2	131.2 ± 10.3	<0.001
Kalça çevresi (cm)	112.4 ± 8.1	127.0 ± 11.8	140.8 ± 11.9	<0.001
TG (mg/dl)	154.5 ± 69.1	143.3 ± 63.9	178.6 ± 75.2	>0.05
TK (mg/dl)	195.9 ± 39.3	188.0 ± 54.5	192.4 ± 56.1	>0.05
LDL-K (mg/dl)	122.8 ± 35.2	116.8 ± 45.6	119.2 ± 44.3	>0.05
HDL-K (mg/dl)	42.6 ± 11.4	42.5 ± 9.6	37.5 ± 9.3	>0.05
TUS (dk)	333.7 ± 63.2	354.7 ± 32.1	359.5 ± 46.3	>0.05
UE (%)	85.7 ± 15.1	91.7 ± 7.9	92.8 ± 9.1	>0.05
REM uykusu (%)	11.0 ± 6.0	10.7 ± 5.5	8.9 ± 7.1	>0.05
ODİ-%3	11.8 ± 9.6	9.5 ± 9.6	6.9 ± 6.5	>0.05
ODİ-%4	30.8 ± 37.0	33.0 ± 28.6	46.8 ± 34.9	>0.05
Minimum SpO ₂ (%)	78.7 ± 11.2	73.2 ± 15.6	61.4 ± 18.2	0.001
AHİ	31.2 ± 35.2	34.9 ± 27.9	48.2 ± 30.1	>0.05
EUÖ	12.0 ± 5.3	13.0 ± 5.2	14.0 ± 3.6	>0.05

TG, trigliserit; TC, total kolesterol; LDL-K, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ve HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; TUS, toplam uyku süresi; UE, uyku etkinliği; REM, hızlı göz hareketleri; ODİ, oksijen desaturasyon indeksi; SpO₂, parmak oksijen saturasyonu; AHİ, apne-hipopne indeksi ve EUÖ, Epworth uykululuk ölçeği. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

BDNF rs8192466 polimorfizmi hastalarımızda tespit edilememiştir. Hastalarımızın tümünde *C/C* genotipi tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmadığından dolayı analizleri yapılmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada; Orta Anadolu erişkin popülasyonunda OSAS ve obezite varlığı/ağırlığı ile antropometrik ölçümler, lipit profili, PSG profili ve BDNF gen polimorfizmi arasındaki ilişki incelenerek bahsedilen parametrelerin OSAS veya obezite gelişimine yatkınlık oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. OSAS ile BDNF gen polimorfizmi arasındaki ilişki literatürde ilk kez bu çalışma ile araştırılmıştır. Araştırmaya genellikle Kayseri ili ve çevresinde ikamet eden kişiler alınmıştır.

OSAS prevalansının kadınlarda %2, erkeklerde %4 oranında olduğu belirtilmektedir [157]. Birçok toplum tabanlı çalışmada da erkeklerde OSAS prevalansı kadınlara göre 2–3 kat yüksek saptanmıştır [158]. Ancak bu çalışmada OSAS'ı olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışmada hasta sayısının nisbeten az olması olabilir.

Orta yaşlarda OSAS prevalansı yaş ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir [53]. Bu çalışmada da OSAS'ı olan hasta gruplarının (Grup I ve II) yaş ortalamaları, OSAS'ı olmayan hasta gruplarının (Grup III ve IV) yaş ortalamalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (OSAS grubu için yaş ortalaması: 52.3 ± 10.2 yıl, OSAS'ı olmayan grup için: 43.8 ± 12.6 yıl). Uyku apnesi için risk faktörleri olan obezite, visseral yağ miktarı ve boyun çevresi yaşlanma ile birlikte artar. ÜSY kas aktivitesinde azalma, solunum yolu çapında azalma ve menapoz, yaşlanma ile ortaya çıkan ve OSAS gelişimine neden olan diğer risk faktörleridir [159,160].

