



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**MANDİBULAR RETROGNATİ İLE KARAKTERİZE
SINIF II MALOKLÜZYONA SAHİP VE UYKUDA SOLUNUM
BOZUKLUĞU GÖZLENEN PEDİATRİK HASTA GRUBUNDA
GENETİK KÖKENİN ARAŞTIRILMASI**

Nazlı KARACA

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. T.Ufuk TOYGAR MEMİKOĞLU**

**ANKARA
2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MANDİBULAR RETROGNATİ İLE KARAKTERİZE
SINIF II MALOKLÜZYONA SAHİP VE UYKUDA SOLUNUM
BOZUKLUĞU GÖZLENEN PEDIATRİK HASTA GRUBUNDA
GENETİK KÖKENİN ARAŞTIRILMASI**

Nazlı KARACA

**ORTODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. T. Ufuk TOYGAR MEMİKOĞLU**

**ANKARA
2016**

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum 'Mandibular Retrognati ile Karakterize Sınıf II Maloklüzyona Sahip ve Uykuda Solunum Bozukluğu Gözlenen Pediatrik Hasta Grubunda Genetik Kökenin Araştırılması' isimli tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir ve hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup tüm cümle ve yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Adı Soyadı: Nazlı Karaca

Tarih:

İmza:

Kabul ve Onay

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ortodonti Doktora Programı

çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24 / 06 / 2016

.....

.....

(Jüri Başkanı)

.....
..... Üniversitesi

.....
..... Üniversitesi

.....
..... Üniversitesi

.....
..... Üniversitesi

Tez hakkında alınan jüri kararı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. K. Zafer KARAER

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	viii
Şekiller	x
Resimler	xi
Çizelgeler	xii
Kısaltmalar	xv
1.GİRİŞ	1
1.2. Genel Bilgiler	3
1.2.1. Uykuda Solunum Bozukluğunun Tarihçesi	4
1.2.2. Türkiye’de Uyku Laboratuvarları	5
1.2.3. Uykuda Solunum Bozukluklarına Ait Genel Tanımlamalar	6
1.2.4. Tanı Yöntemleri	7
1.2.4.1. Klinik Tanı	8
1.2.4.2. Radyolojik Tanı	8
1.2.4.3. Endoskopik Tanı	9
1.2.4.4. Polisomnografi	9
1.2.4.5. Yardımcı Tanı Yöntemleri	11
1.2.5. OSAS Tanısında Sefalometri	12
1.2.6. OSAS Tanısında HSS (Home Sleep Study)	13
1.2.7. Epidemiyoloji	16
1.2.8. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	17
1.2.9. OSAS’ın Sonuçları	19

1.2.10.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisi	21
1.2.10.1.Genel Önlemler	21
1.2.10.2. Medikal Tedavi	22
1.2.10.3. CPAP/BPAP/APAP Tedavisi	22
1.2.10.4. Ağız İçi Araç Tedavisi	23
1.2.10.5. Cerrahi Tedavi	24
1.2.11. Ortodontik Tedavi Yöntemleri	24
1.2.11.1. Mandibulayı Önde Konumlandıran Aygıtlar	24
1.2.11.2. Ekspansiyon Plakları	26
1.2.12. Genetiğin Tarihçesi	29
1.2.13.Genetiğe Ait Genel Tanımlamalar	32
1.2.13.1. Genetik, Kromozom ve DNA	32
1.2.13.2. İnsanlarda Genetik Varyasyon: Mutasyon, Polimorfizm	35
1.2.14. Polimorfizm ve Mutasyonların Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler	37
1.2.15. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	38
1.2.16. Genetik Hastalıkların Tedavisi	40
1.2.17. Uyku Bozukluklarını Etkileyen Genetik Risk Faktörleri	40
1.2.18. OSAS ile İlişkili Genler	42
1.2.18.1. Serotonin (5-HT)	42
1.2.18.2. APO E	43
1.2.18.3. TNFRSF1A	44
1.2.18.4. ACE GENİ	45
1.2.18.5. IRS-1 GENE	47
1.2.18.6. PHOX2B	48
1.2.18.7. PMP22	49
1.2.18.8. PSTPIP1	50

1.2.19. Gen Bozukluğunun Sebep Olduğu Diğer Hastalıklar ve Görülme Sıklığı (Orphanet Bulguları)	52
2. GEREÇ VE YÖNTEM	53
2.1. Araştırmada Kullanılan Konsültasyon Formu	56
2.2. Araştırmada Kullanılan Anamnez Formu	56
2.3. Araştırmada Kullanılan Taşınabilir Uyku Kayıt Cihazı	57
2.4. Araştırmada Kullanılan Sefalometrik Yöntem	59
2.5. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Noktaları	59
2.5.1. İskeletsel Noktalar (Şekil 2.1)	59
2.5.2. Farengial Havayolu Noktaları (Şekil 2.2)	60
2.6. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Düzlemleri (Şekil 2.3)	63
2.7. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Ölçümler	64
2.7.1. İskeletsel Açısal Ölçümler (Şekil 2.4)	64
2.7.2. İskeletsel Boyutsal Ölçümler (Şekil 2.5A-2.5B)	66
2.7.3. Hava Yolu Boyutsal Ölçümleri (Şekil 2.6)	69
2.8. Genetik Değerlendirme	71
2.8.1. DNA Havuzlarının Oluşturulması	73
2.8.2. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)	74
2.8.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu İçin Termal Döngü Protokolü	74
2.8.4. PCR Havuzlarının Oluşturulması	79
2.8.5. Pürifikasyon, Ölçüm ve Standardizasyon	79
2.8.6. Sekanslama	79
2.8.7. Veri Analizi	80
2.8.8. Mutasyon Saptanan DNA Havuzlarındaki Mutasyonlu Örneğin Tespiti	80
2.9. İstatistik Yöntem	80

3. BULGULAR	82
3.1. Yöntem Hatasının Değerlendirilmesi:	82
3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Lateral Sefalometrik Analiz ve Havayolu Sefalometrik Analiz Parametreleri Açısından Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması	97
3.2.1. İskeletsel Açısal Ölçümler	97
3.2.2. Havayolu Boyutsal Ölçümleri	98
3.2.3. Taşınabilir Uyku Kayıt Cihazı Ölçümleri	98
3.2.4. BKİ (Beden Kitle İndeksi)	98
3.3. Genetik Değerlendirme Sonuçları	98
3.3.1. SLC6A4 (5HTT) Genine Ait Bulgular	99
3.3.2. APO E Genine Ait Bulgular	99
3.3.3. TNFRSF1A Genine Ait Bulgular	100
3.3.4. ACE Genine Ait Bulgular	100
3.3.5. IRS1 Genine Ait Bulgular	101
3.3.6. PSTPIP1 Genine Ait Bulgular	101
3.4. Polimorfizmin Türk Normlarının Dünya Kriterleri İle Karşılaştırılması	102
4. TARTIŞMA	108
4.1. HSS Uykuda Solunum Skorlarının Değerlendirilmesi	113
4.2. Kraniofasiyal Ölçümlerin Değerlendirilmesi	115
4.3. Gen Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi	121
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	130
ÖZET	132

SUMMARY	134
KAYNAKÇA	135
EKLER	158
EK-1	158
EK-2	159
EK-3	161
EK-4	162
ÖZGEÇMİŞ	165



ÖNSÖZ

Çocuklukta görülen uykuda solunum problemleri yetişkin dönemde OSAS olarak karşımıza çıkabileceğinden erken dönem solunum disfonksiyonlarının ve kraniofasiyal bozukluğun genetik kökenini bilmek de ileri yıllarda oluşabilecek bu sendromun önüne geçmeyi kolaylaştıracaktır. İlgili genlerin lokasyonunu belirleyerek hem hastalığın tedavisine katkıda bulunabilme hem de ailedeki diğer bireylerin ailesel geçiş olabileceği konusunda bilinçlendirilme düşüncesi bize horlama problemi olan mandibular retrognatiye sahip hasta grubunda genetik değişiklik olup olmadığını araştırma fikrini vermiş ve bu tez çalışması ortaya çıkmıştır.

Bu tez çalışmamda olduğu kadar diğer bilimsel çalışmalarımda da bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, çalışma ortamında olduğu kadar sosyal yaşamda da her zaman desteğini, ilgi ve sevgisini hissettiğim, çok değerli hocam sayın Prof.Dr. T.Ufuk Toygar Memikoğlu'na katkılarından dolayı teşekkür ve minnet duygularımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca bilimsel çalışmalarımda destekleyici ve hayata dair yol gösterici olan çok değerli hocalarım sayın Prof.Dr. Ayşe Tuba Altuğ Demiralp, sayın Prof.Dr. Hatice Gökalp, sayın Prof.Dr. Okan Akçam, sayın Prof.Dr. Zahir Altuğ, sayın Prof.Dr. Erhan Özdiler, sayın Prof.Dr. Dilek Erdem, sayın Prof.Dr. Erdal Erdem'e ve diğer saygıdeğer hocalarıma çok teşekkür ederim.

Multidisipliner tez çalışmamın her aşamasında büyük katkıları olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, değerli hocam sayın Prof.Dr. Oğuz Köktürk'e, Gazi Üniversitesi Uyku Bozuklukları Merkezi çalışanlarına, değerli hocam sayın Doç.Dr. Serdar Ceylaner'e ve sayın Haldun Doğan'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmelerini gerçekleştiren, sayın Prof.Dr. Ensar Başpınar'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr.Dt. Ruhengiz Efendiyeve, Dr.Dt. Elif Zaimoğlu Gültepe ve Dr.Dt. Saimir Hoxha'ya ve diğer sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ZübeydeİRge, Fahrettin Okur, Müslüm Taş, İbrahim Göktaş ve tüm ortodonti anabilim dalı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerinden dolayı Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Projeler Kurumu'na (BAP)'a teşekkür ederim.

Pekçok şey paylaştığım, hayatımda çok önemli yere sahip olup geleceğe dair planlarımda da her zaman yer alacak olan canım arkadaşlarım Dt. Aslı Şenol'a ve Dt. Nur Kasım'a teşekkür ederim.

Hayatımın geri kalanını birlikte paylaşacağım çok değerli yol arkadaşım Prof.Dr. Gökmen Kurt'a ve değerli ailesine sevgileri, ilgi ve katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Bana, dürüstlük, samimiyet ve iyi niyetin hayattaki en vazgeçilmez değerler olduğunu; sevgi ve vicdanla hareket etmenin ise en doğru yönlendirici olduğunu öğreten, sevgi ve emeklerini esirgemedi, her adımda arkamda olup beni destekleyen canım aileme, annem Ayten Karaca'ya, babam İsmail Karaca'ya ve kardeşlerim Mahmut Karaca ve Mehmet Karaca'ya sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışmamı, canım annem ve canım babama ithaf ediyorum.

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. 5-HT Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü	43
Şekil 1.2. APO E Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü	44
Şekil 1.3. TNFRSF1A Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü	45
Şekil 1.4. ACE Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü	47
Şekil 1.5. IRS1 Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü	48
Şekil 1.6. PHOX2B Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü	49
Şekil 1.7. PMP22 Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü	50
Şekil 1.8. PSTPIP1 Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü	51
Şekil 2.1. İskeletsel Noktalar	60
Şekil 2.2. Farengial Havayolu Noktaları	62
Şekil 2.3. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Düzlemleri	63
Şekil 2.4. İskeletsel Açısal Ölçümler	65
Şekil 2.5. A) İskeletsel Boyutsal Ölçümler	67
Şekil 2.6. B) İskeletsel Boyutsal Ölçümler	68
Şekil 2.7. Hava Yolu Boyutsal Ölçümleri	70

RESİMLER

Resim 1.1. Taşınabilir Uyku Kayıt Cihazı	14
Resim 1.2. Taşınabilir Uyku Kayıt Cihazının Uygulanması	15
Resim 1.3. DNA'nın Yapısını Temsil Eden Model	29



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonuna Sebep Olan Faktörler	18
Çizelge 2.1. Bireylerin Cinsiyetlere Göre Dağılımı	54
Çizelge 2.2. Bireylerin El-Bilek Dönemleri	55
Çizelge 2.3. Bireylerin Kronolojik Yaş, İskelet Yaşı Ve Gelişim Potansiyeli Ortalamaları	55
Çizelge 2.4. Araştırmada Kullanılan Primer Dizileri	71
Çizelge 2.5. Hazırlanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu	75
Çizelge 2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu İçin Termal Döngü Protokolü	76
Çizelge 2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Ürünlerinin Bant Uzunlukları	77
Çizelge 2.8. PCR Grupları ve Karıştırma İşlemi	79
Çizelge 3.1. Yöntem Hatasının Değerlendirilmesi	82
Çizelge 3.2. Toplam grubun lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametrelerine ait tanıtıcı istatistik X: Ortalama değer, Sx: Standart hata	84
Çizelge 3.3. Toplam grubun uyku kayıt testi parametrelerine ait tanıtıcı istatistik X: Ortalama değer, Sx: Standart hata	86
Çizelge 3.4. Toplam grubun BKİ, kronolojik yaş, iskelet yaşı ortalama değerlerine ait tanıtıcı istatistik X: Ortalama değer, Sx: Standart hata	86
Çizelge 3.5. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35), genetik değişiklik saptanan grubun (n=13) lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, p<0,05* p<0,01** p<0,001*** Ns: non significant	87
Çizelge 3.6. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35), genetik değişiklik saptanan grubun (n=13) uyku kayıt testi parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, p<0,05* p<0,01** p<0,001*** Ns: non significant	89
Çizelge 3.7. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35), genetik değişiklik saptanan grubun (n=13) BKİ	

ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant	89
Çizelge 3.8. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=3) lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant	90
Çizelge 3.9. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=3) uyku kayıt testi parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant	92
Çizelge 3.10. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=3) BKİ ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant	93
Çizelge 3.11. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=10) lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant	94
Çizelge 3.12. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=10) uyku kayıt testi parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant	96
Çizelge 3.13. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=10) BKİ ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant	97
Çizelge 3.14. Genetik Varyasyon Saptanan Gen Bölgeleri	99
Çizelge 3.15. ACE Y244C polimorfizminin dünya kriterleri ile karşılaştırması	102

Çizelge 3.16. ACE Y244C (c.731A>G) polimorfizminin Avrupa kriterleri ile karşılaştırması	104
Çizelge 3.17. PSTPIP1 polimorfizminin dünya kriterleri ile karşılaştırması	105
Çizelge 3.18. PSTPIP1 R405C (c.1213C>T) polimorfizminin Avrupa kriterleri ile karşılaştırması	107



KISALTMALAR

AASM: American Academy Of Sleep Medicine

AHI: Apne Hipopne İndeksi

AKG: Arteriyel Kan Gazı

ARK.: Arkadaşları

ARMS: Amplification Refractory Mutation System

ASO: Allel Spesifik Oligonükleotid

ASV: Adaptif Servo Ventilatör

AT: Arteriyel Kan Basıncı

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

CPAP: Continious Positive Airway Pressure

DeSaO2: Oksijen Desatürasyon sayısı

EdSaO2: En düşük oksijen satürasyonu

EEG: Elektroensefalogram

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromyogram

EOG: Elektrookülogram

GH: Growth Hormon

HSS: Home Sleep Study

ICSD: International Classification of Sleep Disorders

KBB: Kulak Burun Boğaz

MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

mRNA: Mesajcı RNA

MS: Multipl Sklerozis

Ns: Non Significant

ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi

OrtSaO2: Ortalama Oksijen Saturasyonu

OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PAS: Posterior Airway Space

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PSG: Polisomnografi

RELP: Restriction Fragment Length Polymorphism

REM: Rapid Eye Movements

RERA: Respiratory Effort Related Arousal

SSCP: Single Stranded Conformational Polimorphism

SpO2: Oksijen Satürasyonu

Sx: Standart Hata

USB: Uykuda Solunum Bozuklukları

ÜSY: Üst Havayolu

UARS: Upper Airway Resistance Syndrome

1.GİRİŞ

Uyku esnasında solunum sistemi işleyişinde oluşabilecek patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu bireylerde morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olan klinik tablolara "uykuda solunum bozuklukları" denilmektedir.

Uykuda solunum bozuklukları; bir ucunda önemli bir sosyal problem olan “horlama”nın, diğer ucunda ise tıbbi açıdan ciddi bir sorun olan - morbiditesi yüksek ve hatta potansiyel olarak ölümcül - obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) bulunduğu bir hastalık grubudur.

Bu hastalık grubu içerisinde en önemli ve en sık görülen tablo obstrüktif uyku apne sendromudur (Erişen, 2002). Bu tablo, uykuda tekrarlayan üst hava yolu tıkanmaları ve buna bağlı kan oksijen saturasyonunda düşmeler yaratan, hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan bir sendromdur. Genetik ve çevresel faktörler sendromun gelişmesinde etkilidir. Kraniofasial formdaki değişiklikler, kas aktivitesinde yetersizlik, çeşitli KBB hastalıkları, yumuşak doku anomalileri, mikrognati, retrognati, antidepresan ilaçların kullanımı, obezite ve sendromlar etiyolojisinde rol oynayan faktörler arasındadır (Ovens ve ark., 2001; Ersu ve ark., 2004; Chang ve ark., 2010).

Bu hastalıkta obezite gibi risk faktörlerinin yanında üst solunum yolu darlıklarının ana risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir. Otoenflamatuvar hastalıklar olarak isimlendirilen hastalıklar, ortada bir enfeksiyon ajanı olmamasına karşın kronik enflamasyon tablolarına yol açan hastalıklardır. Kronik enflamasyonların ise doku komponentlerinde değişikliklere neden olduğu, bunun doku kalınlaşması ile seyrettiği bilinmektedir. Dolayısı ile otoenflamatuvar hastalıkların OSAS için bir risk faktörü olması olasıdır. Bu olasılık bugüne kadar araştırılmamıştır ancak benzer bazı hastalıklarda yapılan çalışmalar bu olasılığı gündeme getirmektedir.

Tümör Necrosis Faktör-Alfa (TNFA), etkin bir sitokindir ve birçok biyolojik yanıtı neden olmaktadır. Bu etkisini bir hücre yüzey reseptörüne bağlanarak gerçekleştirmektedir. Bu reseptörü TNFRSF1A (Tumor Necrosis Factor Superfamily Receptor 1A) geni kodlamaktadır. Bu genin defektlerinde otoenflamatuvar bir

hastalık olan TRAPS (Tümör Nekrozis Faktör Yolağı İle İlişkili Periyodik Sendrom) oluşmaktadır. Etiyolojik olarak OSAS'a önemli ölçüde benzerlik gösteren kronik obstrüktif akciğer hastalığında TNFA'nın rolü gösterilmiştir (Skyba P, 2010). Yine enflamatuvar yolaklarda görevli bazı moleküllerin de OSAS ile ilişkisi rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2005, Bayazit ve ark., 2006).

5 HTT gen polimorfizminin OSAS için risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Yue ve ark., 2008).

PHOX2B geninin otonom ventilasyon sisteminin normal işleyişinde etkili olduğu bilinmektedir. PMP22 geni, ACE, Apo E genlerindeki polimorfizmlerin de OSAS'a sebep olabileceği rapor edilmiştir (Dauvillers ve ark., 2005).

IRS geninin de OSAS ile ilişkili olabileceği yapılan çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (Marchetti ve ark., 2002)

Bu araştırmada, Sınıf II malokluzyona sahip, tedavi olmak amacıyla ortodonti kliniğine başvuran, alınan anamnezde horlaması olan ve ağız solunumu yaptığı tespit edilen çocuklarda, obstrüktif uyku apnesinin genetik kökeninde rolü olabileceği düşünülen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda çocuklukta görülen uykuda solunum problemleri yetişkin dönemde OSAS olarak karşımıza çıkabileceğinden erken dönem solunum disfonksiyonlarının ve kraniofasial bozukluğun genetik kökenini bilmek de ileri yıllarda oluşabilecek bu sendromun önüne geçmeyi kolaylaştıracaktır. Literatürde bu araştırma konusunda daha önce yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

1.2. Genel Bilgiler

AASM'nin hazırladığı, uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına (ICSD) göre OSA, "Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmen (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize, sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ve genellikle uykudan uyanmalar" şeklinde tanımlanmaktadır (AASM, 2014).

Antik Yunan dilinde "soluk alamama" anlamına gelen apne; 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının kesilmesidir. "Apneler obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üçe ayrılırlar. Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasına obstrüktif apne, hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasına santral apne, başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesine ise mikst apne denir (Breistnitz ve ark.,1994)."

Yeni terminolojide hipopne; hava akımında 10 sn. veya daha fazla süreyle, en az %50 azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimi olarak tanımlanmıştır (Phillips ve ark., 1998).

Tekrarlayan apne ve hipopnelerin gözlemlendiği OSAS hastalarında hipoksemi ve arousal yani tekrarlayan uyku bölünmeleri gözlemlenir. Rem uykusu azalır. Çocuklarda büyüme hormonu salınımının gözlemlendiği yavaş dalga uykusu (evre 3) azalır (Verma ve ark., 2001; Tufik ve ark., 2010).

Çeşitli genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmesi sebebiyle toplumdan topluma OSAS sıklığı değişmektedir. "Erişkinlerde her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen, prevalansı % 1 ile % 5 arasında değişiklik gösteren bir hastalıkken, çocuklarda bu oran % 0,5 ile % 3 arasındadır. Toplumda Diabetes Mellitus prevalansı % 3 olarak belirtilmektedir, bununla kıyaslayınca OSAS'ın ne kadar sık görülen bir hastalık olduğu ortaya çıkmaktadır (Köktürk O, 1998)."