Obezite, OSAS gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir [161,162,163]. OSAS ve obezite arasındaki güçlü ilişkiye rağmen; OSAS hastalarının yarısı obez değildir (VKİ: $<30 \text{ kg/m}^2$) [164]. Obezite, olması gerekenden daha fazla yağ dokusunun vücutta birikmesi durumudur [165]. Fazla kilolu olmakla, yağ oranının fazla olması (obezite) birbirinden farklı durumlardır. İdeal ağırlık sınırının dışına çıkılmadan da beden yağ dokusunda artıştan bahsedilebilir. OSAS gelişiminde, kilo artışı yanında vücut bölgesel yağ dağılımı da önemli bir rol oynar. Santral (visseral) obezite, diğer obezite formlarına kıyasla, OSAS ile daha yakın ilişkilidir [166]. Apnenin doğrudan doğruya santral obeziteye bağlı olduğu düşünülmektedir [167]. Periferik dokulardan ziyade, karın ve boyun bölgesine yağ akümüülasyonunun OSAS gelişiminde büyük önemi vardır [162]. Abdomen ve boyun çevresi ile VKİ'nin korelasyon gösterdiği saptanmıştır [167]. Boyun çevresi ölçümünün, VKİ ve diğer obezite indekslerine kıyasla apne indeksiyle daha iyi korelasyon gösterdiği birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Boyun çevresi ölçümü, OSAS'lı hastaların en önemli fiziksel özelliği olarak değerlendirilmektedir [168]. OSAS hastalarının faringeal bölgesindeki adipoz doku birikiminin, OSAS varlığı ve derecesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır [169]. Bu çalışmadaki antropometrik özelliklere bakıldığında, OSAS'lı olan grupların (Grup I ve II); OSAS'lı olmayan gruplara (Grup III ve IV) kıyasla VKİ, boyun çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca yapılan altgrup analizlerinde, daha önceden yapılmış çalışmalardaki verileri destekler nitelikte OSAS ağırlığı ile bahsedilen parametreler arasında anlamlı ilişki bulunduğu ve OSAS ağırlığı arttıkça bu parametrelerin de arttığı tespit edilmiştir. Daha önce yapılmış birçok çalışmada da; VKİ, boyun çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi OSAS grubunda daha yüksek bulunmuştur [170,171,172]. Bu ilişkinin nedenleri arasında, obezitenin ÜSY'de yaptığı yapısal değişikliklerin rolünün de olduğu düşünülmektedir [173]. Obezitenin OSAS oluşumundaki mekanizmalarından biri, hava yolu ya da farinks lateral duvarında yağ depolanması nedeniyle azalmış faringeal lümen çapı; diğeri kas dokusu içindeki yağ depozitleri yüzünden üst havayolu koruyucu kas gücünün azalması; bir diğeri de göğüs duvarı ve trakeal traksiyon üzerine geniş abdomenin kitle etkisine sekonder olarak ÜSY çapının azalmış olmasıdır [162].

Peppard ve ark.'nın yaptığı çalışmada, vücut ağırlığında %10'luk değişimin AHI'de %30'luk değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir [14]. Bu çalışmada da obezitesi olan kişilerde, obezitesi olmayanlara kıyasla AHI değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (obezite grubu için AHI: 31.5 ± 30.0 , obezitesi olmayan grup için: 21.4 ± 22.2). Fakat obezite ağırlığı ile AHI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Öte yandan obezite ağırlığı arttıkça OSAS sıklığının ve OSAS ağırlığı arttıkça da obezite sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya alınan 17 ağır obez hastanın 14'ünde (%82.4) OSAS saptanmışken; ağır OSAS'ı olan 66 hastadan 45'inde (%68.2) obezite tespit edilmiştir. Tespit edilen bu bulgular, OSAS ve obezite ilişkisini gösteren diğer yayınları destekler niteliktedir.

Bu çalışmada obezitesi olan kişilerde, obezitesi olmayanlara kıyasla minimum oksijen saturasyonu değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (obezite grubu için minimum SpO₂: 74.9 ± 13.4 , obezitesi olmayan grup için: 83.0 ± 9.0). Obezite ağırlığı ile minimum oksijen saturasyonu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Obezite ağırlığı arttıkça minimum oksijen saturasyonu değerlerinin düştüğü tespit edilmiştir (hafif: 78.7 ± 11.2 , orta: 73.2 ± 15.6 , ağır: 61.4 ± 18.2).