OSAS patogenezinde genetik faktörlerin de rol oynadığına ilişkin bulgular mevcuttur. "Cleveland Family Study" verilerine göre olgu sunuları şeklinde de olsa aynı ailenin fertleri arasında OSAS'lı olgular yayınlanmıştır. Ayrıca OSAS'ın çok sayıda konjenital hastalıkla (Trisomi 21, Fragile X, Prader-Willi Sendromu vs.) ilişkisi olması nedeniyle genetik faktörlerin öneminden bahsedilmektedir. OSAS'la ilgili çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda alınan farklı sonuçların metodolojik farklılıklardan olabileceği gibi toplumlar arası genetik farklılıklardan da kaynaklanabileceği sanılmaktadır (McNamara ve ark., 1993; Redline ve ark., 1994; Deegan ve ark., 1995; Köktürk O, 1998; Redline ve ark., 1998).

1.2.1. Uykuda Solunum Bozukluğunun Tarihçesi:

Efsaneye göre, Gece tanrıçası olan Nyx babasız iki oğul yaratmıştır. Bunların birisi Uyku tanrısı "Hipnoz", diğeri Ölüm tanrısı "Tanatos"dur. Böylelikle uyku ile ölümün ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Tarihte MÖ 3. yüzyılda Büyük İskender devrinde Pontus devletinde yaşayan Dionizos adındaki kralın obezite rahatsızlığı olduğu, gündüz aşırı uyku hali ile horlamalarının bulunduğu bilinmekte ve bu bilgiler OSAS tablosu ile benzeşmektedir.

J. Allan Hobson 1989'da yayınladığı Sleep adlı kitabın girişinde "Uyku konusunda son 60 yılda öğrendiklerimiz, 6000 yıldır öğrendiklerimizden fazladır." demiştir (Hobson, 1989). Bunun sebebi 1930'lu yıllardan sonra yapılan bilimsel çalışmalarla elde edilen sonuçlardır. Bu çalışmaların temeli ise 100 yıl öncesine dayanmaktadır. Uyku konusunda ilk bilimsel yayın 1834'te "The Philosophy of Sleep" İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından yayınlanmıştır (Dement, 2005).

Guilleminault, 1972'de Stanford Üniversitesi'nde gerçekleştirdiği uyku çalışmalarında uyku kayıtlarında solunumsal parametreleri ilk kez kullanmıştır. Böylece Uyku Apne Sendromu'nun bugünkü tanımlaması Guilleminault tarafından yapılmıştır (Pack AL, 1994).

İlk olarak Jerome Holland, 1974 yılında Polisomnografi tanımını yapmıştır. Holland'ın tanımına göre: "Polisomnografi, gece boyunca uykuda birçok fizyolojik parametrenin eşzamanlı kaydı, analiz ve yorumlanmasını belirtmek amacıyla kullanılan bir terimdir."

Gündüz uyku hali, uyku apne sendromu için belirgin bir patolojik bulgudur. Gündüz uyku halinin ölçümü için, Yoss ve arkadaşları tarafından göz bebeği çapı ölçümlerinin kullanılması önerilmiştir. Ardından Dr. Mary Carskadon gündüz uykululuğunun ölçümünü sağlayabilen Multiple Sleep Latency Testi (MSLT) geliştirmiştir (Köktürk O, 1999).

Christian Guilleminault, gündüz yorgunluk ve uyku durumu olmasına rağmen uyku apnesi gözlenmeyen bireylerde "Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu'nu" (UARS) tanımlamıştır (Guilleminault C, 1996).

1.2.2. Türkiye’de Uyku Laboratuvarları

Türkiye’de uyku hastalıkları alanındaki çalışmalar Nöroloji ile Psikiyatri bilim dalları öncülüğünde gerçekleşmiştir. Ülkemizde bu çalışmalara öncülük eden bilim adamları Amerika’da yaşayan Prof.Dr. İsmet Karacan'ın yanında eğitim görmüşlerdir. İlk olarak İstanbul’da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı’nda Prof.Dr. Erbil Gözükırmızı, Ankara’da GATA Psikiyatri Anabilimdalı’nda Prof.Dr. Hamdullah Aydın uyku konusunda çalışmalar yapmıştır.

Aynı zamanda Göğüs Hastalıkları uzmanları da bu konuda çalışmalara başlamışlardır. 1994’te Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyesi olarak görev yapan Prof.Dr. Oğuz Köktürk, SSK Ankara Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği’nde görevini sürdüren Doç.Dr. Sadık Ardıç, ilk uyku laboratuvarlarını kurmuştur. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı ve diğer bölümler de bunları izlemiştir. (<http://uykubozuklugu.uludag.edu.tr/uykutarihce.htm>)

1.2.3. Uykuda Solunum Bozukluklarına Ait Genel Tanımlamalar

Carroll L., 1995; Lowe ve ark., 1997; Lamont ve ark., 1998; Ryan ve ark., 1999; Battagel ve ark., 2000; Tan ve ark., 2002; Johnston ve ark., 2002; Otsuka ve ark., 2006 gibi araştırmacılara göre uykuda solunum bozukluklarına dair genel tanımlamalar şu şekilde yapılmıştır:

"Apne; erişkinlerde uyku sırasında solunumun en az 10 saniye durması, çocuklarda ise iki solunum siklusu boyunca solunumun olmaması şeklinde tanımlanır. Başlıca üç tipi bulunmaktadır.

Hipopne; Hava akımının 10 saniye ve daha uzun süreli % 50'den fazla azalması veya parsiyel hava akımı olması ile birlikte kan oksijen saturasyonunun da %3'lük azaldığı ya da arousal görüldüğü yüzeysel solunum epizodunun olması durumudur.

Santral apne ve hipopne; Abdominal ve torasik solunum eforunun kaybolması ile birlikte ağız ve burundan hava akımının kesilmesi, yani solunum eforu ve hava akımının birlikte olmaması durumudur. Ender görülen santral uyku apnesinin nedeni nörolojik bozukluklardır.

Obstrüktif apne ve hipopne; Abdominal ve torasik solunum eforu olmasına rağmen, ağız ve burundan hava akımının kesilmesi, yani solunum eforu olmasına rağmen hava akımının olmaması durumudur.

Miks apne ve hipopne; Başlangıçta solunum eforu olmaması ve hava akımının kesilmesi, takiben solunum eforu başlamasına rağmen ağız ve burundan hava akımının başlamaması, yani santral başlayıp, obstrüktif devam eden apne tipidir. Yeni sınıflamalarda obstrüktif apne grubunda ele alınmaktadır.

Apne İndeksi (Aİ): Uyku süresince görülen apnelerin saat başına düşen sayısıdır. (Aİ=Apne sayısı/Toplam uyku süresi)

Hipopne İndeksi (Hİ):Uyku süresince görülen hipopnelerin saat başına düşen sayısıdır. (Hİ=Hipopne sayısı/Toplam uyku süresi)

Apne Hipopne İndeksi (AHİ): Uyku sırasında saat başına düşen apne ve hipopne sayıları toplamıdır. (AHİ=Apne sayısı+Hipopne sayısı/Toplam uyku süresi)

Arousal: Uyku esnasında yüzeysel uyku evresine veya uyanıklık haline birdenbire geçiş olmasıdır. Oksijen desatürasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar ve uyanmaya neden olup uykuyu bölerek uyku verimliliğini azaltır. 3 saniye ve üzerinde sürmektedir.

Arousal İndeksi: Uyku sırasında bir saatte ortaya çıkan arousal sayısıdır. 10'a kadar normal kabul edilmektedir.

Solunum sıkıntısı indeksi (Respiratory Disturbance Index-RDI): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'nın toplam sayısıdır.

RERA (Respiratory Effort Related Arousal-Solunumsal Efora Bağlı Arousal): Apne ya da hipopne tanımına uymayan solunum çabasında artış ile karakterize ve arousalla sonlanan bir durumdur.

Desatürasyon; Oksijen satürasyonunun % 90'ın altına düşmesi veya başlangıç değerinin % 3'ten fazla azalmasıdır.

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının saat başına düşen sayısıdır.

Beden Kitle İndeksi (BKİ): Şişmanlığın boy ağırlığına göre bireyselleştirilmesidir (kg/m^2). BMI<20 düşük kilolu, BMI:20-25,9 normal kilolu, BMI:26-29,9 kilolu, BMI>30 obez olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda yaş gruplarına göre değerlendirilmektedir. 1-2 yaş grubunda beden kitle indeksi 18'in üstü, 2-6 yaş grubunda beden kitle indeksi 18-21'in üstü, 6-10 yaş grubunda beden kitle indeksi 21-26'nın üstü, 10-18 yaş grubunda beden kitle indeksi 26'nın üstü obezite olarak tanımlanmaktadır."

1.2.4. Tanı Yöntemleri

OSAS'ta kesin tanı için PSG ile uyku evreleri ve diğer fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir. Yardımcı tanı yöntemleri de fayda sağlayabilir.

1.2.4.1. Klinik Tanı

Risk faktörleri ve aşağıdaki semptomlar değerlendirilmelidir.

- Horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk, sinirlilik, kırıncı davranışlar, fiziksel ve ruhsal performans azalması, hafıza-konsantrasyon bozuklukları, baş ağrısı, gözlerde yanma ve mide bulantısı.

İlişkili hastalıklar araştırılmalıdır.

- Kimi hastalıklarda OSAS hastalığının esas nedeni iken kimilerinde ise ilişkili hastalığın bir bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır (Hipotiroidi, akromegali, vs)

Multidisipliner yaklaşımla fizik muayene bulguları değerlendirilmelidir.

- Göğüs hastalıkları, KBB, nöroloji, psikiyatri, ve diş hekimliği uzmanlarının görüşleri alınmalıdır.
- Boyun çevresi kalınlığı erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olduğunda anlamlı kabul edilir.
- Yumuşak damak büyük, gevşek yapıda, orofarengeal katlantılar artmış ve orofarengeal orifis ise dardır. Tonsiller hipertrofik olarak gözlenirken, uvula büyük, sarkık ve ödemlidir.

1.2.4.2. Radyolojik Tanı

Radyolojik tanı ile üst solunum yollarının durumu tespit edilir.

Sefalometri ile anotomiye ait anomaliler saptanabilir.

Bilgisayarlı tomografi ile üst solunum yolu boyutu, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında ayrıntılı inceleme yapılır.

Manyetik rezonans görüntüleme sistemi; yumuşak dokular, yumuşak damak ve periepiglotik alanda gözlenebilen yağ birikimini saptamamızı sağlar.

Floroskopi; uyanık iken veya uyku sırasında üst solunum yolunun dinamik olarak incelenmesini sağlayan bir görüntüleme sistemidir.

Akustik refleksiyon; üst solunum yollarına iletilen ve yansıyan ses dalgalarının değerlendirilmesi yöntemidir. Üst solunum yolu alanının ölçülmesine imkan sağlayan teknik noninvaziv bir yöntemdir.

1.2.4.3. Endoskopik Tanı

Nasofarengolarenoskopi yöntemi ile hava yolu değişiklikleri ve hava yolundaki kollaps derecesi saptanır. Cerrahi tedavi öncesi yol göstericidir.

1.2.4.4. Polisomnografi (PSG)

OSAS tanısı için “altın standart” olarak belirtilen yöntemdir.

Polisomnografide OSAS tanısı amacıyla kullanılan standart parametreler:

Elektroensefalografi (EEG), Elektromyografi (EMG-submentalis), Elektrookülografi (EOG), Oksijen satürasyonu, Elektromyografi (EMG-tibialis), Elektrokardiyografi (EKG), Oro-nasal hava akımı (Flow-meter), Torako-abdominal hareketler, Trakeal mikrofön, Vücut pozisyonu değerlendirmesidir.

OSAS’da karakteristik polisomniografi bulguları Karadağ M’ye göre şu şekilde belirtilmiştir;

"Yüzeyel uykuda (NREM evre 1,2) artış, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda ise azalma belirgindir. Sık tekrarlayan apne ve hipopneler gözlenir. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyon epizodları izlenir.

REM uykusu apnelerin sıklık ve süresini, oksijen satürasyonunun da derecesini ve süresini arttırır.

Apne esnasında paradoksal göğüs ve karın hareketleri görülmesi tipiktir.

Apne esnasında kalp hızı genel olarak yavaşlar ve postapneik dönemde ise hızlanır, aritmiler görülebilir.

Solunum sesi kaydında sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur (Karadağ M, 2005-2006)."

OSAS Sınıflaması; PSG neticesinde tespit edilen AHİ ile hastalık derecesi belirlenir, bu derecelendirme erişkinlerde şu şekildedir:

- | | |
|----------------|----------------------|
| 1. AHİ<5 | Normal derecede OSAS |
| 2. 5-15 arası | Hafif derecede OSAS |
| 3. 16-30 arası | Orta derecede OSAS |
| 4. AHİ>30 | Ağır derecede OSAS |

Pediyatrik OSAS'ta ise PSG kriterleri şu şekilde sayılabilir:

1. AHİ >1 ya da RDI>1.5 olması (12 yaş altındaki çocuklarda)
2. AHİ ≥5 olması (Adelosan bireylerde)
3. Oksijen desatürasyonunun %91'in altında olması
4. Maksimum endtidal CO₂>54 mmHg olması
5. Artmış endtidal CO₂>50 mmHg olması (tüm uyku süresinin %25'inden daha fazla) (Karadağ M, 2005-2006; Zaimoğlu E, 2011).

"Çocuklarda normal PSG çalışmaları sınırlı sayıdadır ancak AHİ>1 olması çocuklarda anormal kabul edilebilir. PSG'de sadece apne ve/veya hipopne sayıları ve süreleri hastalığın ciddiyeti açısından önemli değildir. Aynı zamanda; toplam apne ve hipopne sürelerinin toplam uykuya oranı, en uzun apne ve/veya hipopne süresi, ortalama desatürasyon oranı, en düşük desatürasyon oranı, desatürasyonun görüldüğü toplam uyku süresi değerlendirilir ve hastalığın ciddiyeti ile bu parametreler arasında sıkı ilişki bulunur. Apne olarak tanımlanan 10 sn süre ile hava akımının durması, erişkinlerde 2 solunum siklusunun kaybı anlamına gelirken, bu çocuklarda 5-6 solunum siklusu kaybı demektir. Bu nedenle çocuklarda daha kısa süreli nefes kesilmelerinde de patolojik olaylar gelişebilir (Nixon ve Brouillette, 2005)."

Başka bir araştırmada 18 yaş ve altındaki bireylerde yapılan PSG araştırması neticesinde, pediatrik hastalarda, süresi önemli olmaksızın uyku sırasında 1'den fazla sayıda gerçekleşen obstrüktif apne atağı OSAS olarak kabul edilmektedir (Messner AH, 1999).

Gece boyunca yapılan klasik PSG'ye alternatif olarak "pulse oksimetri", "kısaltılmış PSG", "gündüz kısa süreli uyku çalışması" veya "taşınabilir uyku kayıt cihazları" gibi daha pratik tanı yöntemlerinden faydalanılabilmektedir. Bu yöntemler PSG bulguları kadar kesin sonuçlar vermese de OSAS'ın belirlenmesinde bir ön tanı kriteri olarak kullanılabilmektedir.

1.2.4.5. Yardımcı Tanı Yöntemleri

Kan tetkikleri yapılabilir.

- OSAS'a yol açabilecek hastalıkları (hipotiroidi, akromegali, obezite) ve komplikasyonları belirlemede yardımcıdır. Bu amaçla hipotalamus, tiroid ve hipofiz hormonları araştırılabilir.

İdrar tetkikleri yapılabilir.

Akciğer grafisi alınabilir.

- KOAH, interstisyel akciğer hastalığı, korpulmonale gibi eşlik eden akciğer hastalıkları ve komplikasyonlarının saptanmasında faydalıdır.

Solunum fonksiyon testlerinden faydalanılır.

Arteriyel kan gazı (AKG) değerlendirilir.

- OSAS'lı bireyler gündüz genellikle normal AKG değerlerine sahiptirler. Bu nedenle uyanık iken kronik hiperkapnisi olan OSAS'lı bir vakada mutlaka KOAH veya nöromusküler yetmezlik gibi alveolar hipoventilasyona sebep olan bir hastalık birlikteliği düşünülmelidir.
- Arteriyel kan basıncı (TA) değerlendirildiğinde, olguların % 30-50'sinde sistemik hipertansiyon saptanır.

EKO'da sağ kalp yetmezliği bulguları veya ölçülebilirse pulmoner hipertansiyon saptanan bir vakada mevcut tablo bulguları açıklayamıyorsa, hasta muhtemel bir OSAS açısından değerlendirilmelidir.

Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi amacıyla en çok kullanılan yöntem “Epworth uykululuk skalası”dır. Bu durumun objektif olarak değerlendirilmesini ve derecesinin tespit edilmesini sağlayan en geçerli tanı yöntemi “Multipl uyku latansı testi”dir. Uyanıklığın korunması testi, pupillometri vb. ölçümler de uygulanmaktadır (Karadağ M, 2005-2006).

1.2.5. OSAS Tanısında Sefalometri

Diş hekimlerinin, potansiyel OSAS vakalarının saptanmasında, tedavi ekibinin parçası olarak görev yapması gerektiği bildirilmiştir (Grisius ve ark., 1996; L’estrage ve ark., 1996; Pae ve ark., 1997; Ivanhoe ve ark., 1999; Johal ve ark., 1999; Battagel ve ark., 2000).

OSAS tanısında kullanılan birçok yöntem vardır. Anamnezin değerlendirilmesi, polisomnografi bulguları, laboratuvar test sonuçları, endoskopik değerlendirmeler, tanı modellerinin incelenmesi gibi birçok yöntem arasında sefalometrik radyografik değerlendirmenin ayrı bir önemi bulunmaktadır. Diş hekimleri, sefalometrik radyografiler ile elde edilen bulguları değerlendirerek OSAS’ın multidisipliner tedavisine katkı sağlarlar. OSAS’lı ya da horlayan hastanın kraniofasial ve faringeal anatomisi lateral sefalometrik radyografi ile detaylı olarak değerlendirilebilir (Battagel ve ark., 2000; Johal ve Battagel, 2001).

Lateral sefalometri, OSAS vakalarında solunum yolu obstrüksiyon derecesinin tespiti için kullanılan diagnostik bir yöntemdir (Grisius ve ark., 1996; L’estrage ve ark., 1996; Pae ve ark., 1997; Johal ve Battagel, 1999; Battagel ve ark., 2000; Johal ve Battagel, 2001).

Fizik muayene sırasında, maksillo-mandibular ilişkide uyumsuzluk saptanması ve hastaya ağız içi aygıt ile tedavi planlanması durumunda lateral sefalometri tanı amaçlı muhakkak kullanılmalıdır (Johal ve Battagel, 2001; Prinsell ve ark., 2002).

Hastanın fizik muayenesinde gözlenen lokalize anatomik OSAS bulguları; büyümüş ve ödemli uvula ve tonsiller, alçak durumda yumuşak damak, retrognati ve mikrognati ise, diagnostik anlamda sefalometrik incelemenin önemi daha da artar (Endo ve ark., 2003; Yamaoka ve ark., 2003).

Literatürlerde, farklı ölçüm noktaları kullanılarak yapılan birçok sefalometrik analiz mevcuttur (Partinen ve ark., 1988; Bonham ve ark., 1988; Lowe ve ark., 1995; Bernhold ve ark., 1998; Liu ve ark., 2000; Prinsell ve ark., 2002; Kurtulmuş ve ark., 2005).

1.2.6. OSAS Tanısında HSS (Home Sleep Study)

Taşınabilir Cihazlarla Evde Kayıt (Portable Recording-Home Monitoring)

Uykuda solunum bozukluklarının değerlendirilmesinde bugün için tartışmasız kabul edilen standart yöntem uyku laboratuvarında uygulanan PSG'dir. Teknisyen gözetiminde verilerin laboratuvarında toplanmasının, uykuya bağlı anormal davranışların saptanması, kayıt sırasında sensörlerin yerlerinden çıkması veya kayıt kalitesinin bozulması gibi durumlarda düzeltme imkânı tanınması gibi avantajları vardır (Köktürk O, 1999). Bunun yanında teknisyen gözetimi altında, uyku laboratuvarında uygulanan PSG'nin hem maliyeti yüksektir, hem yetişmiş personel gerektirir, hem de hastalar alışılmadık bir ortamda normal uykularını uyuyamayabilirler. Bu nedenle hastanın evinde, taşınabilir cihazlarla yapılan PSG uygulamaları giderek artmaktadır. Bugün basit oksimetreden standart PSG'ye kadar birçok sistem evde uygulanabilmektedir (Köktürk O, 1999).

Ancak bu uygulamaların bazı sakıncaları vardır. Her geçen gün daha geniş bir kullanım alanı bulmakla beraber hala bazı soru işaretleri giderilememiştir. Evde yapılan kayıtlarda ayarlar kontrol ve standardize edilemediği gibi, teknisyen tarafından izlenmemesi ve artefaktlar nedeniyle veriler sağlıklı değerlendirilemeyebilir. Bu konuda en sağlıklı yorum AASM tarafından yapılmış ve taşınabilir cihazlarla yapılan kayıtlar 4 bölümde incelenmiştir. AASM ancak aşağıdaki durumlarda taşınabilir cihazlarla evde kayıt yapılmasını önermektedir (Köktürk O, 1999).

1. Klinik olarak yüksek olasılıkla uyku apne sendromu düşünülen hastalarda acilen tedavi başlanması gerekiyor ve standart PSG imkânı sağlanamıyorsa,
2. Hastanın çalışmasının uyku merkezinde yapılması mümkün değilse,
3. Tanı konulmuş ve tedavisine başlanmış bir hastanın takibinde.