Avustralya'da 11.448 hasta ile yapılan bir çalışmada, ODİ-%3 değerinin OSAS tanısı koydurmada ODİ-%2 ve ODİ-%4 değerlerine göre daha iyi bir performans gösterdiği tespit edilmiştir ve VKİ: >25 olan hastalarda OSAS tanısında kullanılabileceği önerilmiştir [174]. Bu çalışmada ise hastaların ODİ-%2 değerine bakılmamıştır. OSAS'ı olan ve olmayan hastalar arasında ODİ-%3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir; ancak ODİ-%4 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (OSAS grubu için: 43.3 ± 28.3 , OSAS'ı olmayan grup için: 2.3 ± 2.4). Ayrıca OSAS ağırlığı arttıkça ODİ-%4 ortalama değerlerinin yükseldiği de tespit edilmiştir (hafif: 6.8 ± 2.9 , orta: 14.6 ± 5.8 , ağır: 54.2 ± 25.1). OSAS ağırlığı ile ODİ-%3 değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada bulunan, ODİ-%4 değeri ile gruplar arasındaki anlamlı ilişkinin ileri araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

BDNF ve ona ait tirozin kinaz reseptörünün beslenme davranışlarıyla ilişkili hipotalamik çekirdekte (ventromedial) eksprese edildiği gösterilmiştir [19]. BDNF'nin; kilo, beslenme davranışı ve metabolizmanın düzenleyici mekanizmalarını

etkilediği bilinmektedir [20]. BDNF, beslenme durumuyla regüle edilir ve anoreksijenik fonksiyonları olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir [21]. Bahsedilen sebeplerden dolayı BDNF'nin ilişkili olduğu obezite, OSAS açısından da en önemli risk faktörlerinden biridir.

Uzun yıllardan beri BDNF geninin obezite ile olan ilişkisinden şüphelenilmekte ve bu konuda birçok çalışma yapılmaktadır. BDNF gen polimorfizmlerinden özellikle de *rs6265(Val66Met)*, *rs925946* ve *rs8192466* nolu tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) kilo alımı ve obeziteye yatkınlık oluşturabildiğine dair çalışmalar yayınlanmıştır [27,28]. İsviçre'de 481 yetişkinde yapılan bir çalışmada, *Valin-Valin* ve *Valin-Metionin* genotipi olanların *Metionin- Metionin* genotipi olanlara göre daha kilolu olduğu saptanmıştır [27]. Ayrıca İzlanda'da yapılan bir çalışmada FTO, MC4R, SH2B1 genlerine ek olarak BDNF gen polimorfizminin (özellikle *rs6265* ve *rs925946*), VKİ ve kilo ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [28]. Bu çalışmada ise *BDNF 196G/A (Valin-Metionin)* genotipinin obez hastalarda, obezitesi olmayanlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Fakat obezite ağırlığı ile *BDNF rs6265* polimorfizmi arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

OSAS hastalarında BDNF gen polimorfizmi daha önce çalışılmamıştır, ancak serum ve plazmada BDNF protein seviyeleri araştırılmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada, OSAS hastalarında bir gecelik CPAP tedavisi sonrası serum ve plazma BDNF düzeylerinde belirgin düşme saptanmıştır. Bu hastalar, tedavi edilmeden önce sağlıklı insanlarla aynı serum ve plazma BDNF düzeylerine sahip idi, ancak CPAP tedavisi sonrası BDNF düzeylerinde anlamlı bir düşüş olmasının artmış nöronal ihtiyaca bağlı olduğu düşünülmüştür [36]. Yine başka bir çalışmada, OSAS'lı çocuklarda adenotonsillektomi operasyonu sonrası 3. ay kontrollerinde serum-plazma BDNF düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır [37]. Bu yazarlar, *BDNF rs6265* polimorfizminin OSAS'a yatkınlık oluşturabileceğini düşünmüşlerdir. Yine de bu verinin daha büyük sayıda hasta gruplarında değerlendirilmesi önerilmiştir. Bu çalışmaya alınan hastalarda *BDNF rs6265 (196G>A)* ve *rs8192466* polimorfizmleri çalışılmıştır. Maddi kısıtlamalar dolayısıyla hastaların serum BDNF proteini seviyeleri çalışılamamıştır. 4 gruba ait olgular arasında *BDNF rs6265* gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu

farklılığın kaynağı 2. gruptaki hastalarda diğer gruplara kıyasla *BDNF* 196G/G polimorfizminin daha sık; *BDNF* 196G/A polimorfizminin ise daha az görülmesidir. *BDNF* rs6265 polimorfizmi ile OSAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgu iki şekilde yorumlanabilir: Birincisi, gerçekten *BDNF* rs6265 polimorfizmi ile OSAS arasında ilişki yoktur; ikincisi ise, hasta sayısının azlığı nedeniyle anlamlı ilişki çıkmamıştır. Bu durumu netliğe kavuşturabilmek için daha büyük hasta grupları içeren ileri araştırmalar yapılması gereklidir. *BDNF* rs8192466 polimorfizmi ise hastalarda tespit edilememiştir. Bütün hastalarda C/C genotipi tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın birtakım sınırlamaları da mevcuttur. Öncelikle araştırmaya alınan olgular genellikle İç Anadolu Bölgesi'nde ikamet ettikleri için, bu çalışma Türk erişkin popülasyonuna genellenemez. Diğer yandan bu çalışmada serum *BDNF* düzeylerinin çalışlamamış olması da bir diğer eksikliktir. Ayrıca OSAS'ı olmayıp obezitesi olan hasta grubunda (Grup 3), hedeflenen hasta sayısına ulaşılamamıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, *BDNF* rs6265 (196G>A) ve rs8192466 polimorfizmlerinin Orta Anadolu popülasyonunda obezite ve OSAS'ın şiddeti ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. *BDNF* kan düzeyleri ve polimorfizminin, OSAS ve obezite ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca VKİ ve antropometrik ölçümlerin OSAS ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir. Bu çalışmada 4 gruba ait olgular arasında *BDNF* rs6265 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu farklılığın kaynağı OSAS'ı olup obezitesi olmayan grupta (2. Grup) diğer gruplara kıyasla *BDNF* 196G/G polimorfizminin daha sık; *BDNF* 196G/A polimorfizminin ise daha az görülmesidir. *BDNF* 196G/A (Valin-Metionin) genotipinin obez hastalarda, obezitesi olmayanlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. *BDNF* rs6265 polimorfizmi ile OSAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, VKİ ve antropometrik ölçümlerin OSAS ile ilişkili olduğu ve obezitenin de oksijen desaturasyonu ve AHİ ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca obezite ağırlığı arttıkça OSAS sıklığının ve OSAS ağırlığı arttıkça da obezite sıklığının arttığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, bu verilere dayanan daha birçok araştırma sorusu cevaplandırılmayı beklemektedir. CPAP ile OSAS tedavisi sonrası serum *BDNF* düzeylerinin düştüğüne dair kanıtlar mevcuttur. Mesela, bu çalışmadaki hastalarda da CPAP tedavisi sonrası serum *BDNF* düzeylerinde düşme olup olmayacağının araştırılması gerekmektedir. Sonuçta, OSAS'ı olup obezitesi olmayan hastalarda 196G/G polimorfizminin anlamlı derecede daha sık görüldüğü tespit edildiği için *BDNF* rs6265 (196G>A) polimorfizminin diğer etnik gruplarda ve daha büyük hasta gruplarıyla, OSAS için aday gen polimorfizmlerinden biri olarak araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schwab RJ and Pack AL. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw-Hill Book Company New York 1998;1617-1637.
2. Calverley PM. Sleep-related breathing disorders 7. Sleep and breathing problems in general medicine. Thorax 1995;50:1311-1316.
3. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med 1976;27:465-484.
4. Kales A, Caldwell AB, Cadieux RJ, et al. Severe obstructive sleep apnea-2. Associated psychopathology and psychosocial consequences. J Chronic Dis 1985;38:427-434.
5. Findley LJ, Unverzagt ME and Surat PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988;138:337-340.
6. Partinen M, Jamieson A and Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality Chest 1988;94:1200-1204.
7. Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity Geneva 1998; (Publication No: WHO/NUT/NCD/98.1).
8. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. Ann Intern Med 1993;119:655-660.
9. Berke EM, Morden NE. Medical management of obesity. Am Fam Physician 2000;62:419-426.
10. Haslam DW and James WP. Obesity. Lancet 2005;366:1197-1209.
11. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-1235.
12. SF Güven. Obezite-hipoventilasyon sendromu. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2002.
13. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:280-283.

14. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
15. Lindsay RM, Wiegand SJ, Altar CA, et al. Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends Neurosci* 1994;17:182-190.
16. Lindsay RM, Alderson RF, Friedman B, et al. The neurotrophin family of NGF-related neurotrophic factors. *Restor Neurol Neurosci* 1991;2:211-220.
17. Tuszynski MH, Gage FH. Neurotrophic factors and diseases of the nervous system. *Ann Neurol* 1994;35:9-12.
18. Hofer M, Pagliusu SR, Hohn A, et al. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990;9:2459-2464.
19. Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, et al. Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders. *IUBMB Life* 2012;64:355-361.
20. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26:115-123.
21. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Wellman CL. Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp Neurol* 1995;131:229-238.
22. Shimizu N, Oomura Y, Plata-Salamán CR, et al. Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Brain Res* 1987;214:153-156.
23. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:341-357.
24. Garfinkel PE, Lin E, Goering P, et al. Bulimia nervosa in a Canadian community sample: prevalence and comparison of subgroups. *Am J Psychiatry* 1995;152:1052-1058.
25. Mercader JM, Ribase's M, Grataco's M, et al. Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes Brain Behav* 2007;6:706-716.

26. S Friedel, F Fontenla Horro, AK Wermter, et al. Mutation Screen of the Brain Derived Neurotrophic Factor Gene (BDNF). *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2005;132:96-99.
27. Gunstad J, Schofield P, Paul RH, et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with body mass index in healthy adults. *Neuropsychobiology* 2006;53:153-156.
28. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genomewide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 2009;41:18-24.
29. Grataco's M, Gonza'lez JR, Mercader JM, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;61:911-922.
30. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep-3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:347-352.
31. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002;11:1-16.
32. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep-4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:618-622.
33. Henke KG, Grady JJ, Kuna ST. Effect of nasal continuous positive airway pressure on neuropsychological function in sleep apnea-hypopnea syndrome. A randomised, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:911-917.
34. Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci* 2002;70:735-744.
35. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257-269.

36. R Staats, P Stoll, D Zingler, et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during sleep apnoea treatment. *Thorax* 2005;60:688-692.
37. Y Wang, JJ Wang, MQ Zhao, et al. Regulation of BDNF in obstructive sleep apnoea. *The Journal of International Medical Research* 2010;38:1942-1951.
38. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol* 1965;112:568-579.
39. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone* 2000;2:1-15.
40. A. Ursavaş. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2:139-151.
41. Westchester, ed. International classification of sleep disorder. Version 2. American academy of sleep medicine 2005.
42. Gleeson K, Zwillich CW and White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:295-300.
43. Berger RJ. Tonus of Extrinsic Laryngeal Muscles during Sleep and Dreaming. *Science* 1961;134:840.
44. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953;118:273-274.
45. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811-818.
46. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian Syndrome. *Prog Brain Res* 1965;18:140-159.
47. Sadoul P, Lugaresi E. Symposium on hypersomnia with periodic breathing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1972;8:967-1288.
48. Baris YI, Artvinli M, Ozesmi M, et al. Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airway obstruction in obese patient. *Bull Physiopathol Respir* 1973;9:630-635.

49. Lugaresi E, Coccogna G, Mantovani M, et al. Effects dela trachaestomie dans les hypersomnies avec respiration periodique. *Rev Neurol* 1970;123:267-268.
50. Sullivan CE, Issa FG, Berhon Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-865.
51. Finn L, Young T, Palta M, et al. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 1998;21:701-706.
52. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep* 1993;16:1-2.
53. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.
54. O. Köktürk. OUAS epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:193-201.
55. Kryger MH. Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985;6:555-562.
56. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-491.
57. Redline S and Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998;19:1-19.
58. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:372-379.
59. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-168.
60. Lindberg E, Berne C, Franklin KA, et al. Snoring and daytime sleepiness as risk factors for hypertension and diabetes in women a population-based study. *Respir Med* 2007;101:1283-1290.

61. Endeshaw Y. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1740-1744.
62. Hajduk IA, Strollo PJ, Jasani RR, et al. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome-a retrospective study. *Sleep* 2003;26:61-64.
63. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
64. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, et al. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007;132:325-337.
65. Young T, Skatrud J and Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-2016.
66. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-2224.
67. Tsutsumi W, Miyazaki S, Itasaka Y, et al. Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:332-333.
68. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:280-283.
69. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3:509-514.
70. Oksenberg A, Khamaysi I, Silverberg DS, et al. Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:1018-1024.
71. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;44.
72. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:288-300.