Resim 1.1. Taşınabilir Uyku Kayıt Cihazı

AASM'nin 2014 yılı raporuna göre OSAS tanısı için:

A. Gözlemsel bulgular

1. Hastada uyuklama, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk şikayeti ya da uykusuzluk belirtileri varsa
2. Hasta nefes nefese kalarak ya da boğulma ile uyanıyorsa
3. Başka bir gözlemci hasta için gece boyunca nefes kesintileri ve horlama raporu veriyorsa
4. Hastaya hipertansiyon, duygudurum bozukluğu, bilişsel bozukluk, koroner arter hastalığı, felç, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ya da tip 2 diyabet tanısı konulmuş ise

B. Gözlemsel bulgulara ek olarak Polisomnografi (PSG) veya OCST (Out of Center Sleep Testing) aşağıdaki bulguları gösteriyor ise:

PSG veya OCST için saatte beş ya da daha fazla obstrüktif solunum olayı görülmesi (Obstrüktif ve karışık apne, hipopne veya solunum çabası nedenli uyanma)

Ya da gözlemsel bulgular olmadan;

PSG veya OCST için saatte onbeş veya daha fazla obstrüktif solunum olayı görülmesi (Apne, hipopne veya solunum çabası nedenli uyanma)

AASM (2014) OSAS tanı kriterlerinde, PSG ve taşınabilir uyku cihazı ölçümleri verilerinin her ikisine de yer verilmesi tanıda taşınabilir uyku kayıt testlerinin geçerliliğinin kanıtlamaktadır.

OSAS tanısı için taşınabilir uyku kayıt cihazlarının uygulanabilirliğini inceleyen bir araştırmada, 59 vakanın PSG'nin yanısıra taşınabilir cihazlar ile uyku ölçümü yapılmıştır. Taşınabilir cihazlar ile elde edilen $AHI > 15$ olan vakalarda %95 spesifite ve %91 sensitivite görülmüştür. Taşınabilir cihaz verilerinin geçerli olduğu, uygulamanın kolay olduğu ve ölçümde yüksek sensitivite-spesifite sağladığı neticesine varılmıştır. T O. Chan ve ark.'nın çalışmasında (2009) $AHI > 10$ olan 55 vakada AHI değeri ile oksijen desatürasyon indeksinde, PSG'ye kıyasla spesifite-sensitivitesi yüksek bulunmuştur. Köktürk ve ark.'nın yaptıkları araştırmada ise (2010) 136 bireyin polisomniografi ve taşınabilir cihazlarla alınan uyku ölçümleri kıyaslanmış, AHI değeri 5'ten büyük olan olgularda taşınabilir cihazla elde edilen ölçümlerin sensitivitesi %91,6, spesifitesi %33,3 ve pozitif prediktif değeri %91,6, tanısal doğruluk oranı ise %85 olarak belirtilirken OSAS'ta tanı değerinin yüksek olduğu neticesine ulaşılmıştır.



Resim 1.2. Taşınabilir Uyku Kayıt Cihazının Uygulanması

Pediyatrik ve Erişkin OSAS Semptomları Arasındaki Farklar Strambi ve ark.'na (2004) göre aşağıdaki gibidir:

"Erişkinlerde horlamalar arasında solunum duraklamalarının olması tipik iken, çocuklarda horlama devamlı olabilir.

Gündüzleri aşırı uyuklama hali erişkinlerde tipik yakınma iken, çocuklarda çok net değildir, buna karşılık davranış bozukluğu ve gelişim geriliği çocuklarda daha tipiktir.

Gündüz ağız solunumu çocuklarda yaygındır.

Obezite erişkinlerde sıklıkla varken çocuklarda enderdir, hatta çocukların bir kısmı zayıf ve cılızdır.

Çocuklarda en sık görülen neden adenotonsiller hipertrofi iken, erişkinlerde retrofarengeal ve retrolingual patolojilerdir.

Erişkinlerde en etkin tedavi trakeotomi veya CPAP iken, çocuklarda adenotonsillektomidir.

OSAS'taki gibi apnelerin eşlik etmediği ve PSG'si bu açıdan negatif olan ancak benzer morbiditeye neden olabilen URS (Upper Resistance Seydrome) de çocukluk çağında gözardı edilmemeli ve bu rahatsızlık için standart tedavi yönteminin adenotonsillektomi olduğu bilinmelidir (Strambi ve ark., 2004)."

1.2.7. Epidemiyoloji

OSAS, her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir ancak aile öyküsü pozitif olanlarda, Afrika kökenli Amerikalılarda daha sıktır. Prevalans çeşitli toplumlarda %1-5 arasında değişmektedir (Strambi ve ark., 2004). Türkiye'de OSAS prevalansı Köktürk ve ark.'nın (2010) yaptığı çalışmada %0,9-%1,9 olarak bulunmuştur. Erişkin yaş grubunda erkeklerde %4, kadınlarda % 2 olmak üzere OSAS erkeklerde 2 kat daha fazla görülür. Pediyatrik OSAS ise yeni doğanlardan adolesanlara her yaşta gözlenebilir (Marcus C, 2000). Bilindiği gibi erişkin erkeklerde OSAS görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır, epidemiyolojik açıdan pediyatrik OSAS'ın erişkinlerden farkı, her iki cinste eşit görülmesidir.

Ersu ve ark.'nın (2004) 5-13 yaş aralığındaki 2746 çocukta uyguladığı anket çalışmasının neticesine göre habitüel horlama prevalansı %7 olarak saptanmıştır. Söğüt ve ark. (2005) 3 ile 11 yaş aralığındaki Türk çocuklarında horlama-OSAS sıklığı değerlendirildiğinde kız-erkek çocuklar arasında fark bulamamışken, horlama sıklığını %3,3 ve OSAS sıklığını ise %1,3 olarak saptamışlardır. Fidan ve ark. (2005) Afyonkarahisar'da 7 ile 15 yaş aralığındaki 786 çocuk üzerinde uyguladıkları araştırmada habitüel horlama prevalansı %4,8 bulunmuştur. Söğüt ile Yılmaz'ın (2009) 12-17 yaş arası adolesanlar arasında yaptıkları araştırma neticesinde habitüel horlama sıklığı %4 olarak saptanmıştır. Bu konuda yapılan tüm araştırmalara sonuçları değerlendirilecek olursa çocuklarda horlama ve OSAS sıklığı konusunda henüz net bir bilginin bulunmadığı söylenebilir (Zaimoğlu E, 2011).

Çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda 18 yaş altı bireylerden şiddetli gece horlaması olan vakalar arasında OSAS görülme sıklığının %8 ile %12 arasında olduğu belirtilmiştir.

Polisomniografik incelemeler sonucu OSAS prevalansı farklı toplumlarda kimi çalışmalarda %1 ile %3 arasında belirtilirken kimi çalışmalarda da %5 ile %6 olarak saptanmıştır (Teculescou ve ark., 1992; Gislason ve ark., 1995; Owen ve ark., 1996; Anuntaseree ve ark., 2001; Brunetti ve ark., 2001; Trang ve ark., 2002; Lu ve ark., 2003; Shin ve ark., 2003; Castronovo ve ark., 2003; Rosen ve ark., 2003; Urschitz ve ark., 2004, Guilleminault ve ark., 2005).

1.2.8. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna sebep olan faktörler Çizelge 1.1'de belirtildiği gibidir (Köktürk O, 1998). Genetik faktörler üzerinde detaylı olarak durulacaktır.

Çizelge 1.1.Üst solunum yolu obstrüksiyonuna sebep olan faktörler

1. GENEL FAKTÖRLER • Cinsiyet • Yaş • Obezite • Horlama • İlaçlar • Genetik 2. ANATOMİK FAKTÖRLER • Spesifik anatomik lezyonlar • Boyun çapı • Baş ve boyun pozisyonu • Nazal obstrüksiyon 3. MEKANİK FAKTÖRLER • Havayolu çapı ve şekli • Supin pozisyonu • ÜSY rezistansı • ÜSY kompliyansı • İntraluminal basınç • Ekstraluminal basınç • Torasik kaudal fraksiyon • Mukozal adheziv etkiler • Vasküler faktörler 4.NÖROMÜSKÜLER FAKTÖRLER • ÜSY dilatör kasları • Dilatör kas,diafragma • ÜSY refleksleri 5. SANTRAL FAKTÖRLER • Hipokapnik apneik eşik eşik • Periodik solunum • Arousal • Sitokinler

1.2.9. OSAS'ın Sonuçları

Toraks Derneği Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Uzlaş Raporuna Göre OSAS'ın Sonuçları şu şekilde belirtilmiştir (2012):

"Kardiyovasküler Komplikasyonlar

- Hipertansiyon
- Kardiyak aritmiler
- Sol kalp yetmezliği
- Koroner arter hastalığı
- Sağ kalp yetmezliği/pulmoner hipertansiyon
- Serebrovasküler hastalık

Pulmoner Komplikasyonlar

Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar

- Obezite
- İnsülin direnci
- Diabetes Mellitus (DM)
- Metabolik Sendrom (MS)
- Libido azalması ve Empotans

Nöro-Psikiyatrik Komplikasyonlar

- Bilişsel bozukluk
- Kişilik değişiklikleri
- Depresyon (%30)
- Anksiyete- ajitasyon
- Karar verme yetisinde azalma, hafıza zayıflığı, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü ve dikkat azalması
- Psikolojik bozukluklar (somatizasyon, obsesyon, kompulsyon, düşmanlık, noktürnal panik ataklar, psikotik epizodlar) (El-ad B, 2005)

Nefrolojik Komplikasyonlar

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Hematolojik Komplikasyonlar

Ani ölüm

Sosyo-Ekonomik Sonuçları

- Trafik ve iş kazaları
- Ekonomik kayıplar
- İş kaybı
- Evlilik sorunları
- Yaşam kalitesinde azalma

Diğer (işitme kaybı-glokom)"

(<http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2811201293357-3335.pdf>)

OSAS, çocuklarda üst solunum yolu sekresyonlarının aspirasyonuna ve bunun sonucunda da sinüzit, astım ve bronşit gibi solunum yolu hastalıklarına sebep olabilmektedir (Konno ve ark., 1980).

Pediyatrik hasta grubunda düşük okul performansı, hiperaktivite, agresif davranışlar, sosyal davranış bozukluğu karşımıza çıkabilir (Guilleminault ve ark., 1981; Brouillette ve ark., 1982; Frank ve ark., 1983; Weissbluth ve ark., 1983).

Artan solunum çabası, Büyüme Hormonu (GH) sekresyon bozukluğu sonucunda gelişim bozukluğu ve büyüme geriliği ile sonuçlanabilir (Goldstein ve ark., 1987).

Sık sık bölünen ve huzursuz geçen uyku süreci hormon regülasyonunun bozulmasına ve enüresis gelişimine sebep olabilir (Krieger ve ark., 1990).

Aynı zamanda solunum sıkıntısı sonucu ani ölümler de komplikasyonlar arasında bildirilmiştir (Loughin ve ark., 1993).

1.2.10.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisi

Uyku bozukluklarının en ciddi tablolarından biri olarak bilinen obstrüktif uyku apne sendromunun erken tanı-tedavisi bu vakalar için hayat kurtarıcıdır.

1.2.10.1.Genel Önlemler

OSAS tedavisinin ilk aşaması gerekli tedbirlerin alınmasıdır.

- Risk Faktörlerinin Tedavisi

Kilo Verme: Obezite OSAS için en önemli risk faktörlerindendir. Üst solunum yolu (ÜSY) açıklığının daralması ve abdominal bölge yağlanması, solunum sistemindeki işleyişi bozarak OSAS eğilimini artırmaktadır.

Yatış Pozisyonu: Apneler yer çekimi etkisiyle sırtüstü pozisyonda artma eğilimindedir. Hastanın pijamasının sırt kısmına yastık parçası, kum torbası, sırt çantası, tenis topu gibi eşyalar yerleştirilmekte, böylece hasta gece boyunca sırtüstü döndüğünde rahatsızlık duyarak pozisyon değiştirmektedir. Böylece OSAS oluşumunun azaltılması amaçlanmıştır.

Alkol ve Sedatif-Hipnotiklerden Kaçınma: Alkol, sedatif hipnotik ilaçlar OSAS'ı aktive etmektedir. Sigara kullanımı veya kullanılan ortamda bulunmak da hava yolu enflamasyonunu artırarak OSAS için bir risk faktörü olmaktadır.

- Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi

OSAS'ın birçok hastalıkla ilişkisi vardır. Bunlardan en önemli ikisi hipotiroidi ile akromegalidir. Bu iki hastalıkta tek başına hastalığın tedavisi OSAS'ı ortadan kaldırmaktadır.

- Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma.

Ortaya çıkabilecek olumsuzlukları önlemek adına OSAS'lı bireylerin trafik ve iş kazaları konusunda uyarılması gerekmektedir.

1.2.10.2. Medikal Tedavi

Uyku yapısını bozmadan farengeal dilatatör kas tonusunu artırıp apneleri engelleyen ve ciddi yan etkisi bulunmayan bir ilaç henüz mevcut değildir. Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi ilaçlara kısmen tedavi cevabı alınmışsa da günümüz için kabul gören görüş; ilaçların OSAS tedavisinde yerinin olmadığıdır (Köktürk O, 2002).

1.2.10.3. CPAP/BPAP/APAP Tedavisi

Bu tedavinin önemi şu şekilde vurgulanmaktadır: "Nasıl polisomnografi OSAS için altın standart tanı yöntemi ise, CPAP tedavisi de OSAS için altın standart tedavi yöntemidir (Köktürk O, 2002)."

- CPAP (Sürekli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi

Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek ÜSY'da obstrüksiyonun önlenmesi esasına dayanan tedavi yöntemidir. Bu cihaz düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucunda yer alan maske vasıtasıyla hastanın üst solunum yoluna devamlı pozitif basınç verir.

AASM (American Academy of Sleep Medicine) raporuna göre,

"Orta ve ağır dereceli ($AHI > 15$) OSAS'lılarda, hafif dereceli ($AHI = 5-15$) OSAS'lı olup da beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında, CPAP tedavisi uygulanır."

OSAS'lı vakalar cerrahi uygulama ile ilgili görüş almak için KBB uzmanı tarafından detaylı muayene edilmelidir. Ardından mutlaka PSG eşliğinde CPAP titrasyonu uygulanır.

- BPAP (Bifazik pozitif hava yolu basıncı) tedavisi

BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) uygulaması ile solunum siklusu süresince sabit basınç değil de inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Böylece bireyin daha alçak basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi kolay tolere etmesi hedeflenmiştir.

- APAP (Otomatik Pozitif Hava Yolu basıncı) tedavisi

APAP (Auto-titrating Positive Airway Pressure) tedavisiyle horlama, hava akımı sınırlaması, apne, hipopne ölçümü yapılarak bireyin ihtiyacı olduğu sırada, ihtiyacı kadar pozitif basınç uygulanır.

1.2.10.4. Ağız İçi Araç Tedavisi

Ağız içi araçlar (AİA) olarak bilinen bu tedavi yönteminin amacı, uyku esnasında ağıza yerleştirilen aygıtlarla üst solunum yolundaki anatomik yapılarının pozisyonunu değiştirerek hava yolunu genişletip kas fonksiyonlarını değiştirerek rezistansı azaltmak ve üst solunum yolunun kollabe olmasını önlemektir.

Ağız içi araç tipleri:

- Dili önde tutun araçlar (TRD- Tongue retaining devices)

Yumuşak polivinilden üretilmiş aygıtlar uyku esnasında özellikle de sırtüstü pozisyonda dilin arkaya doğru kaçmasını engeller. Aygıtlarda bulunan yumuşak baloncuk önde dişler arasına sıkışarak negatif basınç ile dilin ön tarafta konumlanmasını sağlar. Bu tip aygıtlar çoğunlukla büyük dil, kronik çene eklemi ağrısı, pozisyona bağlı apne ve hipopneleri olan, diş sağlığı yerinde olmayan vakalarda faydalı bulunmuştur.

- Mandibulayı öne ilerleten araçlar (MRD- mandibular repositioning devices)

Bu grup araçlar çenelerde dişler üzerine yerleştirilir ve mandibulanın öne doğru ilerlemesini sağlar. Bu tip ağız içi araçlar; hafif dereceli OSAS, mikrognați, ideal ağırlığının %50'sinden fazla kilosu olanlar ve nazal yolla solunum yapamayanlar için uygundur.

Ağıziçi araç tedavisi endikasyonları:

AASM tarafından hazırlanan rapora göre; basit horlaması olan ($AHI < 5$) daha önce belirtilen genel önlemlerin alınmasının fayda sağlamadığı hafif dereceli OSAS, CPAP tedavisinin tolere edilmediği orta ve ağır dereceli OSAS, tonsillektomi, adenoidektomi, kraniofasial operasyon ya da trakeostomi endikasyonu konup tedaviyi reddeden vakalarda uygulanabilir.

1.2.10.5. Cerrahi Tedavi

OSAS'ın en spesifik ve en etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. Ancak Toraks Derneği görüşüne göre; OSAS'lı olgularda cerrahinin yeri "Düzeltilici Cerrahi" biçiminde olmalıdır. Ağır cerrahi operasyonlar diğer tedavi seçeneklerine yanıt alınamayan vakalar ile sınırlı kalmalıdır (Köktürk ve ark., 2002).

1.2.11. Ortodontik Tedavi Yöntemleri

1.2.11.1. Mandibulayı önde konumlandıran aygıtlar

İlk olarak Pierre Robin 1934 yılında mandibular geriliği olan yeni doğanlarda uyku sırasında dilin posteriorda konumlanıp orofarengeal kollaps oluşturmamasını önlemek amacıyla mandibulayı ileride pozisyonlandıran bir ağız içi aparey uygulamıştır. OSAS tedavisi amacıyla oral aygıt ilk olarak 1979'da kullanılmıştır. Günümüzde ise bu amaçla uygulanan 80'den fazla oral aygıt mevcuttur (Lowe ve ark., 2006).

Ortodontide en çok kullanılan aparey türü mandibulayı öne alan apareylerdir. Bunlar genelde dişli arklardan destek olarak mekanik olarak mandibulayı önde konumlandırırlar (Cistulli ve ark., 2004; Hoekema ve ark., 2006; Chan ve ark., 2007).

Bu apareyler mandibulayı, dili ve hyoid kemiği önde konumlandırarak üst havayolu boyutlarını arttıırırlar. Üst havayolu ve çevre kasların tonusunu arttırarak daralmayı azaltırırlar. Genioglossus kasının dili öne çekmesini sağlarlar. Uykuda ağzın aşırı açılarak hipofarengal daralmaya sebep olmasına engel olurlar. Hyoid kemik ve mandibular düzlem arası mesafeyi azaltarak geniohyoid kasın konumunu değıştirirler, bu kasın hyoid kemik ve dili öne almasında avantaj sağlarlar. Mandibulayı öne alan apareyler çeneler ve dişler üzerinde resiprokal kuvvet oluşmasına sebep olurlar. Akut semptomların oluşmasının yanında ileriki dönemde dişsel ve iskeletsel yapının değışmesine sebep olabilirler (Chan ve ark., 2007).

Oral apareylerin OSAS üzerindeki olumlu etkilerinden çocukluk dönemlerinde de faydalanılmaktadır. Özellikle adenotonsillektomi uygulamasının ardından düzelme gözlenmeyen çocuk hastaların birçoğunda epifarengal hava alanında daralma gözlendiğı, maksiller gelişim geriliğı ve mandibular retrüzyon bulunduğu gözlenmektedir (Nixon ve Brouillette, 2005; Yılmaz ve ark., 2010). OSAS görülen çocuklarda çoğunlukla Sınıf II maloklüzyon, azalmış mandibular açı, artmış overjet görülmektedir. Hyoid kemik superiorda yer almaktadır. Bunların yanısıra OSAS saptanan çocukların maksiller, mandibular arkları daha dardır. Uzun ve oval yüz şekli, retrognatik mandibula ve dik mandibuler plan açısına sahip çocuklarda uykuda solunum bozukluğu görölme oranının arttığını göstermiştir. Pediatrik OSAS'ta belirgin bir kraniofasiyal morfoloji mevcuttur. Bu olgularda genel olarak gonial açı artmıştır (Villa, 2002). Bu problemlerin çözümü için ortodontik tedavi yöntemlerinden faydalanılır. Fonksiyonel apareyler çeşitli dizayn ve hareket mekanizmalarına sahiptir. Mandibula ve dilin ileride pozisyonlanmasını sağlayarak üst havayolu hacmini artırır ve iyileştirici etkiler sağlar.

Cozza ve ark. (2004) bu apareylere alternatif olarak modifiye monoblok kullanımını önermişlerdir. Aparey OSAS'ın iyileştirilmesi amacıyla yapılmıştır. Aparey kapanışı

keserler başa baş gelecek şekilde mandibula önde konumlanarak alınmıştır. Genel kural olarak da oklüzyon kaydı maksimum protrüzyondan 3 mm az olacak şekildedir. Modifiye monoblok kullanımının ardından apne hipopne indeksinde önemli seviyede azalma olmuştur. OSAS'ın yanısıra Sınıf II maloklüzyon gözlediğimiz vakalarda maloklüzyonun iyileşmesi sağlanmış ve derin kapanışta da anlamlı derecede iyileşme izlenmiştir (Nixon ve Brouillette, 2005).

Zaimoğlu, 2011 yılında yaptığı tez çalışmasında Sınıf II maloklüzyona sahip bireyleri Sınıf I ve Sınıf II kontrol grubuyla kıyaslamış ve çalışma bulgularında monoblok apareyi etkisiyle mandibular sagittal yön gelişiminin stimüle edilerek SNB açısının arttığını, ANB açısı ve overjetin ise azaldığını izlemiştir. Orofarengeal-hipofarengeal alanlarda havayolu boyutları artarken kesitsel alan ölçümleri neticesinde ise tüm farenkste artış saptanmıştır. Uyku kayıt testi bulgularına göre AHİ ve oksijen desatürasyon indeksi azalmıştır (Zaimoğlu E, 2011).

1.2.11.2. Ekspansiyon Plakları

Maksiller ekspansiyonun nazal havayolu üzerindeki etkisini gösteren birçok yayın mevcuttur. Timms (1984) maksiller darlığa bağlı burun solunumunun zorlaştığı hastalarda maksiller ekspansiyon sonucunda solunumun kolaylaştığını yaptığı çalışmada göstermiştir. Cistulli ve ark. (1998) maksiller darlığa bağlı OSAS'lı 10 olguda maksiller ekspansiyon neticesinde 9 hastada iyileşme saptamıştır. Apne-hipopne indeksi (AHİ) 19/saat iken 7/saat'e düşmüştür. Toplam ekspansiyon ortalama 12,1 mm'dir. Felipe ve ark. (2008) 38 vaka ile yaptıkları maksiller ekspansiyon araştırmasında palatal alan hacmi ve alanının arttığını, nazal rezistansın azaldığını, total nazal hacmi ve alanının ise arttığını saptamışlardır.

Villa ve ark. (2007) maksiller ekspansiyon endikasyonu olan OSAS'lı çocuklarda ekspansiyon sonrasında 12 aylık takibi gösteren bir çalışma yapmıştır. 4 ile 11 yaş aralığında, maksiller darlık ve derin kapanış mevcut, horlama ve apne gibi OSAS belirti/semptomlarını gösteren, laboratuvar polisomnografi sonucunda apne/hipopne indeksi AHİ>1 olan ve adenotonsillektomi olmayı kabul etmeyen hastalar dahil edilmiştir. Çalışma neticesinde 14 hastada PSG ölçümlerinde apne/hipopne indeksi

(AHI) ile arousal indeksinde anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Semptomların çoğunun ekspansiyon uygulamasının ardından azalmış hatta kaybolduğu izlenmiştir.

Hershey ve ark. (1976) maksiller ekspansiyonun nazal direnci %45 oranında azatlatıldığını ve nazal pasajda etkin bir genişleme meydana getirdiğini göstermiştir. Buna benzer olarak Bıçakçı ve ark. (2005) pubertal ve prepubertal çocuklarda RPE uygulaması sonrasında nazal kavitenin minimum cross-sectional alanında önemli oranda artma bulurken, Schutz Franson ve ark. (2008) 8-13 yaş arasında nazal dirence sahip 10 çocukta RME sonrasında büyük oranda düzelme izlemiştir. Rapid palatal ekspansiyonla aynı zamanda bukkal kavite genişlemekte, maksiller kemik birbirinden uzaklaşmakta ve adenoidler ile tonsillere yeterli boşluk sağlanmaktadır. Bu bilgilere göre orofarengeal boşluğun artırılmasıyla tonsiller hipertrofinin de önemli derecede azaltılabileceği fikrine varılabilir (Villa ve ark., 2007). Fransson ve ark. (2008) ise RPE sonrasında OSAS'lı nokturnal enürezisi olan hastalarda düzelme olduğunu bildirmiştir.

Sonuç olarak çocuklarda maksiller ekspansiyon, maksiller darlığa bağlı OSAS'ın tedavisinde önemli bir yere sahiptir denebilir. Rapid maksiller ekspansiyon neticesinde ağız solunumu gözlenen vakaların %92,8'inde iyileşme gözlendiği, nazal kavitenin genişlemesiyle bireyin nazal solunuma yönlendiği gözlenmiştir (Pirelli ve ark., 2004; Villa ve ark., 2007; Monini ve ark., 2009; Baratieri ve ark., 2011).

Özetleyecek olursak; Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı konulan uykuda solunum bozuklukları tablosu basit horlamadan orta ve ağır dereceli OSAS'a kadar değişebilmektedir. Ağırlığı ne olursa olsun, tedavisi için ilk adım genel önlemlerin (Kilo kontrolü, yatış pozisyonu, alkol-sedatiflerden sakınma, eşlik eden diğer hastalıkların tedavisi vb.) alınmasıdır. Sonrasında; KBB konsültasyonu alınarak, üst solunum yolunda hastalığa sebep olan patolojilerin ve varsa cerrahi uygulama endikasyonunun belirlenmesidir.

Adenotonsillektomi ilk 3 hafta ve takip eden 6 aylık süreçte faydalı olmasına rağmen 10 yıllık uzun dönem çalışmalarda başarılı bulunmamış ve bu bireylerde apne ve hipopnelerde nüks gözlenmiştir (Guilleminault ve ark., 1989; Tascier ve ark., 2002).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için PAP tedavisi altın standart tedavi yöntemidir. Orta ve ağır dereceli OSAS'lı olgularda ($AHI > 15$) önerilir ve hafif dereceli de olsa ($AHI: 5-15$), semptomları belirgin olan olgularda da PAP tedavisi uygulanmaktadır. Ağız içi aygıt uygulaması veya cerrahi uygulama için en uygun hasta grupları basit horlama veya hafif dereceli OSAS'a sahip olgulardır. PAP tedavisini kabul etmeyen veya tolere edemeyen olgularda da bu tedavi yöntemleri uygulanabilir. Amaç hastalığın vereceği zararın minimuma indirilmesidir.

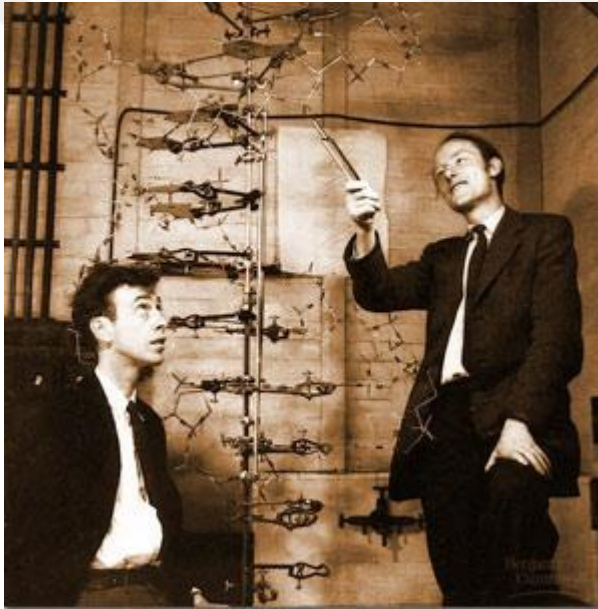
Pozisyon ve REM bağımlı OSAS vakalarının gereksiz basınç uygulamasına maruz kalmaması için APAP tedavisi almaları (Gerektiği zaman-Gerektiği kadar basınç) önerilmektedir. Tedaviye cevap alınamayan vakalar ise BPAP ve ASV(Adaptif Servo Ventilator) cihazları ile tedavi edilmelidir.

Uygulanan tedavi yöntemi ne olursa olsun OSAS'lı olgunun takibe alınması gerektiği unutulmamalıdır. Böylece hastanın tedaviye yanıtı izlenerek OSAS'ın ağır neticeleri ortaya çıkmadan bireyin hayatını idame ettirmesi sağlanmaktadır (Fleetham ve ark., 2006; Köktürk O, 2008; Epstein ve ark., 2009; Randerath ve ark., 2011).

1.2.12. Genetiğin Tarihçesi

"Genetik ya da kalıtım bilimi, biyolojinin organizmalardaki kalıtım ve çeşitliliğini inceleyen bir dalıdır. Türkçeye Almandan geçen genetik sözcüğü 1831 yılında Yunanca γενετικός - genetikos (genitif) sözcüğünden türetilmiştir. Bu sözcüğün kökeni ise γένεσις - genesis (köken) sözcüğüne dayanmaktadır (Griffiths ve ark., 2000)."

Bilim adamları James Watson ile Francis Crick birlikte aşağıda görülen DNA'nın yapısını temsil eden modeli oluşturmuşlardır (Resim1.3).



Resim 1.3. DNA'nın Yapısını Temsil Eden Model

Kalıtım ile ilgili teoriler Mendel'den önce de mevcuttur; fakat genetik bilimi 1800'lü yılların ortasında Gregor Mendel'in uygulamalı ve teorik çalışmalarıyla başlamıştır. Karışmalı kalıtım kavramı Mendel'in zamanında popüler olan bir teoridir. Yani bireylerin, ebeveynlerinin özelliklerinin homojen bir karışımını kalıt aldığı fikridir. Mendel'in çalışmaları bu teoriyi yanlışlamış, özelliklerin ayrı genlerin birleşimi olduğunu, sürekli özelliklerin bir karışımı olmadığını göstermiştir (Örneğin, kırmızı ve beyaz gözlü sinekler çiftleştğinde yavruları ya kırmızı veya beyaz gözlü olur, ama pembe gözlü olmaz).

"Canlıların kalıtsal aktarım mekanizmalarını anlamaya çalışan modern genetik bilimi ancak 19. yüzyılın ortalarında, Gregor Mendel'in çalışmalarıyla başlamıştır. Mendel, kalıtımın fiziksel temelini ortaya koyamadıysa da, bu özelliklerin ayrık (kesikli) aktarıldığını gözlemlemiştir; günümüzde bu kalıtım birimlerine gen adı verilmektedir. Genler DNA'da belli bölgelere karşılık gelmektedir. DNA dört tip nükleotitten oluşan bir zincir moleküldür. Bu zincir üzerinde nükleotitlerin dizisi, organizmaların kalıt aldığı genetik bilgidir (enformasyon). Doğada DNA, iki zincirli bir yapıya sahiptir. DNA'daki her iplikçikteki nükleotitler birbirini tamamlar, yani her iplikçik, kendine eş yeni bir iplikçik oluşturmak için bir kalıp olabilme özelliğine sahiptir. Bu, genetik bilginin kopyalanması ve kalıtımı için işleyen fiziksel mekanizmadır. Nükleotitlerin DNA'daki dizilişi, hücre tarafından aminoasit zincirleri üretmek için kullanılır. Bunlardan protein oluşur. Bir proteindeki aminoasitlerin sırası, gendeki nükleotitlerin sırasına karşılık gelir. Aradaki bu ilişkiye genetik kod denir. Aminoasitlerin bir proteindeki dizilişi, proteinin nasıl bir üç boyutlu şekil alacağını belirler. Bu yapının şekli de proteinin fonksiyonundan sorumludur. Hücrelerin yaşamaları ve üremeleri için gerekli hemen hemen tüm fonksiyonları proteinler icra ederler. DNA dizisindeki bir değişim, bir proteinin aminoasit dizisini ve dolayısıyla onun şekli ve fonksiyonunu değiştirir: bu, hücrede ve onun bağlı bulunduğu canlıda önemli sonuçlara yol açabilir (Weiling ve ark.,1991)."

DNA bazı işlevlerini ise protein üretmeden de gerçekleştirebilir. Bazı durumlarda DNA'dan kodlanan RNA türleri işlevlerini bizzat kendileri görebilirler. miRNA'lar, siRNA'lar gibi RNA türleri bunlara örnektir.

Genetik faktörler, organizmaların görünüş ve davranışının oluşumunda önemli rol oynuyorsa da, organizmanın çevre ile etkileşimi de ve genetik ile birlikte etki gösterir. Örneğin genler kişinin boyunun uzunluğunda rol oynar ama; kişinin çocukluk çağındaki beslenmesinin ve sağlığının da büyük bir etkisi vardır.

Kişilerin deneyimleri, sonraki nesillere aktardıkları genleri değiştirmez. Diğer teoriler arasında Charles Darwin'in Pangenezis fikri (hem kalıtsal hem de edinilmiş özellikleri öne sürer) ve Francis Galton'un Pangenezis'e getirdiği yeni bir yorum

olarak, kalıtımın hem tanecikli hem de kalıtsal olduğu teorisidir (http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik#cite_note-5). Kişinin deneyimleri nükleotid değişikliklerine neden olmamakla birlikte epigenetik mekanizmalarda değişikliklere neden olabilir. Bu tür değişikliklerin bazıları da kişinin çocuklarına aktarılabilir. Obezite ve bazı kanser eğilimleri ile ilgili bu tür bilgiler bulunmaktadır.

"Önceleri, kromozomların genleri içerdikleri ve protein ile DNA'dan oluştukları bilinmekteyse de, kalıttan hangisinin sorumlu olduğu bilinmemekteydi. 1928'de Frederick Griffith transformasyon fenomenini açıklamıştır. Bundan 16 yıl sonra da, 1944'te, Oswald Theodore Avery, Colin McLeod ve Maclyn McCarty bu transformasyondan sorumlu molekülün DNA olduğunu göstermiştir. 1952'deki Hershey-Chase deneyi de, DNA'nın (proteinden farklı olarak) virüslerin genetik malzemesi olduğunu, diğer molekülün kalıttan sorumlu olamayacağını kanıtlamıştır (Avery ve ark., 1944; Hershey ve Chase, 1952)."

James D. Watson ve Francis Crick 1953 yılında DNA yapısını çözmüş ve Rosalind Franklin'in çalışması olan X ışını kırınım çalışması neticelerini kullanarak DNA molekülünün sarmal bir yapısı olduğunu ve ikili sarmal modeli ve nükleotit dizisinin diğer iplikçikte tamamlayıcı eşleri olduğunu göstermişlerdir (Watson JD 1953; Judson, 1979). Bu yapı, nükleotitlerin dizilmesiyle genetik bilginin depolanabileceğini ortaya koymuş ve ikileşmenin fiziksel döngüsünü açıklamıştır. İki iplikçik ayrılınca, her iplikçik kendine eş yeni bir iplikçiğin oluşumu amacıyla kendi dizisini kalıp olarak kullanabilir.

Sonraki yıllarda, DNA'nın ribozomlardaki protein üretiminin mekanizması üzerinde çalışılmış ve DNA'nın genetik kodunun mesajcı RNA (mRNA) ile okunup çözüldüğü bulunmuştur. RNA, DNA'ya benzeyen, nükleotitlerden oluşan bir moleküldür; mRNA'nın nükleotit dizisi proteinlerdeki aminoasit dizisini oluşturmak için kullanılır. Nükleotit dizisinin aminoasit dizisine çevirisi "genetik kod" aracılığıyla gerçekleşir.

1977'de Frederick Sanger'in zincir sonlandırıcı DNA dizileme yöntemi önemli bir gelişme olmuştur; bu teknoloji bilim adamlarının DNA moleküllerini okumasını

sağlamıştır (Sanger ve ark., 1977). 1983 yılında Kary Mullis polimeraz zincir tepkimesini geliştirmiştir. Böylece DNA izolasyonu ve DNA parçalarının istenen bölgelerinin kolayca çoğaltılması sağlanmıştır (Saiki ve ark., 1985).

İnsan Genom Projesi, 1990 yılında insan DNA'sının baz diziliminin aydınlatılması amacıyla başlatılmış, 24 kromozomun fiziksel haritası çıkarılmış ve böylelikle insanlar arasındaki genetik çeşitlilikleri analiz edebilmek kolaylaşmıştır.

İnsan Genom Projesi ve Celera Genomics'in çalışmaları neticesinde, 2003 yılında insan genom dizileri tümü ile gün ışığına çıkarılmıştır (http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik#cite_note-5).

1.2.13.Genetiğe Ait Genel Tanımlamalar

1.2.13.1. Genetik, Kromozom ve DNA

Bir bireyin morfolojik ve anatomik özelliklerini nasıl kazandığını, neden kendi türüne ait bireylere diğerlerinden daha çok benzediğini, bu özelliklerini yavru döllerine nasıl aktardığını, bu özelliklerin aktarılışındaki kuralları, doğadaki biyolojik çeşitlenmenin ve dolayısıyla bugün mevcut olan yaklaşık üç milyon türün nasıl meydana geldiğini inceleyen bilim dalı Genetik'tir (Kuru ve Gözükar, 2001).

İnsan genomu ~3.000.000.000 baz çiftinden oluşur ($3.290 \text{ Mb} = 3.2 \times 10^9$) ve 23 çift kromozom üzerinde dizilmiştir. Genetik kod; A (Adenin), T (Timin), G (Guanin), C (Sitozin) harflerinden oluşan bir alfabe ile yazılmıştır. Bu harflerin her biri bir baza karşılık gelir. Her bir kromozomumuzu bir ansiklopedi cildi gibi düşünersek, tek bir hücremizin içinde her biri milyonlarca harften oluşan 23 ciltlik, toplam 6×10^9 harf içeren dev bir ansiklopedi olduğu varsayılabilir.

"Deoksiribonükleik asit veya kısaca DNA, tüm organizmalar ve bazı virüslerin canlılık işlevleri ve biyolojik gelişmeleri için gerekli olan genetik talimatları taşıyan bir nükleik asittir. DNA'nın başlıca rolü bilginin uzun süreli saklanmasıdır. Protein ve RNA gibi hücrenin diğer bileşenlerinin inşası için gerekli olan bilgileri

içermesinden dolayı DNA; bir kalıp, şablon veya reçeteye benzetilir. Bu genetik bilgileri içeren DNA parçaları gen olarak adlandırılır. Bazı DNA dizilerinin yapısal işlevleri vardır (kromozomların şeklini belirlemek gibi), diğerleri ise bu genetik bilginin ne şekilde (hangi hücrelerde, hangi şartlarda) kullanılacağını düzenlenmesine yararlar. Kimyasal olarak DNA, nükleotit olarak adlandırılan basit birimlerden oluşan iki uzun polimerden oluşur. Bu polimerlerin omurgaları, ester bağları ile birbirine bağlanmış şeker ve fosfat gruplarından meydana gelir. Bu iki iplik birbirlerine ters yönde uzanırlar. Her bir şeker grubuna baz olarak adlandırılan dört tip molekülden biri bağlıdır (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>)."

DNA 4 harfli bir alfabeye sahiptir: A (Adenin), C (Sitozin), G (Guanin), T (Timin). Genler, kromozom denilen çubuk şeklinde yapılar üzerinde, diziler halinde yer alırlar. DNA'nın %80'lik bir kısmı protein kodlamaz. Her bir genin kromozom üzerinde '*lokus*' adı verilen, spesifik bir yere yerleşir (Giray, 2009).

DNA'daki bu bazların oluşturduğu dizi, genetik bilgiyi kodlamaktadır. Protein sentezi sırasında bu bilgi, genetik kod vasıtasıyla okunarak proteinlerin aminoasit dizisi belirlenir. "DNA'daki enformasyon, DNA'ya benzer yapıya sahip başka bir nükleik asit olan RNA'ya kopyalanır. Bu işleme *transkripsiyon* denir. Hücrelerde DNA, *kromozom* olarak adlandırılan yapıların içinde yer alır. Hücre bölünmesinden evvel kromozomlar eşlenir, bu sırada DNA ikileşmesi gerçekleşir. Ökaryot canlılar (yani hayvan, bitki, mantar ve protistalar) DNA'larını hücre çekirdeği içinde bulundururken prokaryot canlılarda (yani bakteri ve arkelerde) DNA, hücre sitoplazmasında yer alır. Kromozomlarda bulunan kromatin proteinleri (histonlar gibi) DNA'yı sıkıştırıp organize ederler. Bu sıkışık yapılar DNA ile diğer proteinler arasındaki etkileşimleri düzenleyerek DNA'nın hangi kısımlarının okunacağını kontrol eder (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>)."

Kromozom, (Yunanca, *chromos* (renk), *soma* (vücut); DNA'nın "histon" proteinleri etrafına sarılmasıyla, yoğunlaşarak oluşturduğu, canlılarda kalıtımı sağlayan genetik birimdir. Hücre çekirdeği içinde bulunan kromozomlar, ipliksi yapıda olup DNA (*deoksiribo nükleik asit*) zinciri ve histon denilen protein zincirinden oluşurlar.

DNA zincirleri ise özgül proteinleri sentezleme görevi olan "gen" adı verilen birimlerden oluşmaktadır. Genlerde yan yana duran her üç baz (A-G-T-C) DNA, protein sentezlerken bir aminoasiti kodlamaktadır (üçlü kodon). DNA üzerinde her biri bir proteinin yapısını kodlayan bölgelere *gen* adı verilir. DNA'nın %5-10'u genlerden oluşur ve insanlarda 21.000 gen olduğu düşünülmektedir. Gen dışı DNA bölgelerinin ise genlerin aktivitesini kontrol ettiği düşünülmektedir. Aynı şekilde genlerde birbirlerinin çalışma hızını kontrol edebilmektedir.

"Hücre bölünmesi dönemi dışında DNA uzun, ipliksi şekildedir. Bu şekle "kromatin ağ" denir. Bölünme sırasında kromatin ağ kısalıp kalınlaşır ve kromozomu oluşturur. Kromozomun yapısında DNA ile protein vardır. Kromozomların şekil, büyüklük ve sayısı her tür için farklı ve tür içinde sabittir. Aynı kromozom sayısına sahip olan canlıların birbirine benzemesi gerekmez. Canlıların benzerliği, farklılık ve gelişmişlik kromozom sayısına değil; DNA'daki bazı dizilişlere bağlıdır. İnsanda 46 adet kromozom bulunur (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>)."