73. Morrison DL, Launois SH, Isono S, et al. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:606-611.
74. Wynne JW. Obstruction of the nose and breathing during sleep. *Chest* 1982;82:657-658.
75. Aserinsky E and Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118:273-274.
76. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, 2005.
77. O Köktürk. Uykunun izlenmesi, polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:499-511.
78. H Fırat. Uykuda solunum bozukluklarında polisomnografi uygulaması. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları* 2002.
79. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu, genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002;50.
80. Liistro G, Aubert G and Rodenstein DO. Management of sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:1751-1755.
81. DaBacker WA, Willemen M, Wittesaele W. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:87-91.
82. Brownell LG, West P, Sweatman P, et al. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med* 1982;307:1037-1042.
83. Hanzel DA, Proia NG and Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991;100:416-421.
84. Kraiczi H, Hedner J, Dahlöf P, et al. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:61-67.
85. Gold AR, Schwartz AR, Bleecker ER, et al. The effect of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:925-929.

86. Yoshida K. Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1998;79:537-544.
87. Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, et al. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:71-74.
88. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-865.
89. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği, Resmi Gazete, sayı:27532, 2010.
90. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008;4:157-171.
91. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1994;105:429-433.
92. Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* 1997;20:278-283.
93. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, et al. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1108-1114.
94. Monasterio C, Vidal S, Duran J, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:939-943.
95. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:608-613.
96. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-66.

97. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000;283:1829-1836.
98. Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, et al. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1106-1116.
99. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. Thorax 2001;56:508-512.
100. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:1-253.
101. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985;103:983-988.
102. Hatemi H, Turan N, Arık N ve ark. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinolojide yönelişler 2002;11:1-16.
103. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey; results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-1556.
104. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II), http://www.itf.istanbul.edu.tr/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi. Erişim tarihi: 9 Aralık 2012.
105. Kopelman PG, Stock JM. Klinik Obezite. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık 2000;18-49.
106. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi. Baskı Tarihi: Ekim 2011.
107. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults in evidence report. Obes Res 1998;6:51-209.

108. Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age and sex specific prediction formulas. *British J Nutr* 1991;65:105-114.
109. World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no:854. Geneva, World Health Organization 1995.
110. S Erden. Poliklinik Hastalarında Obezite Sıklığı ve Klinik Özellikleri, *İst Tıp Fak Mecmuası* 2001;64:4.
111. Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Brit Med J* 1995;311:1401-1405.
112. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference indicates the need for weight measurement. *British Med J* 1995;311:158-161.
113. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2007;30:1647-1651.
114. Yılmaz C. Obezite ve tedavisi. 1. baskı. İzmir Mart Matbaacılık 1999.
115. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS One* 2007;2:1361.
116. Wickelgren I. Obesity: How big a problem? *Science* 1998;280:1364-1367.
117. James PT, Leach R, Kalamara E, et al. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001;9:228-233.
118. Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. *Pharmacoeconomics* 1994;5:38-44.
119. Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, et al. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-211.
120. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity Among US adults 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-1727.

121. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. WHO Nutrition 2001.
122. Molarius A, Seidel JC, Sans S, et al. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1213-1224.
123. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A ve ark. Erişkinlerimizde Obezite ve santral Obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyoloji Arşivi* 1999;27:209-217.
124. Rolls ET. Understanding the Mechanisms of Food intake and Obesity. *Obesity Reviews* 2007;8:67-72.
125. Kopelman PG, Stock JM. Klinik Obezite. 1. baskı. İstanbul: And yayıncılık 2000;18-49.
126. Rodríguez-López R, Pérez JM, Balsera AM. The modifier effect of the BDNF gene in the phenotype of the WAGRO syndrome. *Gene* 2013;516:285-290.
127. Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turk Medical Journal* 2007;1:107-116.
128. Lindsay RM, Wiegand SJ, Atlar CA, et al. Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends Neurosci* 1994;17:182-190.
129. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, Cambridge 2000.
130. Green LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signaling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:579-587.
131. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002;4:183-194.
132. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci* 2003;91:267-270.
133. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics* 2007;90:397-406.
134. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci* 2010;3:1.