DNA'nın bir ipliğine tamamlayıcı olan bir RNA molekülü sentezlenir. Sentezlenmiş olan bu RNA molekülü ise üzerinde özel genetik kodlar buluna aminoasitlerin protein zincirine bağlanmasını sağlar. Böylelikle gen ifade olarak da adlandırılabilen "genetik şifremiz" ortaya çıkmış olur.

"*Alel*, bir genin değişik biçimlerine genetikte verilen isimdir. Genelde gen ve alel birbirine karıştırılır. Her ikisi de, belirli bir özelliğin kalıtsal faktörünü ifade eder. Ama alel sözcüğü, özellikle bir kromozomun bir lokusundaki iki ya da daha fazla seçenekli gen çeşidini anlatmak için kullanılır. Kromozomlarda bulunan genler, alel denilen genlerden oluşmuş çiftler halinde bulunurlar. Her homolog kromozomda her karakter için genin işgal ettiği belli bir yer vardır ve buna *lokus* denir. Homolog (eş) kromozomların aynı lokuslarında yer alan, iki veya bazen daha çok sayıda alternatif karakterin genleri alel genler olarak bulunurlar. Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her biri aleldir. Örneğin göz rengini belirleyen genin ela rengi ortaya çıkaran versiyonu ile kahverengi rengi ortaya çıkaran versiyonundan her biri aleldir.

A kan grubu aleli ve B kan grubu alelini taşıyan bir birey AB kan grubuna sahip olur (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>)."

1.2.13.2. İnsanlarda Genetik Varyasyon: Mutasyon, Polimorfizm

Mutasyon:

Mutasyon, DNA'nın nükleotid dizilerindeki veya düzenlenmesindeki değişiklikler olarak tanımlanır. Hücrede kromozom sayılarını etkileyen mutasyonlar (**genom mutasyonları**), tek tek kromozomların yapılarını değiştiren mutasyonlar (**kromozom mutasyonları**), ve her bir genin değişimine sebep olan mutasyonlar (**gen mutasyonları**) olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. Genom mutasyonları tüm kromozom sayılarının değişimidir (anöploidi). Mayoz ve mitoz bölünme esnasında kromozomların ayrılma hatalarından dolayı ortaya çıkar. Kromozom mutasyonları, kromozomların sadece bir kısmını içeren duplikasyonlar, delesyonlar, inversiyonlar ve translokasyonlardır. Kromozom bölünme mutasyonları, ya kendiliğinden ya da mayoz sırasında translokasyona uğrayan kromozomların anormal ayrımı nedeniyle de olabilmektedir. Gen mutasyonları, DNA dizilerindeki değişikliklerdir. Tek bir nükleotidi veya binlerce baz çiftini etkileyecek değişikliklerdir. Bu değişiklikler yüksek çözünürlüklü sitogenetik analizlerle bile görülemeyecek kadar küçüktür.

Mutasyonların üç tipi de birçok farklı hücrede sıklıkla meydana gelir. Eğer bir mutasyon hücrenin DNA'sında meydana geliyorsa mutasyon germline de toplanmaktadır; mutasyon kalıtsal bir değişiklik olarak gelecek kuşaklara aktarılacaktır. Birçok kanser hücresinde olduğu gibi, bazı mutasyonlar ise (**somatik mutasyon**) belirli hücrelerde değişiklik oluşturur ve somatik mosaizmle sonuçlanır. Somatik mutasyonlar gelecek kuşaklara aktarılmaz (Thompson&Thompson, 2005).

Polimorfizm:

Dünyadaki insanların kromozomlarında aynı yerde bulunan DNA dizileri birbirine benzerlik göstermektedir. Populasyonda farklı iki birey arasında DNA'nın yaklaşık 1000 baz çifti uzunluğundaki herhangi bir kısmı ortalama sadece 1 baz çifti değişimi içerir. Bir genin belli bir lokusta yer alan alternatif kopyalarının her birine allel adı verilir. Alleller yaygın olduğu zaman genel populasyonda kromozomlarda %1 den daha fazla bulunur; bunlar da **genetik polimorfizm** olarak bilinirler. Bazı varyantlar çok daha sık olmasına karşın mutasyon, çok daha nadir olmasına karşın polimorfizm olabilir. Esas olarak bu kavram klinik veya fenotipik etkisi hafif olan değişiklikler için kullanılır. Aksine zıt olarak alleller %1 den daha az sıklıkta ise **nadir değişimler (rare variants)** olarak isimlendirilir. Bu değişikliklerin hastalık neden olması olasılığı, sık görülenlere göre daha fazladır.

DNA dizilerinde değişim gösteren bazı alleller vardır. Bunlar herhangi bir genin fonksiyonu için önemsizdir ve sadece direkt DNA analizleri ile belirlenir. Genlerin kodlanan dizi değişimleri farklı protein çeşitliliğine, bu durum da farklı fenotiplerin ortaya çıkmasına sebep olur. Genetik hastalığa sebep olan zararlı mutasyonların birçoğu nadir değişimlerdir. Ağır genetik hastalığa sebep olan mutant alleller genetik çeşitliliğin bir sonucudur. Birçok proteinin, farklı populasyonlarda nispeten yaygın ve ayrılabilen şekillerde olduğu tespit edilmiştir (Thompson&Thompson, 2005).

Mutasyonlar polimorfizmlere göre daha nadir gözlenir. Polimorfizm sıklığı farklı populasyonlarda değişiklik gösterebilmektedir. Polimorfizmler bazı kişisel farklılıklardan, kişinin hastalığa yakalanma riski gibi eğilim farklılıklarından, hastalığa verdiği yanıtlardan, ilaçlara karşı gözlenen yan etkilerin farklı olmasından sorumludur (Giray Bozkaya, 2009). Aslında polimorfizmler sıklıkla hastalığa neden olmayan değişiklikler olarak değerlendirilmelidir. Mutasyonlar ise hemen her zaman bir hastalığa neden olurlar. Polimorfizmler ise bir hastalığa ya da bulguya neden olabilmek için sıklıkla diğer polimorfizm ya da bazı dış çevresel koşullara bağlıdır. Bazen hastalığa yol açmaz ama hastalığın bulgularını hafifletir ya da artırır. Eskiden polimorfizm olarak tanımlanmış değişikliklerin çok daha geç

başlangıçlı hastalığa neden olan hafif etkili mutasyonlar oldukları anlaşılmıştır. Özetle mutasyon ve polimorfizm arasındaki sınır çok keskin değildir.

İnsanlarda yapısal gen lokuslarının en az %30'unun polimorfik olduğu ve tüm lokusların yaklaşık %20'sinde allellerin yapısal olarak farklı polipeptitler için heterozigot olabildiği gösterilmiştir. Farklı etnik gruplardan bireyler mukayese edildiği zaman, proteinlerin büyük bir kısmının tespit edilebilen polimorfizmi gösterdiği saptanmıştır. Bilinen polimorfik protein sistemleri ABO kan grupları ve polimorfik elektroforetik farklılıklar gösteren çoğu plazma proteinlerini (α 1-antitripsin, haptoglobulin, transferrin, serüloplazmin, apolipoproteinler, immünglobulinler) kapsar. Kendi enzimlerini yapan ve özgün gen ürünlerine sahip insan popülasyonları arasında önemli derecede biyokimyasal bireysellik vardır. Birçok biyokimyasal yoldaki ürün etkileşim halindedir. Yani, sağlık durumu her ne olursa olsun, her bir birey genetik olarak kendine özgü kimyasal oluşuma sahiptir ve bu nedenle çevreye, beslenmeye ve farmakolojik etkilere kendine özgü cevap verecektir (Düzkale N, 2012).

1.2.14. Polimorfizm ve Mutasyonların Tanımlanmasında Kullanılan Yöntemler

- Genetik polimorfizmlerin ve mutasyonların belirlenmesinde;
- PCR-Jel Elektroforezi
- Dizi Analizi (Sanger Metodu)
- Yeni Jenerasyon Dizileme-Next Generation Sequencing
- Multipleks PCR
- Real Time PCR
- STR Analizi (Parental analiz, Kontaminasyon testi, Kimerim analizi, Mikrosatellit analizi)
- Kantitatif Florasan PCR (QF-PCR)
- SSO/SSB

- Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)
- Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) ve Restriksiyon Enzim Analizi
- Mini-Sequencing (SNAPSHOT)
- Amplification Refractory Mutation System (ARMS)
- Southern-blot, Dot-blot,
- Reverse hybridizasyon tekniği,
- SSCP (Single Stranded Conformational Polimorphism: tek iplikçik yapısal çeşitlilik),
- Allel Spesifik Oligonükleotid (ASO) gibi laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır (www.intergen.com.tr).

1.2.15. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR, DNA moleküllerini hücre dışında çoğaltmaya yarayan bir yöntemdir. İn vitro klonlama olarak da adlandırılır.

Normalde hücrelerimizdeki DNA molekülleri yani kromozomlarımız, hücre bölünmesinden hemen önce eşlenir. Yani her kromozomun aynısından birer kopya sentezlenir. Bu da bölünme sonrasında oluşan her yavru hücreye eşit miktarda DNA aktarılmasını sağlar.

Bilim insanları çeşitli amaçlarla DNA molekülünün kopyalanmasını hücre dışında deney tüpünde gerçekleştirmek için PCR yöntemini geliştirmiştir. Bu yöntem doğal sürece benzer şekilde tasarlanmıştır.

Hücre içindeki DNA eşleme sürecinde birçok protein ve enzim görev alsa da DNA sentezini asıl gerçekleştiren DNA polimeraz isimli enzimdir.

Hücre içinde DNA eşleşmesi kabaca şöyle gerçekleşir. Yeni DNA zincirinin sentezlenmeye başlaması için, 'primer' denilen kısa, tek zincirli, öncül bir baz dizisi gereklidir. Normalde çift sarmal olan DNA dizisi, eşlemenin yapılacağı bölgede çeşitli enzimler yardımıyla açılarak zincirlere tek tek ulaşabilmesi sağlanır. Primer dizisi kopyalanacak DNA molekülünün küçük bir bölümünü tamamlar niteliktedir. Böylece her bir primer dizisi kopyalanacak olan kalıp DNA'nın bir bölümüne bağlanır. Yani yeni DNA zinciri şablon zincirdeki bazlara karşılık gelecek biçimde yapılıır. Örneğin: 'A' tipi bir bazın karşısına 'T' tipi bir baz, 'C' tipi bir bazın karşısına 'G' tipi bir baz gelir.

Sonunda sentezlenen yeni zincir kalıp zincirle yeni bir ikili sarmal oluşturur. PCR yönteminde de DNA'nın çoğaltılması yani kopyalarının yapılması yine DNA polimeraz enzimi sayesinde olur.

Deneyisel çalışmalar için gerekli DNA polimeraz enzimleri, çeşitli mikroorganizmalardan elde edilir. PCR yönteminde öncül diziler yani primerler, çoğaltılacak DNA dizisine özgü olarak ve o dizinin küçük bir bölümünü tamamlar nitelikte önceden sentezlenir.

Çoğaltılacak çift zincirli DNA'nın zincirleri, her bir zincirin kopyalarının yapılabilmesi için birbirinden ayrılmalıdır. Bu da sıcaklığın artmasıyla sağlanır.

DNA zincirlerini birarada tutan kuvvetler, bazlar arasındaki görece zayıf etkileşimlerden kaynaklandığı için ikili sarmal yüksek sıcaklığa karşı duyarlıdır. Yani yüksek sıcaklıklarda ikili sarmal oluşturan zincirler birbirinden ayrılır.

Sıcaklık tekrar düşürüldüğündeyse birbirinin karşılığı olan DNA zincirleri tekrar ikili zincir oluşturur (<http://www.ebiyoloji.org/biyoloji/makaleler/418-dna-dizi-analizi-nasil-yapilir?showall=1&limitstart=>).

1.2.16. Genetik Hastalıkların Tedavisi

Moleküler biyoloji, protein mühendisliği ve İnsan Genom Projesi'nin genetik ve diğer hastalıkların tedavisinde gelecek yıllarda, büyük bir etkisi olacaktır. Özellikle tıbbi genetik yaklaşımı yansıtan tedaviler vurgulanmaktadır. Her tedavide olduğu gibi genetik hastalıklarda tedavinin amacı, sadece hastada değil ailede de hastalığın etkisini yok etmek veya azaltmaktır. Buna ek olarak ailenin diğer bireylerinde hastalığın görülme riski açısından aile bilgilendirilmelidir. Bazı, belki de birçok tek gen hastalığının tercih edilen tedavisi, eğer yöntem güvenilir ve etkili hale getirilebilirse gen tedavisi olacaktır. Gen tedavisinde ümit verici ilk başarılar elde edilmiştir. Ancak hastaya kalıcı tedavi sağlayacak olan normal gen kopyaları aktarıldığı zaman bile aile, genetik danışma taşıyıcı testi, prenatal tanıya birkaç nesil boyunca ve birçok durumda sürekli olarak gereksinim duyacaktır. Tek gen hastalıklarında tedavi genel anlamda hatalı proteinin değiştirilmesi, fonksiyonun iyileştirilmesi veya eksikliğinin etkilerinin azaltılmasına dayandırılmaktadır.

Multifaktoriyel hastalıkların birçoğu için etiyolojinin çevresel ve genetik bileşenleri tekrar ikili zincir oluşturur. Çevresel bir katkı tespit edildiğinde, etkili bir müdahale için şans doğar, çünkü çevresel faktörlere maruz kalma süreci modifiye edilebilir.

Hastalığın etken olan gen belirlendikten sonra genetik hastalıklar hatalı genin dışında çeşitli basamak ve düzeyde tedavi edilebilir (Thompson& Thompson, 2005).

1.2.17. Uyku Bozukluklarını Etkileyen Genetik Risk Faktörleri

Genetik ve çevresel risk faktörleri uykuda solunum bozukluklarına sebep olabilir. Uykuda solunum bozuklukları açısından oral mukoza kalınlığı Afrika'da, kafa tabanı uzunluğu Asya'da risk faktörü olarak belirtilmiştir. Afrika, Amerika ve Uzak Doğu Asya toplumu yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi dikkate alındığında beyaz ırka göre daha fazla risk altındadır.

Dolikosefal yüz yapısı bireyler için risk faktörü olarak belirtilmiştir (Redline S, 1995; Pillar G, 1995; Guillemineault C, 1995; Mathur R, 1995; Guillemineault C,

1996; Redline S, 1997; NG TP SEOW A, 1998; Li KK, 1999; Gaultier O, 2001; Ovchinsky A, 2002; Guilleminault C, 2005).

Ailesinde OSAS olanlarda riskin 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Köktürk O, 1998).

Yapılan genetik çalışmalar ışığında OSAS'ın da ailesel temelini ortaya koyan pek çok araştırmacı vardır (Strohl ve ark., 1978; Manon-Espaillat ve ark., 1988; Wittig ve ark., 1988; El Bayadi ve ark., 1990; Redline ve ark., 1992).

Son yıllarda bazı araştırmacılar OSAS için genetik risk faktörleri üzerinde durmuşlardır. Bu risk faktörleri obezite, ventilasyonun santral kontrolü (hipoksemi, kiperkapne) ve kraniofasiyal morfolojidir (Redline ve ark., 1994).

Guilleminault araştırmaları sonucu gün içi yorgunluk ve uyku hali, ağır kronik horlama, gece ağız ve boğaz bölgesinde kuruma, gece salya akması, ağız solunumu, sabah baş ağrıları, gece terlemeleri gibi klinik semptomlara sahip, uyku apnesi gözlemlenen infantların aile üyelerinde de sefalometrik röntgenler ve bilgisayarlı tomografi ile yaptığı incelemelerde OSAS varlığı ve dar havayolu saptamıştır (Guilleminault ve ark., 1995).

Hasta bireyler kontrol grubuyla kıyaslandığında ise OSAS grubunda, SNB açısının azalmış olduğu, MPH uzunluğunun arttığı PAS (Posterior Airway Space)'in ise azaldığı gözlemlenmiştir. Bu oransız anatomik ilişki Rojewski ve ark. ve Jamieson ve ark.'nın bulgularıyla benzerdir. Bu bireylerde aynı zamanda dar ve yüksek anatomik yapıda sert damak mevcut olduğu saptanmıştır (Rojewski ve ark., 1982; Jamieson ve ark., 1986).

Obez bireylerde ailesel çalışmalarda aile bireylerinde uyku apnesi gözlenmezken kraniofasiyal bozuklukla birlikte gözlenen OSAS vakalarında ailesel geçiş dikkat çekmektedir. Kemik gelişimi, kemiklerin anatomik ilişkileri, mukoza ve yumuşak doku ilişkisi hastalığa sebep olabilir. Bu yapıların gelişiminde pek çok gen etkilidir.

Genetik ve çevresel faktörlerin birleşimiyle hastalık ortaya çıkar (Guilleminault ve ark., 1995).

Pediyatrik OSAS hastalarının birinci derece akrabalarında da OSAS gözlenmesi etiyolojide genetiğin rolünü desteklemektedir. Redline ve ark., pediyatrik OSAS hastaları ve aileleri üzerinde yaptıkları çalışmada ailede %21 oranında, Douglas ve ark. ise %25 oranında OSAS'a rastlamışlardır (Pilla ve ark., 1995; Pellegrino ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalar ışığında OSAS ile ilişkili olduğu saptanan bazı genler mevcuttur.

1.2.18. OSAS İle İlişkili Genler

1.2.18.1. Serotonin (5-HTT)

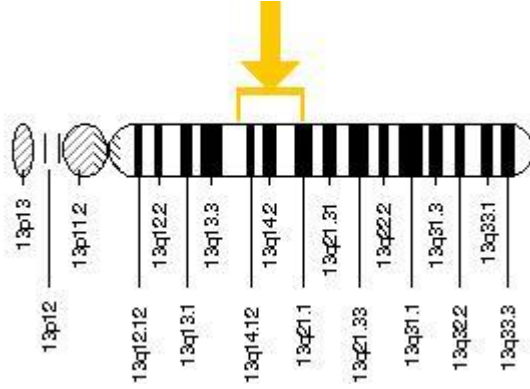
Serotonin (5-HTT ya da 5-hidroksitriptamin), insanda mutluluk, canlılık ve zindelik hissi veren bir nörotransmitterdir (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Serotonin>).

Uyku , iştah, termoregülasyon, ağrı algısı, hormon salgılanması ve cinsel davranış gibi çeşitli visseral ve fizyolojik fonksiyonları düzenler. Ayrıca üst solunum yolu açıklığı ile ilgili role sahiptir (Jelev ve ark., 2001; Yılmaz ve ark., 2005; Sakai ve ark., 2005).

5 HT2A ve 5 HT2C subtipleri üst solunum yolunun stabilizasyonunda ve normal solunumun sağlanmasında rol oynar. 5 HT2A daha çok hipoglossal kasın motor nöronları üzerinde etkilidir. 5 HTR2A kromozom 13 (13q14-q21)'te bulunmaktadır (Barnes ve ark., 1999).

Nöron faaliyetleri üzerindeki çalışmalar, 5-HT ve seratonerjik nöronların solunum motor nöronları üzerinde önemli uyarıcı etkisi olduğunu göstermiştir. 5 HTR2 gen polimorfizmlerinin de uyku bozuklukları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Moleküler çalışma sonrası polimeraz zincir reaksiyonu ile inceleme yapılmış, AA

genotipi incelenmiş ve A polimorfizmi (1438G), OSAS ile ilişkili bulunmuştur (Bayazit ve ark., 2006; Piatto ve ark., 2011).



Şekil 1.1. 5-HT Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HTR2A>

1.2.18.2. APO E

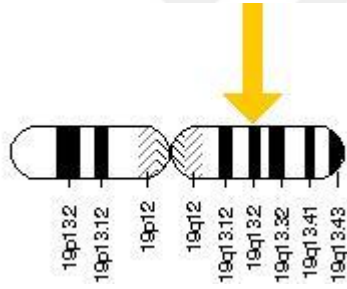
Apolipoprotein E (ApoE), kandaki lipoproteinlerde bulunan belli başlı apolipoproteinlerden biridir. "ApoE proteini 299 aminoasit uzunluğundadır. APOE geni, Kromozom 19'da Apolipoprotein C1 ve Apolipoprotein C2'nin de dahil olduğu bir gen kümesinde bulunur. APOE geni, dört ekzon ve üç introndan oluşan 3597 nükleotit uzunluğunda bir RNA molekülü kodlar. Bu genin E2, E3 ve E4 diye adlandırılmış üç ana çeşidi (alleli) vardır. Bu alleller, ApoE proteinin yalnızca 112. ve 158. aminoasitlerinde birbirlerinden farklı olan üç protein türünün sentezlenmesine yol açar, ancak bu ufak farklılıklar çok önemli fizyolojik sonuçlar doğurur. Nüfusun büyük çoğunluğu en az bir E3 alleli taşır. E2 alleli, tip 3 hiperlipoproteinoma ile ve diyabet ya da obezitenin de olması durumlarında, hiperlipidemi ile ilişkilidir. E4 alleli ile ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, zayıf düşünsel yetenek ve sinir hücrelerinde yeni uzantıların (nörit) oluşmasında yavaşlama arasında bağlantı bulunmuştur. E2 veya E4 homozigot kişilerde bu bozuklukların görülme olasılığı, heterozigot olanlara göre daha yüksektir (http://tr.wikipedia.org/wiki/Apolipoprotein_E)."

APO E, insanda kolesterol transportunu ve plazma lipoprotein metabolizmasını etkiler. Ayrıca nöral iletimde ve kan-beyin bariyerinde etkilidir (Mendes-Lana ve ark., 2007).

Apo E gen polimorfizmi, peptit zincirindeki aminoasit değişimlerinden kaynaklanır. Serebral sirkülasyonda uyku bozukluğuna sebep olan solunumun hemodinamiğini etkiler (Kheirandish ve ark., 2005).

Bu konuda 8 çalışma üzerinde meta analiz değerlendirmesi yapılmış ve E4 alelinde oluşabilecek polimorfizmin OSAS ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (Thakre ve ark., 2009).

APO E4 alelinin yanı sıra E2 alelinin de OSAS fenotipini etkileyebileceği bulunmuştur (Das ve ark., 1985; Ovchinsky ve ark., 2002).



Şekil 1.2. Apo E Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE>

1.2.18.3. TNFRSF1A

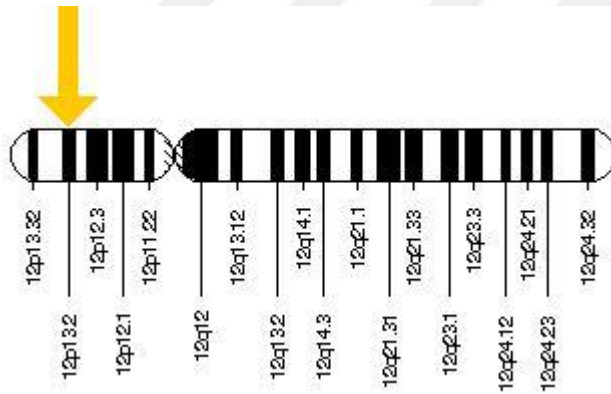
İnsan TNF geni (TNFa) kromozomun 12p13 bölgesinde yer alır ve 4 ekzon içerir. Salgılanan proteinin% 80'den daha fazlasını, son ekzon kodlar (Nedwin GE, 1985; Erişim adresi: http://en.wikipedia.org/wiki/Tumor_necrosis_factor_alpha#Gene).

TNF alfa uykuyu düzenleyen önemli sitokinlerden biridir. TNF- alfa düzeyi OSAS hastalarında yüksek bulunmuştur. Bu durum uyku bölünmesinin derecesiyle de yakından ilgilidir (Krueger ve ark., 2008; Gözal ve ark., 2010).

60 OSAS'lı çocuk üzerinde yapılan çalışmada TNF alfa -308 G gen polimorfizmi saptanmıştır. OSAS teşhisi konulan çocuk, hastalığın sebebi açısından detaylı olarak sorgulanmalıdır; çünkü sebebe göre yaklaşım değişecektir. Örneğin TNF alfa gen polimorfizmi olan vakada adenotonsillektomi immun açıdan daha risklidir. TNF alfa – 308 G gen polimorfizmi TNF alfanın plazma düzeyinin artmasına sebep olmaktadır. Gece horlayan ve gün içi uyku hali saptanan çocuklarda sabah TNF alfa düzeyinin artışı önemli bir marker olarak belirtilmiştir. Wilson ve ark. -308 lokasyonunda biallelik G'den A polimorfizmi, saptamışlardır (Wilson ve ark., 1992).

En sık gözlenen -308 ve -238 polimorfizmleridir (Wilson ve ark., 1992).

TNF a aleli (-308G) promotor aktiviteyi arttırmaktadır. Birçok immun sistem rahatsızlığıyla ilişkili bulunmuştur. 308 polimorfizmi hücre tipini ve regülasyon mekanizmasını etkilemektedir (Kroeger ve ark., 1997; Abraham ve ark., 1999).



Şekil 1.3. TNFRSF1A Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik görünümü <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TNFRSF1A>

1.2.18.4. ACE GENİ

ACE gen, iki izoenzim kodlar. Somatik izozim, esas olarak vasküler endotelial hücreler, epitelyal hücreler, böbrek ve testis Leydig hücreleri dahil olmak üzere akciğer bölgesinde ve birçok dokuda görev alırken, germinal izozim yalnızca spermde eksprese edilir (http://en.wikipedia.org/wiki/Angiotensinconverting_enzyme#Genetics_and_C_and_N_domains_function).

Angiotensin Converting Enzim'ini kodlayan ACE geni ve iki hücre yüzeyi reseptörleri yani Angiotensin tip I ve tip II reseptörlerini kodlayan AT1 ve AT2 genleri; Angiotensin II hormonunun yapımı ile fonksiyonunda görev alan genler arasında yer alırlar.

"İnsan ACE geninin intron 16 kısmında polimorfik insersiyon/delesyon değişkenliğinin olduğu 15 sene önce gösterilmiş ve iki allelden birinde fazladan bir 287-bp parçanın olduğu saptanmıştır. Bu fazla fragman ACE I allelidir ve bu fragmanın olmayışı ACE D allelidir (Rıgat ve ark., 1992; Kaysuya ve ark., 1995; Görür ve ark., 2006)."

OSAS hastalarında, arteriyal hipertansiyon, akut miyokard infarktüsü ve felçle sonuçlanabilen kardiyovasküler rahatsızlıkların görülme riskinin arttığı rapor edilmiştir (Koskenvuo ve ark., 1987; Hung ve ark., 1990; Carlson ve ark., 1994).

ACE enzimi çinko metalo peptidazdır ve görevi anjiotensin I'in anjiotensin II 2'ye dönüşümünü sağlamak ve bradikininin inaktive etmektir.

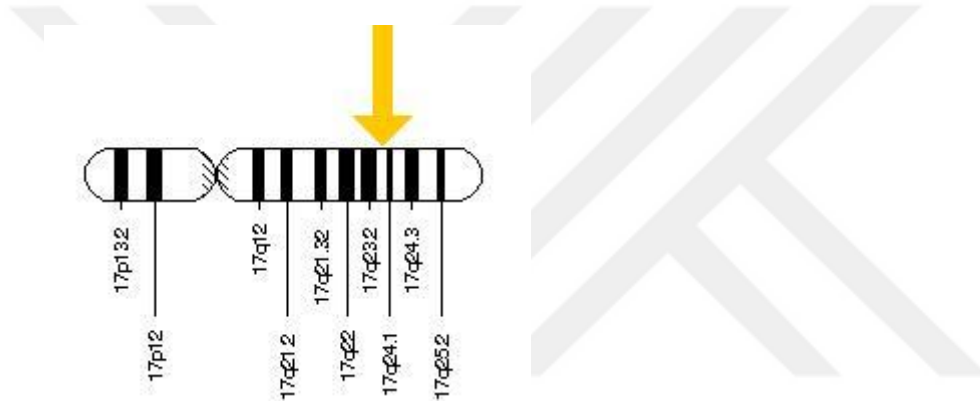
"Bradikinin, kuvvetle endotelyuma bağlı bir damar genişletici ilaçtır, damarla ilgisi olmayan düz kasların kasılmasına neden olur, damarların geçirgenliğini artırır ve aynı zamanda ağrı mekanizmasıyla da ilgilidir. Ağrı oluşturan kimyasal uyarılardandır. Histamine benzerliği de vardır. Tansiyon düşürücü etkisi vardır." (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Bradikinin#Etkileri>)

ACE'nin vasküler basıncı ve aterosklerotik plak oluşumunu arttırdığı rapor edilmiştir. Bu sebeple de birçok kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (Cody ve ark., 1997; Gibbons ve ark., 1997).

Barcelo ve ark. yaptıkları çalışmaya göre ACE aktivitesi sağlıklı grupla OSAS arasında karşılaştırılmış ve sağlıklı grupta daha düşük bulunmuştur (Barcelo A, 2001). ACE gen polimorfizmi hipoksi ve reoksijenasyon sürecinde damar endotelyal hücrelerinin ACE salgılamasının stimülasyonuna sebep olabilir (Erdos E, 1987; Wei L, 1991)

Yakut ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya göre, Türk popülasyonunda OSAS hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında I/ D polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmamışken, Xiao ve ark.'nın yaptıkları araştırmada ACE I allel ve II genotipinin OSAS hastalarında daha fazla olduğu, Çin popülasyonu adına OSAS açısından risk faktörü olabileceği bulgusuna ulaşılmıştır (Xiao ve ark., 1998; Yakut ve ark., 2010).

Oğuş ve ark. ise yaptıkları çalışmada Yakut ve ark.'nın aksine ACE geni I allel ve ID ve II genotiplerinin Türk popülasyonu açısından OSAS için risk faktörü olabileceği bulgusuna ulaşmışlardır (Oğuş ve ark., 2010).



Şekil 1.4. ACE Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ACE>

1.2.18.5. IRS-1 GENE

Kromozomun 2q36 bölgesinde yer alır ve 2 ekzonludur.

Bu gen, insülin reseptör tirozin kinaz tarafından fosforile olan bir proteini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar, insülin direnci, Tip II diabetes ve insülin direncine duyarlılık ile ilişkilidir.

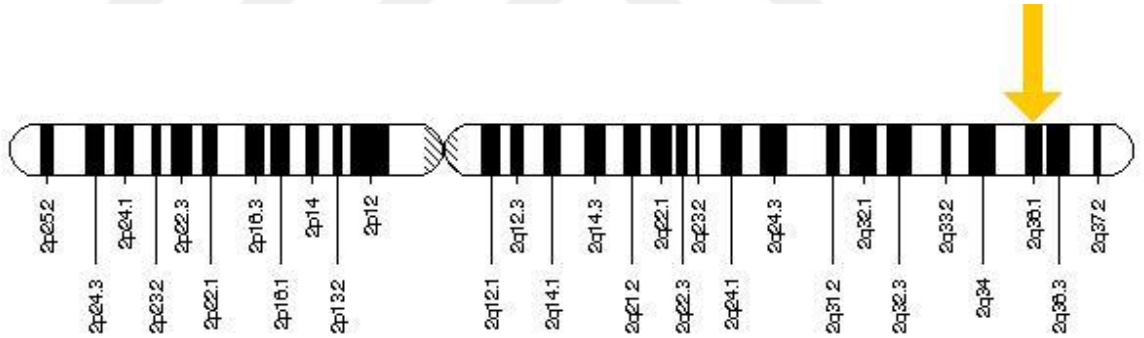
İnsülin bağımsız yani Tip II diabetes popülasyonun %5'ini etkilemektedir. İnsülin rezistansı ve pankreatik B hücre fonksiyonu patojenitesi Tip 2 diabetes markerlarıdır. İnsülin reseptör substrat (IRS) insülin reseptör tirozin kinazın major reseptörüdür (Punjabi ve ark., 2005).

Uyku boyunca hipoksemi ve apnelerle uyku bölünmesi çeşitli patofizyolojilere sebep olabilir. Nöroendokrin fonksiyonlarda değişikliğe sebep olup proinflamatuvar medyatörlerin salınımını tetikleyebilir.

Serebral aktivasyon ve artan sempatik etki, uyku bozukluğu süresince oluşan stres insülin rezistansını uyarabilir. Glukoz metabolizması değişebilir. Bu durum da Tip 2 diabetes gelişimini uyarabilir (Bayazit ve ark., 2006).

IRS 1 gen Tip 2 diabetes, insülin direnci ve insülin sekresyonunun zarar görmesiyle ilişkili bulunmuştur. Bu gen iskeletsel kasları etkileyerek (kaslarda kontraksiyon ve hipotoni) üst solunum yolunda darlığa sebep olabilir.

IRS-1 gen polimorfizmi (Gly972Arg) kodon 972'nin OSAS'la ilişkisi araştırılmış ve cinsiyet bağımlı olarak (erkeklerde) çalışma ve kontrol grubunda farklı bulunmuştur (Marchetti ve ark., 2002).



Şekil 1.5. IRS1 Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/IRS1>

1.2.18.6. PHOX2B

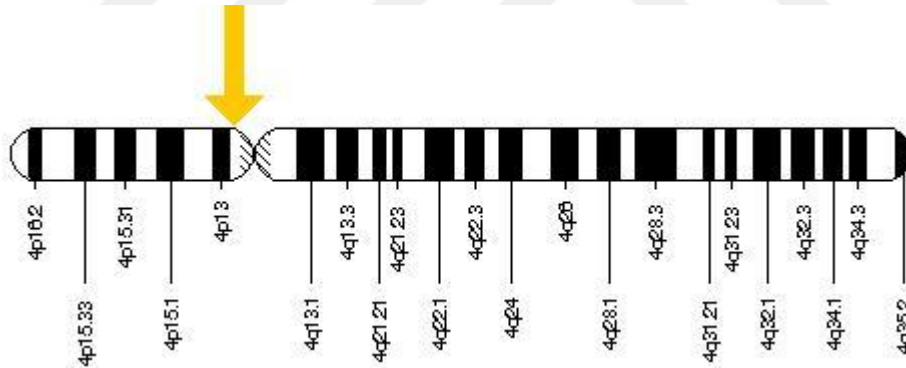
Nöroblastom Phox (NBPhox) olarak da bilinen homeobox 2b (PHOX2B), insanlarda kromozom 4 üzerinde yer alan PHOX2B geni tarafından kodlanan bir proteindir (http://en.wikipedia.org/wiki/PHOX2B#cite_note-entrez-1).

İnsan PHOX2B mutasyonlar visseral sinir sistemi ile ilgili hastalıklara sebep olur. Çoğu insanda, gen ekzon 3'teki 20 polialanin tekrarlarından oluşan bir dizi içerir.

Tekrarlarının sayısındaki artış konjenital santral hipoventilasyon sendromu ile ilişkilidir (Lavezzi ve ark., 2013).

PHOX2B gen mutasyonlarının Konjenital Santral Hipoventilasyon Sendromu (CCHS) ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Yaşları 8-14 arasında değişen, uykuda solunum problemi olan Class III maloklüzyona sahip 50 birey üzerinde yapılan genetik incelemede hasta grupta %32 oranında PHOX2B mutasyonuna rastlanılmıştır. Kontrol grubunda ise mutasyon % 0 dır (Lavezzi ve ark., 2013).

Genetik faktörler ventilasyon kontrolünde anormalliklere sebep olabilir. 11 hastada yapılan bir çalışmada PMP22 geni incelenmiş ve OSAS rapor edilmiştir. PHOX2B geninin otonom ventilasyon sisteminin normal işleyişinde etkili olduğu saptanmıştır. Konjenital santral hipoventilasyon sendromu olan 29 hastanın 18'inde PHOX2B mutasyonu saptanmıştır (Dauvilliers ve ark., 2005).



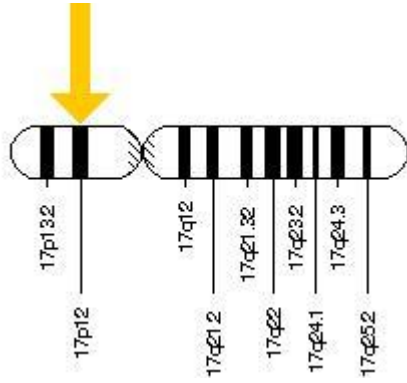
Şekil 1.6. PHOX2B Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PHOX2B>

1.2.18.7. PMP22

PMP22 geni kromozom 17 üzerinde bulunur. PMP22 olarak bilinen çevresel miyelin proteini 22, insanlarda PMP22 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Aynı proteini kodlayan, üç transkript varyantı vardır (http://en.wikipedia.org/wiki/Peripheral_myelin_protein_22; Dematteis ve ark., 2001).

Charcot-Marie-Tooth (CMT) sendromu uyku apne sendromu ile birlikte görülebilen genetik heterojen, herediter motor ve duyuşal sistemi etkileyen bir hastalıktır. Yapılan çeşitli araştırmalarda PMP22 geninin etkinliği üzerinde durulmuştur.

CMT hastalığı gözlenen birey ve aile fertlerinde PMP22 mutasyonu sıklıkla görülmektedir (Hayer ve ark., 2014).



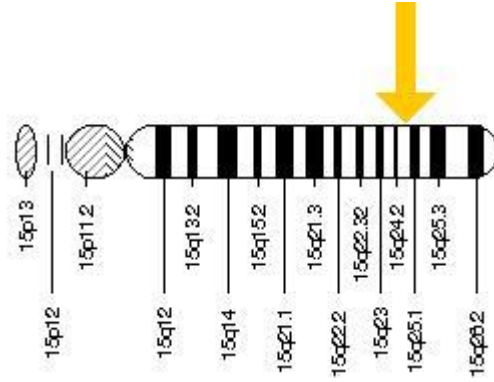
Şekil 1.7. PMP22 Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü
<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PMP22>

1.2.18.8. PSTPIP1

PSTPIP1 geni mutasyonları, otoenflamatuvar hastalıklar olan PAPA (Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ilişkili sendrom) ve juvenil artrit sebeptir. Bu hastalığın bugüne kadar OSAS benzeri hastalıklar ile ilişkisi araştırılmamıştır.

PSTPIP1 geninde G403R bölgesinde gözlenen mutasyon tipi bugüne kadar nadiren bildirilmiş bir değişikliktir. Hakkında yapılan bir çalışma yoktur ancak in siliko değerlendirme araçları ile hastalık nedeni olabilecek özellikler göstermektedir. İn siliko çalışmalar bilgisayar ortamında gerçekleştirilen ve laboratuvarda günler alabilecek işlemleri dakikalara indiren yeni nesil çalışma türlerinden bir tanesidir.

PSTPIP1 R405C mutasyonu otoenflamatuvar hastalıklardan juvenil idiopatik artrit ile ilişkili bulunmuştur (Taylor ve ark., 2014; Zeeli ve ark., 2015).



Şekil 1.8. PSTPIP1 Geninin Konumlandığı Kromozom Bölgesinin Şematik Görünümü <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PSTPIP1>

1.2.19 Gen bozukluğunun sebep olduğu diğer hastalıklar ve görülme sıklığı (Orphanet Bulguları)

ACE gen bozukluğunun sebep olduğu

- **Genetik orjinli renal tübüler disgenezis**

Prevelans: (-) belirtilmemiş

APO E gen bozukluğunun sebep olduğu

- **Histiyoitozis (Sea-blue histiocytosis)**

Prevelans <1 / 1 000 000

- **Hiperlipoproteinemi Tip 3**

Prevelans 1-5 / 10 000

TNFRSF1A gen bozukluğunun sebep olduğu

- **Multiple Sklerozis**

Prevelans >1 / 1000

PSTPIP1 gen bozukluğunun sebep olduğu

- **Piyojenik artrit- Pyoderma gangrenozum- Akne**

Prevelans <1 / 1 000 000

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Yaş aralığı sınırlandırması araştırmanın genetik bölümü için gerekli değildir; ancak çalışmanın pediatrik OSAS'ı konu almasından dolayı gelişim dönemi içindeki bireyler dahil edilmiştir.

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na başvuran hastalardan, herhangi bir sendrom bulgusu olmayan, mandibular retrognati ve Sınıf II maloklüzyona sahip, solunum problemi olan 48 hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

Bu bireylerin araştırmaya dâhil edilme kriterleri şu şekildedir:

- 1- Fiziksel-bilişsel yeterliliğe sahip olmak,
- 2- Gece uykuda sıklıkla horlama anamnezine sahip olmak,
- 3- İskeletsel-dişsel Sınıf II maloklüzyona sahip olmak,
- 4- Ağız solunumu yapıyor olmak,
- 5- Mandibular retrüzyona sahip olmak,
- 6- Büyüme-gelişim döneminde olmak,
- 7- Sistematik bir rahatsızlığın bulunmaması,
- 8- Orofarengeal-nazal alanda patolojik bulgunun bulunmaması,
- 9- Farengeal havayolunu içeren cerrahi operasyon geçirmemiş olmak,
- 10- Alerji-alerjik rinit bulunmaması,
- 11- Yumuşak doku profilinin olumsuz olması,

Araştırmaya 21'i erkek 27 kız, toplam 48 bireylik grup dahil edilmiştir. Toplam materyal bireylerden araştırma başlangıcında alınmış 48 adet, lateral sefalometrik, panoramik film, ortodontik çalışma modeli, ağız içi ve dışı fotoğrafları, el-bilek filmi, taşınabilir uyku kayıt cihazı ile elde edilmiş toplam 48 uyku skorlaması ve bireylerin kendilerinden alınan 48 ailelerinden alınan 61 kan örneği sonuçlarından

oluşmaktadır. Ailelerden alınan kan örnekleri çalışma grubundaki hastaların bireysel genetik incelemelerinde şüpheyi karşılaşılan durumlarda, polimorfizm veya mutasyon tipini saptamak veya sonucu doğrulamak için kullanılmıştır. Bireylerin sayıları ve cinsiyetlere göre dağılımları Çizelge 1’de verilmiştir. Bireylerin el-bilek dönemleri Çizelge 2.2’de iskelet yaşı, gelişim potansiyeli ve kronolojik yaş ortalamaları Çizelge 2.3’de belirtilmiştir.

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Etik Kurulu izni (Ek 1; Karar sayı ve tarihi: B.30.2.ANK.0.2.63.00/824-02/9-8/152, 12.12.2011) ile gerçekleştirilen araştırmada tüm hasta ve de yakınları genetik araştırma için kan alımı ve taşınabilir uyku cihazıyla evde uyku kaydı uygulaması açısından bilgilendirilmiştir. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu’nun onayladığı “Hasta aydınlatılmış bilgi formu” tüm hasta ve yakınlarına imzalatılmıştır (Ek 2). Vakalar gönüllüler arasından seçilmiştir.

Kan toplama işlemi Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı hemşiresi tarafından yapılmış, alınan kanlar EDTA’lı tüplerde ve buzdolabında muhafaza edilmiş, genetik analizler İntergen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından yapılmıştır.