135. Nottebohm F. Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neurosci* 2002;22:624-628.
136. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-809.
137. Doksat MK. Evrimisel Perspektiften Depresyon ve Sitokinler. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2003;13:97-108.
138. Horsch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neuroscience* 2004;15:117-129.
139. Palizvan MR, Sohya K. Brain derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience* 2004;126:955-966.
140. Frechilla D, Insausti R. Implanted BDNF producing fibroblasts prevent neurotoxin induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 2000;76:306-314.
141. Coffey ET, Akerman KE, Courtney MJ. Brain derived neurotrophic factor induces a rapid upregulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TRKB in rat cerebellar granular cells. *Neurosci Lett* 1997;227:177-180.
142. Takei N, Sasaoka K, Inoue K, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases the stimulation evoked release of glutamate and the levels of exocytosis associated proteins in cultured cortical neurons from embryonic rats. *J Neurochem* 1997;68:370-375.
143. Tyler WJ, Pozzo Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci* 2001;21:4249-4258.
144. Goldman SA. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J Neurobiol* 1998;36:267-286.
145. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2:266-270.

146. Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, et al. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci* 2001;21:6718-6731.
147. Katoh Semba R, Asano T, Ueda H, et al. Riluzole enhances expression of brain-derived neurotrophic factor with consequent proliferation of granule precursor cells in the rat hippocampus. *FASEB J* 2002;16:1328-1330.
148. Aicardi G, Argilli E, Cappello S, et al. Induction of long term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15788-15792.
149. Bonni A, Brunet A, West AE, et al. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and independent mechanism. *Science* 1999;286:1358-1362.
150. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive like behavior. *Behav Pharmacol* 2007;18:391-418.
151. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005;26:115-123.
152. Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 1998;37:1553-1561.
153. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factors in rat brain and platelets. *J Neurosci Lett* 2002;328:261-264.
154. Karege F, Bandolfi G, Gervasoni N, et al. Low brain derived neurotrophic factor levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 2005;57:1068-2072.

155. Chiaretti A, Zorzi G, Di Rocco C, et al. Neurotrophic factor expression in three infants with Ondine's curse. *Pediatr Neurol* 2005;33:331-336.
156. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.
157. Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, et al. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33:467-474.
158. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-289.
159. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:363-370.
160. Andrea BM, Sérgio T, Sonia MGPTM. Physiopathology of obstructive sleep apneahypopnea syndrome. *J Bras Pneumol* 2007;33:93-100.
161. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:185-192.
162. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31:303-309.
163. Resta O, Bonfitto P, Sabato R, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:296-303.
164. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:280-283.
165. Chang CJ, Wu CH, Chang CS, et al. Low body mass index but high percent body fat in Taiwanese subjects: implications of obesity cutoffs. *Int J Obes* 2003;27:253-259.

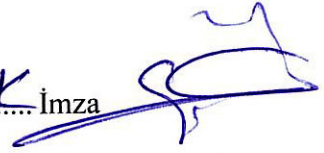
166. Namyslowski G, Scierski W, Mrowka-Kata K, et al. Sleep study in patients with overweight and obesity. *J Physiol Pharmacol* 2005;56:59-65.
167. Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-586.
168. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, et al. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest* 2003;123:1544-1550.
169. Shelton KE, Woodson H, Gay S, et al. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:462-466.
170. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992;5:377-381.
171. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228-1231.
172. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3:509-514.
173. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996;19:104-115.
174. Ivan T Ling, Alan L James, David R Hillman, et al. Interrelationships between Body Mass, Oxygen Desaturation and Apnea-Hypopnea Indices in a Sleep Clinic Population. *Sleep* 2012;35:89-96.

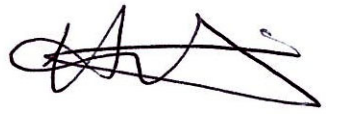
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet YÜKSEKKAYA'ya ait “**Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör Gen Polimorfizminin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Obezite İle İlişkisi**” adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

04/09/2015

Başkan.....Prof. Dr. Fatma Sena OYMAK.....İmza 

Üye.....Doç. Dr. Hakan Büyükoğlu.....İmza 

Üye.....Doç. Dr. Nuri Tutar.....İmza 