Çizelge 2.1. Bireylerin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Çalışma Grubu	Kız	Erkek	Toplam
	27	21	48

Çizelge 2.2. Bireylerin El-Bilek Dönemleri

Bireylerin el-bilek dönemleri	Sınıf II Grup (n=48)	
	Kız	Erkek
PP2=	9	8
MP3 =	2	6
S	7	4
MP3 _{cap}	3	3
DP3u	3	-
PP3u	1	-
MP3u	2	-

Çizelge 2.3. Bireylerin Kronolojik Yaş ve İskelet Yaşı Ortalamaları

		Sınıf II Grup (n=48)
Kronolojik yaş (yıl)	$\bar{X} \pm S_x$	11,17 $\pm$ 1,87
	Min	7,41
	Max	16,5
İskelet yaşı (yıl)	$\bar{X} \pm S_x$	11,03 $\pm$ 2,08
	Min	7,25
	Max	15

2.1. Araştırmada Kullanılan Konsültasyon Formu

Sınıf II bölüm 1 maloklüzyona sahip, ağız solunumu ve uykuda horlaması olan belirlenen seçim kriterlerine uygun şekilde çalışmaya dâhil edilen bireylerin horlama ve ağız solunumu etiyolojisinin nazal/nazofarengeal/orofarengeal alanlardaki patolojik problemiden (akut rinit, septum deviasyonu, polipler, adenotonsiller hipertrofi, tümörler) kaynaklı olup olmadığını belirleyebilmek amacıyla çalışma başında her bireyden Kulak Burun Boğaz (KBB) konsültasyonu alınmıştır (Ek 3). Bireylerin kendi KBB Uzmanları tarafından doldurulan konsültasyon formu tarafımıza iletilmiştir. Tonsil boyutları Brodsky'nin skalasına göre derecelendirilmiş, evreler 0-4 arasında skorlamıştır. 0 tonsil büyüklüğü yokluğunu, 4 ise orofarinksin transvers çapının tümünü kaplayan tonsil büyüklüğünü tanımlamak için kullanılmıştır. Konsültasyon sonuçlarına göre tonsiller hipertrofisi (Grade 3 ve 4 tonsil büyüklüğüne sahip bireyler) ya da adenoid hipertrofisi olan, ağız solunumu ve horlama etiyolojisi olarak nazal, nazofarengeal, orofarengeal patoloji bulgusu olan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Konsültasyon raporu değerlendirilerek oluşturulan çalışma grubunun kraniofasiyal problemler sebebiyle ağız solunumuna yönelen ve gece uykuda horlayan bireyler oldukları neticesine ulaşılmıştır. Böylece mandibular retrognati dışında OSAS'a sebep olabilecek diğer etkenler elimine edilmeye çalışılmıştır.

2.2. Araştırmada Kullanılan Anamnez Formu

Araştırmaya alınan bireylerden ilk önce solunum bozukluğu tipini detaylandıran anamnez alınmıştır (Ek 4). Anamnez soruları Brouillette ve ark. (1984), Carroll ve ark'nın (1995) hazırladıkları anket sorularından faydalanılarak hazırlanmıştır. Yirmi soru içeren anamnezin başındaki yedi soru, çocuğun kimlik bilgileri, kilo, boy ve doğum tarihi vb. genel bilgi içerirken sonraki sorular, çocuğun horlama özellikleri, apne, huzursuz uyku, uykuda dinlenememe gibi uyku yakınmalarına yöneliktir.

Genel bilgiler başlığı altında her hastanın isim, soyisim, cinsiyet, doğum tarihi, boy, kilo ve telefon numarası gibi genel bilgileri alınmıştır. Uyku davranışlarını içeren

sorular başlığı altında yüksek sesle horlama, gürültülü nefes alıp verme, soluksuz kalma veya nefes alıp verirken zorlanıp tıkanma, boğulma, anormal sesler çıkarma, uykuda solunumun durması, ağız açık uyuma, ağızdan nefes alıp verme, yastıkta salya görülmesi, gece sık sık uyanma, terleme ve yatak ıslatması sorulmuştur. Gündüz davranışlarını içeren sorular başlığı altında ise gündüz uykulu olma hali, aşırı hareketli, sinirli, huysuz olmak, okulda uyumsuzluk, derslerden geri kalma ve uyanırken hırıltılı soluk alıp verme, gündüzleri ağız açık gezme ve ağız solunumu varlığı sorulmuştur.

Sorulara evet/hayır/bazen cevaplarından birinin verilmesi istenmiş, evet şeklindeki cevaplara, durumun görülme sıklığını derecelendirmek için 1'den 4'e kadar numaralar verilmesi istenmiştir. Bir numara hiç, iki numara nadiren, üç numara sık sık ve dört numara her zaman seçeneklerine karşılık gelmektedir. Araştırmaya "sık sık" ve "her zaman horluyor" cevaplarını veren bireyler dahil edilmiştir.

2.3. Araştırmada Kullanılan Taşınabilir Uyku Kayıt Cihazı

Çalışmaya dahil edilen bireylere ortodontik materyal toplanmasının ardından 15 gün içerisinde taşınabilir uyku kayıt cihazı ile evde uyku testi uygulanmıştır.

Bu amaçla kullanılan cihaz RESMED Apnealink marka taşınabilir uyku kayıt cihazıdır ve özellikleri aşağıdaki gibidir.

3 kanaldan kayıt yapan cihaz, nazal basınç sensörü kullanarak apne hipopne-indeksini (AHI), akım sınırlaması ve horlamayı, oksijen satürasyonu ve nabızı ölçer. Oksijen desatürasyonu indeksi (ODİ) de Apnealink ile ölçülmektedir.

Solunumsal olayların skorlaması desatürasyonun en az %3 olduğu durumlarda (Hareket artifaktlarının olmadığı, horlama ve nabız değişikliklerine neden olan değişimlerin bulunmadığı zamanlarda) skorlanabilmektedir. Skorlanan desatürasyon sayısı, total uyku süresine bölünerek hesaplanmaktadır. Apnealink cihazı, güç kaynağı olarak 2 adet kalem pil kullanmaktadır. 100 Hz örnekleme oranı ve 16-bit sinyal işlemciye sahiptir. 15 MB dahili belleğe sahip olup yaklaşık 10 saatlik veri

depolayabilmektedir. Hem otomatik hem de manuel skorlamaya izin vermektedir. 4 saat ve daha uzun sürede elde edilen veriler değerlendirilmek üzere analize dahil edilmektedir. 1 ana gövde ve 2 yan parçası bulunan cihazın yan parçaları nazal kanül ile parmak probudur (Resim 1.1).

Birey ve ebeveynleri uygulama öncesinde cihaz hakkında bilgilendirilmiştir. Uygulama öncesi normal uyku ritminin kaydedilebilmesi amacıyla uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmekte ve uygulama gününde ağır fiziksel egzersiz ve ağır yiyeceklerden kaçınılması tembihlenmektedir. Bireyin tuvalet ihtiyacını giderdikten sonra, her gün yattığı saatte yatmasıyla uygulama başlatılabilmektedir.

Cihaz giysiler üzerinden Resim 1.2’de de görüldüğü gibi uygulanır. Ana parça, kemer yardımıyla bele sabitlenir, yan parçalardan parmak probu sağ veya sol işaret parmağına ve nazal kanül ise burun delikleri içerisine yerleştirilerek uygulanmaktadır. Cihaz bu şekilde bağlandıktan sonra açma-kapama tuşuna 2 kez basılarak uyku kaydı başlatılmaktadır. Cihazın gösterge ışığı gece boyu bir sorunla karşılaşmadığı müddetçe yeşil olarak izlenir, kırmızıya dönmesi bir sorunla karşılaşıldığını ifade eder. Ebeveynlere gece boyu hastaları izlemeleri, kanül ya da probun çıkması durumunda hastayı uyandırmadan parçaları yerine takmaları söylenmiştir. Hasta uyandığı zaman, ebeveynlerine cihazı açma-kapama tuşuna bir kez basıp kapatarak uyku kaydını sonlandırmaları tembihlenmiştir.

Ebeveynler ertesi sabah cihazı değerlendirilmek üzere kliniğimize teslim etmiştir. Her hastanın uyku kaydı verisi software programı ile bilgisayara aktarılmış ve otomatik skorlama kontrol edilip Dt. N. Karaca tarafından manuel yolla yeniden skorlanmıştır. Yapılan skorlama neticesinde bireyin o geceki uyku solunumu hakkında bilgiler kaydedilmiştir. Bireyler çocuk oldukları için bu durum gözetilerek skorlama yapılmış, 2 solunum siklüsü süresince meydana gelen solunum kesilmeleri apne ve AHİ 1’den büyük olan her birey OSAS olarak kabul edilmiştir.

2.4. Araştırmada Kullanılan Sefalometrik Yöntem

Çalışmaya dahil edilen Sınıf II bireylerin filmleri Sirona OrthophosXG Plus Ds/Ceph aygıtıyla çekilerek dijital ortama aktarılmıştır. Filmler, dişler sentrik oklüzyonda iken ve baş Frankfurt Horizontal Düzlem yere paralel olacak şekilde konumlandırılarak sefalostat çubuğu ile sabitlendikten sonra elde edilmiştir. Röntgen ışın kaynağı ve hasta orta oksal düzlemi arasındaki mesafe 155 cm, bireyin orta oksal düzlemiyle film kaseti arası mesafe ise 12,5 cm olarak standardize edilmiştir. El bilek filmleri sol elden alınmış ve ışın kaynağı ile maksimum mesafede tutulmuştur.

Bilgisayarda verilerin elde edilmesi ve değerlendirilmesi amacıyla, Danimarka Ortodontik Bilgisayar Bilimleri Enstitüsü tarafından hazırlanan PORDIOS (Purpose On Request Digitizer Input Output System) bilgisayar programı kullanılmıştır.

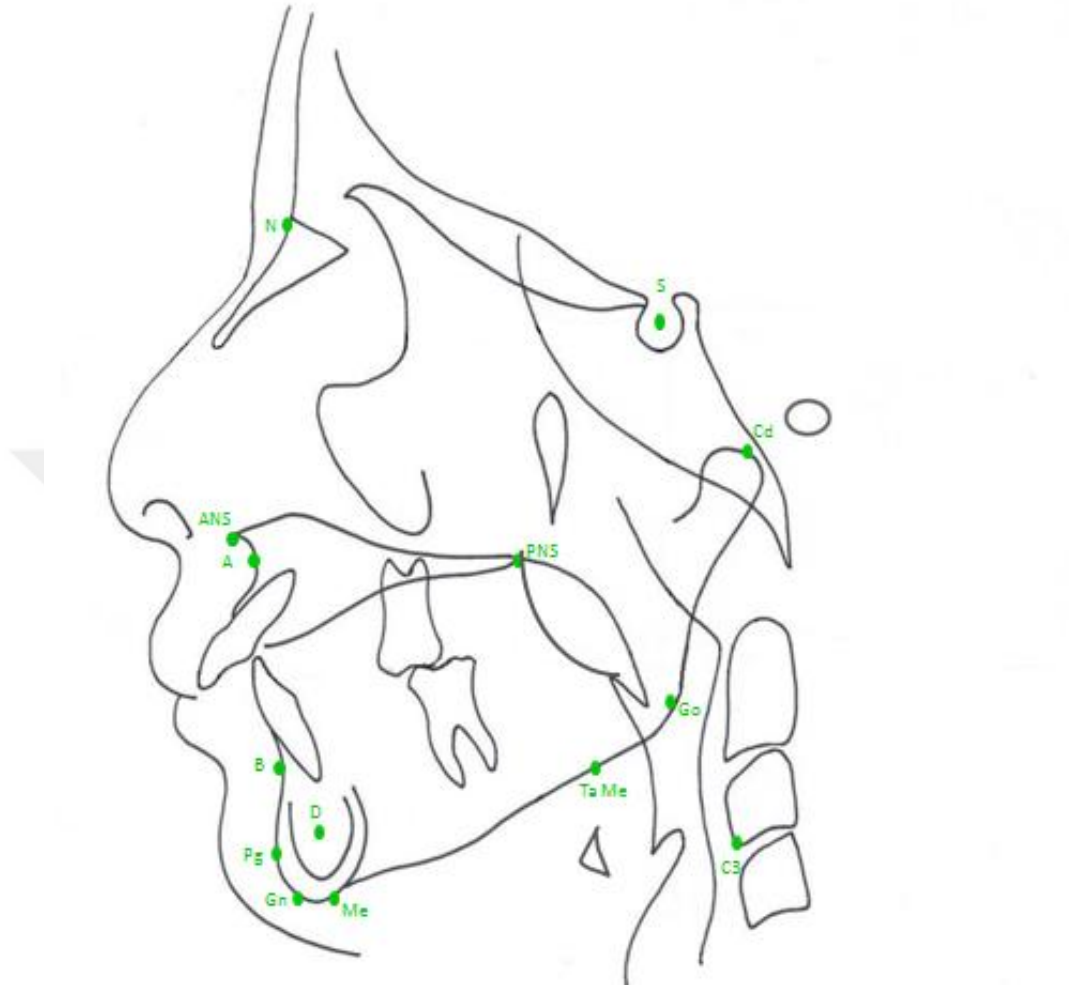
2.5. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Noktaları

2.5.1. İskeletsel Noktalar (Şekil 2.1)

1. Nasion (N): Frontal kemikle nazal kemiğin birleşim noktasıdır.
2. Sella (S): Sella tursikanın geometrik orta noktasıdır.
3. Condylion (Cd): Mandibuler kondilin en üst noktasıdır.
4. Gonion (Go): Ramus mandibulanın arka kenarına çizilen teğet ile korpus mandibulanın alt kenarına çizilen teğetin oluşturduğu açının açıortayıdır.
5. Menton (Me): Mandibuler simfiz alt kenarının en aşağı noktasıdır.
6. Tangent Menton (TgMe): Mandibula korpusunun en arka, en alt noktasıdır.
7. Gnathion (Gn): Mandibula simfizi üzerinde en alt ve ileri noktadır.
8. Pogonion (Pg): Simfizin sagittal düzlemdeki en ileri noktasıdır.
9. D noktası (D): Mandibuler simfiz geometrik orta noktasıdır.
10. B noktası (B): Alt keser dişten çene ucuna uzanan alt çene kemiği konkavitesinin en derin noktasıdır.
11. A noktası (A): Anterior nazal spinadan üst keser dişe uzanan kemik konkavitenin en derin noktasıdır.
12. Anterior Nazal Spina (ANS): Maksillanın en ileri noktasıdır.

13. Posterior Nazal Spina (PNS): Sert damağın en arka noktasıdır.

14. C3 noktası: 3. servikal vertebranın en ön, alt noktasıdır.



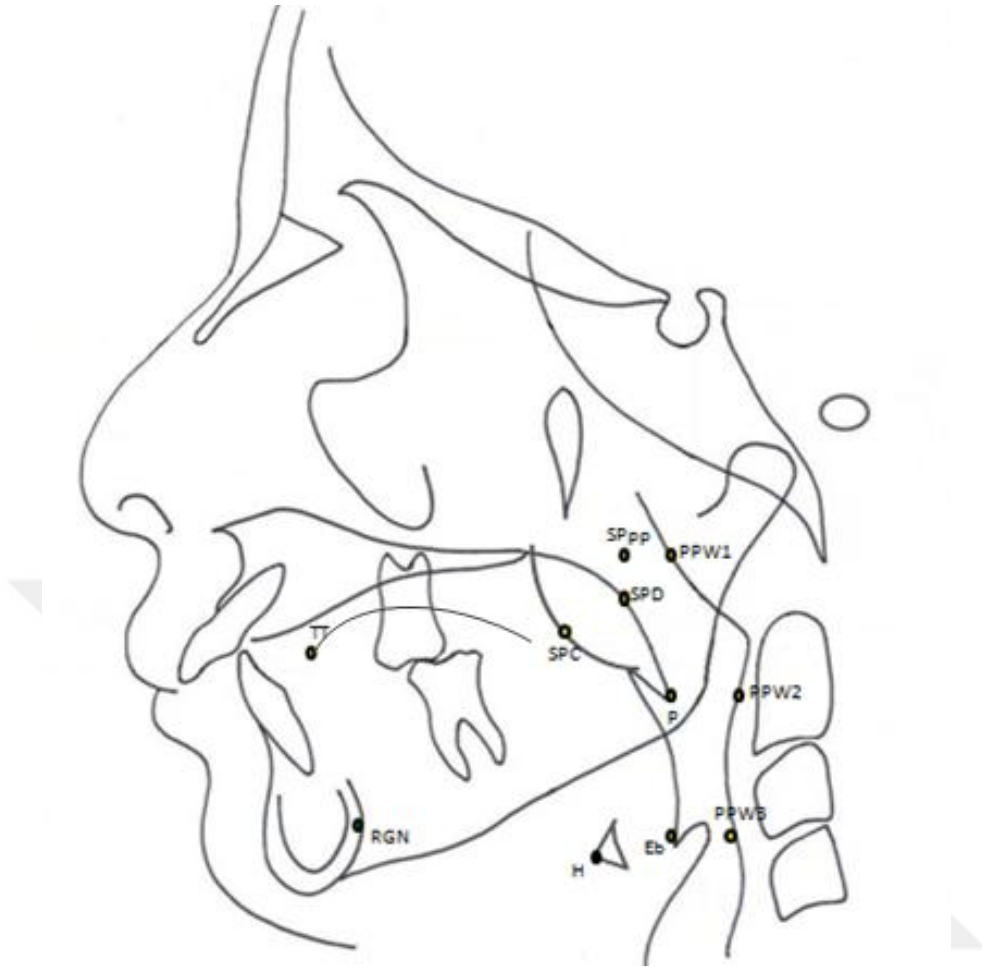
Şekil 2.1. İskeletsel Noktalar

2.5.2. Farengeal Havayolu Noktaları (Şekil 2.2)

Posterior farengeal boyutsal ölçümleri Battagel ve L'Estrange'in (1996) ve Allhaija ve ark.'nın (2005) yaptıkları çalışmalardan referans alınmıştır.

1. TT noktası (TT): Dil uç noktasıdır.
2. Eb noktası (Eb) : Epiglottun uç noktasıdır.
3. P noktası (P) : Yumuşak damağın bitim noktasıdır.
4. Rgn noktası (RGN) : Mandibular simfiz posterior duvarının sagittal düzlemdeki en ileri noktasıdır.

5. H noktası (H): Hyoid kemiğin en ön noktasıdır.
6. PPW1 noktası (PPW1): PNS noktasından palatal düzleme paralel çizilen düzlemin posterior farengeal duvarı kestiği noktadır.
7. PPW2 noktası (PPW2): P noktasından palatal düzleme paralel çizilen düzlemin posterior farengeal duvarı kestiği noktadır.
8. PPW3 noktası (PPW3): Eb noktasından palatal düzleme çizilen düzlemin posterior farengeal duvarı kestiği noktadır.
9. SPC noktası (SPC): PNS noktasından P noktasına çizilen düzlemin tam orta noktasıdır.
10. SPD noktası (SPD): PNS-P doğrultusunda SPC noktasından inen dikmenin yumuşak damak posteriorunu kestiği noktadır. Yumuşak damağın dorsumudur.
11. SPpp noktası (SPpp): Palatal plandan posterior farengeal duvara çizilen düzleme P noktasından inen dikmenin kestiği noktadır.

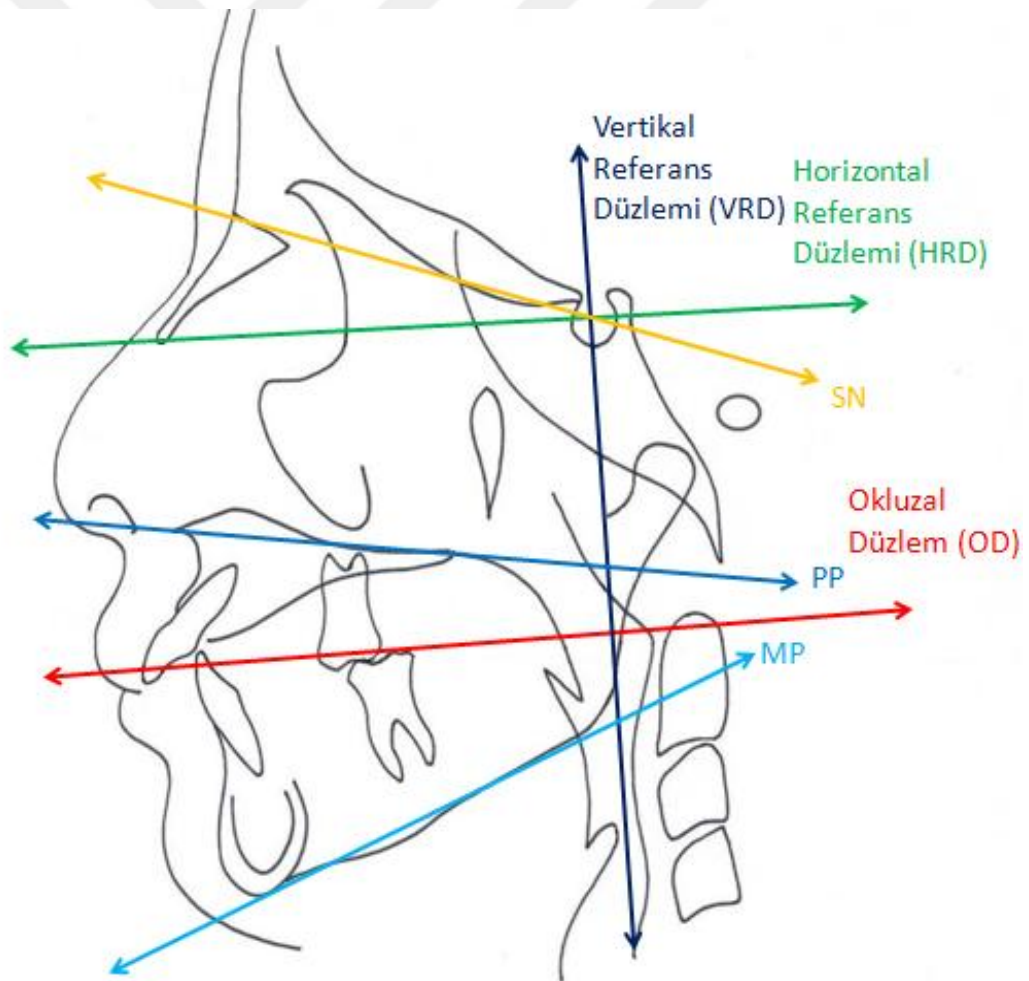


Şekil 2.2. Farengeal Havayolu Noktaları

2.6. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Düzlemleri (Şekil 2.3)

Okluzal Düzlem (OD), birinci molar dişlerin kapanışının orta noktası ile alt ve üst kesicilerin kesici kenarlarını birleştiren doğru parçasının orta noktasından geçecek şekilde belirlenmiştir. Vertikal Referans Düzlemi (VRD): Okluzal düzleme Sella noktasından dik olarak çizilen doğrudur. Horizontal Referans Düzlemi (HRD): Okluzal düzleme paralel olacak şekilde Sella noktasından geçen yatay doğrudur.

Sella ve Nasion noktalarını birleştiren SN düzlemi, ANS-PNS noktalarını birleştiren Palatal Plan (PP) ve mandibula alt kenarını temsil eden Mandibular Plan (MP) referans düzlemi olarak belirlenmiştir.

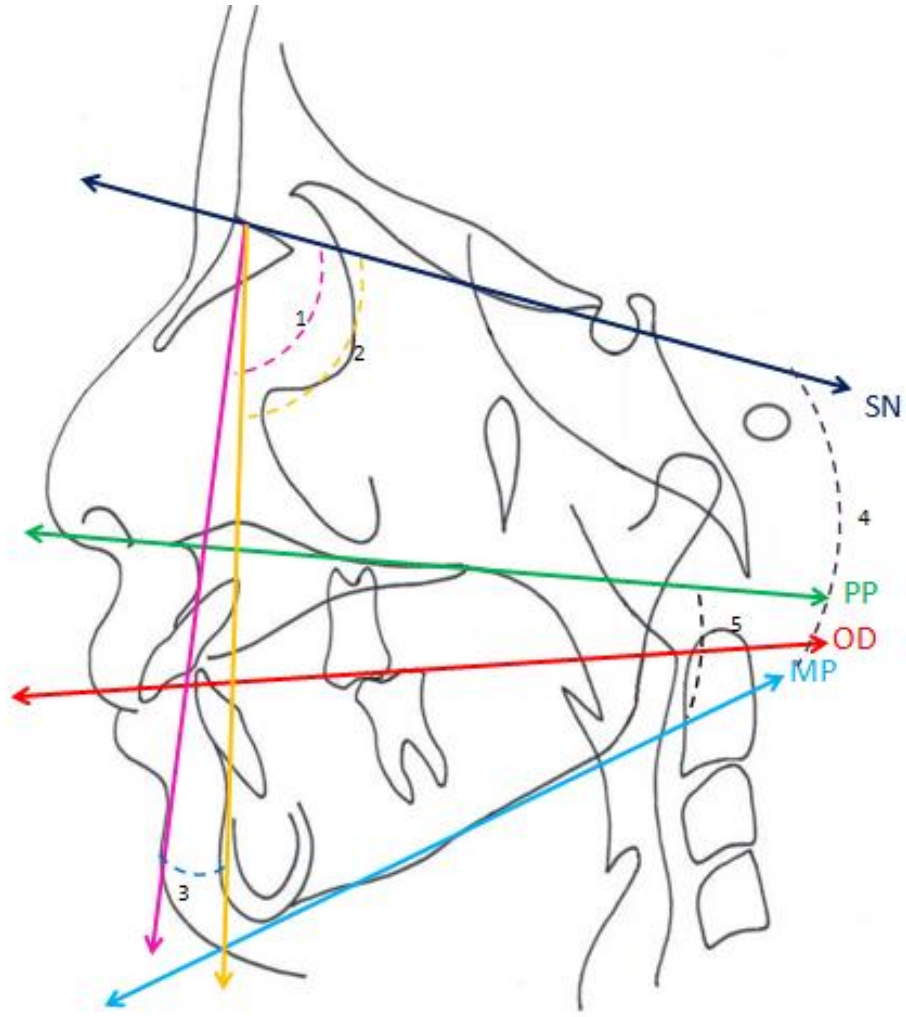


Şekil 2.3. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Referans Düzlemleri

2.7. Lateral Sefalometrik Filmlerde Kullanılan Ölçümler

2.7.1. İskeletsel Açısal Ölçümler (Şekil 2.4)

1. SNA ($^{\circ}$): Nasion merkez olacak şekilde S, N ve A noktaları arasındaki açıdır.
2. SNB ($^{\circ}$): Nasion merkez olacak şekilde S, N ve B noktaları arasındaki açıdır.
3. ANB ($^{\circ}$): Nasion merkez olacak şekilde A, N ve B noktaları arasındaki açıdır.
4. SN/MP ($^{\circ}$): Ön kafa kaidesi ve Gonion ile Gnathion noktalarından geçen mandibuler düzlem arasındaki açıdır.
5. PP/MP ($^{\circ}$): Maksiller (ANS-PNS düzlemi) ve mandibuler düzlem arası açıdır.

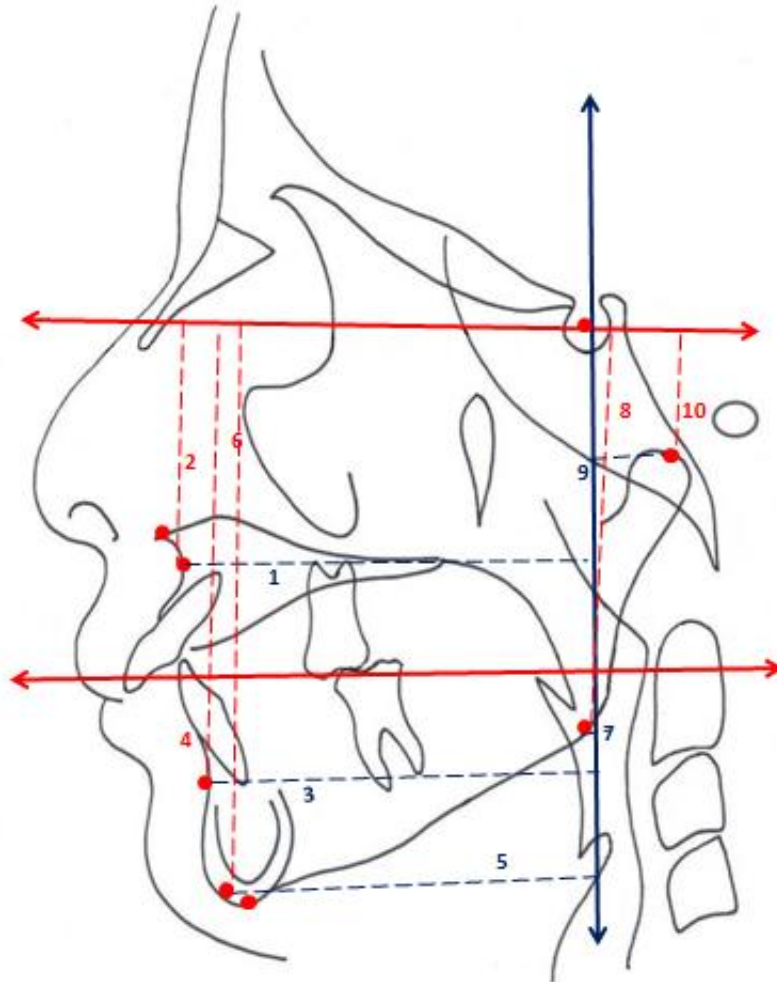


Şekil 2.4. İskeletsel Açısal Ölçümler

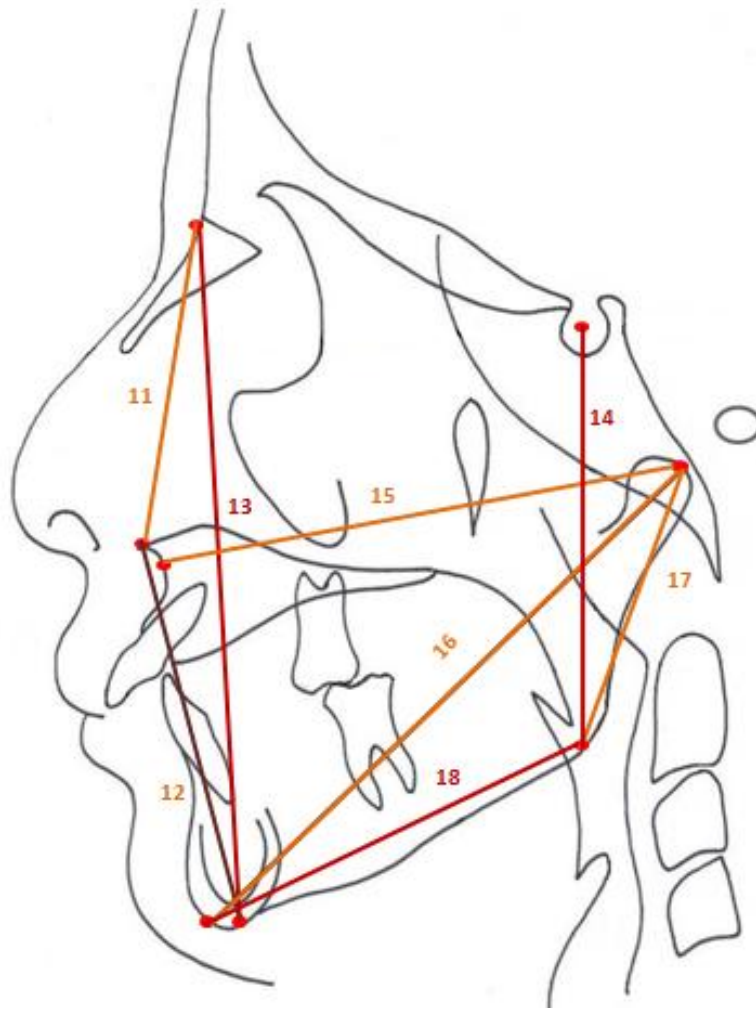
2.7.2. İskeletsel Boyutsal Ölçümler (Şekil 2.5A-2.5B)

1. A-VER (mm): A noktasından vertikal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
2. A-HOR (mm): A noktasından horizontal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
3. B-VER (mm): B noktasından vertikal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
4. B-HOR (mm): B noktasından horizontal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
5. Gn-VER (mm): Gn noktasından vertikal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
6. Gn-HOR (mm): Gn noktasından horizontal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
7. Go-VER (mm): Go noktasından vertikal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
8. Go-HOR (mm): Go noktasından horizontal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
9. Cd-VER (mm): Cd noktasından vertikal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
10. Cd-HOR (mm): Cd noktasından horizontal referans düzlemine indirilen dikmenin uzunluğudur.
11. N-ANS (mm): Üst ön yüz yüksekliğidir.
12. ANS-Me (mm): Alt ön yüz yüksekliğidir.
13. N-Me (mm): Ön yüzün total yüksekliğidir.

14. S-Go (mm): Arka yüzün total yüksekliğidir.
15. Cd-A (mm): Orta yüzün efektif uzunluğudur.
16. Cd-Gn (mm): Mandibulanın efektif uzunluğudur.
17. Cd-Go (mm): Mandibula ramus uzunluğudur.
18. Go-Gn (mm): Mandibular korpus uzunluğudur.



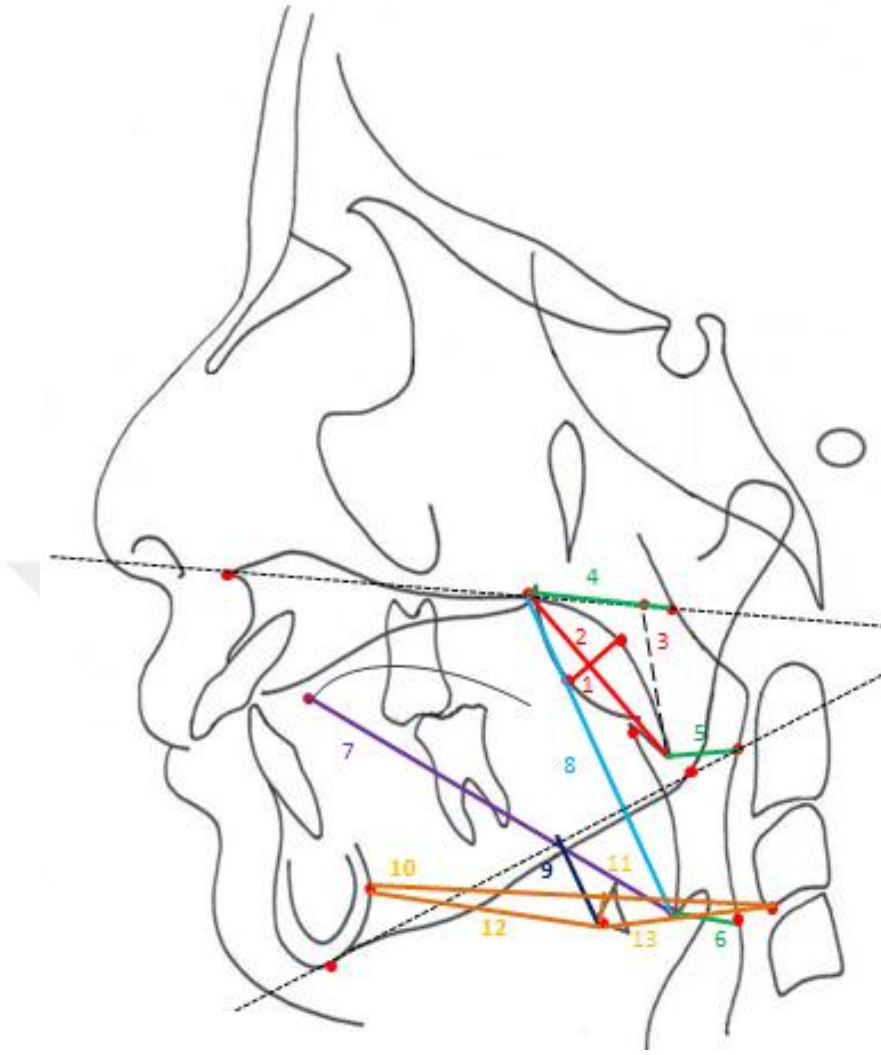
Şekil 2.5. A) İskeletsel Boyutsal Ölçümler



Şekil 2.6. B) İskeletsel Boyutsal Ölçümler

2.7.3. Hava Yolu Boyutsal Ölçümleri (Şekil 2.6)

1. SPL (PNS-P) (mm): Posterior nazal spina ile yumuşak damak bitim noktası arasındaki mesafedir. Yumuşak damak uzunluğudur.
2. MPT (SPC-SPD) (mm): Posterior nazal spina ve yumuşak damak bitim noktası arasındaki orta nokta ile SPD arası mesafedir. Yumuşak damağın kalınlığıdır.
3. P-SPpp (mm): Yumuşak damak yüksekliğidir.
4. SPAS (PNS-PPW1) (mm): Posterior nazal spina ve posterior farengeal duvar arası mesafedir. Superior farengeal boşluktur.
5. MAS (SPT-PPW2) (mm): Yumuşak damak bitim noktası ve posterior farengeal duvar arasındaki mesafedir. Orta farengeal boşluktur.
6. IAS (Eb-PPW3) (mm): Epiglottun uç noktası ve posteriorfarengeal duvar arası mesafedir. İnferiorfarengeal boşluktur.
7. TGL (Eb-TT) (mm): Epiglottun uç noktası ve dil ucu arası mesafedir. Dil uzunluğudur.
8. VAL (PNS-Eb) (mm): Posterior nazal spina ve epiglot arasındaki mesafedir. Vertikal havayolu uzunluğudur.
9. MPH (MP-H) (mm): Mandibular plana hiyoid kemikten inen dikme uzunluğudur.
10. C3-RGN (mm): 3. Servikal vertebra ve RGN arasındaki mesafedir.
11. HH1 (mm): C3 ile RGN noktası arasındaki düzleme hiyoid kemikten inen dikme uzunluğudur.
12. H-RGN (mm): Hiyoid kemik ile RGN arasındaki mesafedir.
13. C3-H (mm): C3 ile hiyoid kemik arasındaki mesafedir.



Şekil 2.7. Hava Yolu Boyutsal Ölçümleri

2.8. Genetik Değerlendirme

DNA izolasyonları, herhangi bir sendrom bulgusu olmayan, mandibular retrognati ve Sınıf II maloklüzyona sahip, solunum problemi olan bireylerden alınan 200 µl periferik kan örneklerinden, QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.) kullanılarak yapılmış ve PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) aşamasına kadar -20⁰ C’de saklanmıştır. PMP22, PHOX2B, ACE, APOE, SLC6A4 (5HTT), IRS1, TNF, TNFRSF1A ve PSTPIP1 genlerinin kodlayan ekzonlarını (ve ekzon-intron kesişim bölgelerini) içine alacak şekilde PCR primerleri tasarlanmıştır. Primer, sentetik olarak sentezlenmiş kısa, tek iplikli nükleotit dizisidir. Çoğaltılacak hedef DNA içerisinde özgün bir sekans taşıyacak biçimde tasarlanmalıdır. Belirlenen genlerde tüm gen bölgesinin incelenebilmesi amacıyla toplam 80 adet ekzon için 47 adet primer çifti tasarlanmıştır. Primer dizileri Çizelge 2.4’teki gibidir.

Çizelge 2.4. Araştırmada Kullanılan Primer Dizileri

Gen	Ekzon	Oryantasyon	Sekans (5'→3')
PMP22	2	İleri	GTTCCCTGGGTGGTTTTAGA
PMP22	2	Geri	AGCGCTCGCTTGGTTCCTA
PMP22	3	İleri	GTTTCTGTGTGCATGTGGAAC
PMP22	3	Geri	TAGAGTGAATCACAATGATGCC
PMP22	4	İleri	TTACAGCCCTTCCCTGAATGT
PMP22	4	Geri	GTTTCATTCCTGTTGATACGC
PMP22	5	İleri	GGTGCCAAGATTGGAAATAG
PMP22	5	Geri	TTAAGGCTCAACACGAGGCTG
PHOX2B	1	İleri	CTAGGCTCTGCTGGTAGTAAGG
PHOX2B	1	Geri	CATTTGTGTAAGCAAATTCGT
PHOX2B	2	İleri	TGCCGTATGACCTGACCTT
PHOX2B	2	Geri	CACACCAAATCCAGTATTTCTG
PHOX2B	3	İleri	GGAGGGTGTTAAAACAAGCC
PHOX2B	3	Geri	GCAGCGACGACAATAGCC
ACE	1	İleri	GCCCTTTCTCCAGCTTCCT
ACE	2	Geri	GCTTACCTGGGCTTTCCT
ACE	3	İleri	CCTTGTCCAAGCTACATCCAC
ACE	7	Geri	CTTGGGCCTTCTTCCTCCA
ACE	8	İleri	ACTTGTTTCTACTGCGGCTTC
ACE	12	Geri	AGAAGCCATTATCCCTCTCGC
ACE	13	İleri	TTCCAGAGGAAGCCAGACAC

Çizelge 2.4. (devamı)

ACE	13	Geri	TGGCTCAGTGGCATAATTTGT
ACE	14	İleri	GAGTACTGCATCCAGGACGTTAT
ACE	15	Geri	GACAGGAGAGAGTGGACACCCTT
ACE	16	İleri	GTTTGGCCTACAAGTTGTGGA
ACE	17	Geri	CCCGACATAGATCTGCAGTGAA
ACE	18	İleri	GATTAGCAGGACTGGGATCTG
ACE	19	Geri	GCCAGAAGCCAACACCTCTCT
ACE	20	İleri	ATTCCCTCTTACGCACACTCA
ACE	22	Geri	GTTTCTGTGTTCAACTGTTTGG
ACE	23	İleri	TCTACACAGGCACGGCTAGGA
ACE	25	Geri	CTAGTAACGGGACCCACTTGA
APOE	2	İleri	CAGATAATGCAACAAGGCTTGG
APOE	2	Geri	AACAACCTTCTAACTCCTATCTCAAG
APOE	3	İleri	GCTTTCCAAGTGATTAAACCGA
APOE	4	Geri	TATGTGGGCAGAAAGAGAAACT
SLC6A4	2	İleri	GTCATTTGATGCCCTGTATAGGT
SLC6A4	2	Geri	CATCATGTTCTAGTCTTACGCC
SLC6A4	3	İleri	AGTGGATGTGATCCTGCCTGT
SLC6A4	5	Geri	TGGTGTGGAAGGAAACAGTGC
SLC6A4	6	İleri	ACTCCAAGGGTTGTGATCTT
SLC6A4	7	Geri	TCCAATCACCTTCCTCCACA
SLC6A4	8	İleri	AGAACAAGGCTGGTTTGAAATG
SLC6A4	8	Geri	ACAAAGATTCAAAGCAAAGCAA
SLC6A4	9	İleri	ATTCTCATGTGCAGCTTTGC
SLC6A4	10	Geri	GGCACTGTGTGAGATGGAAG
SLC6A4	11	İleri	TTTCCAGAATGATTCTAAGTGAG
SLC6A4	11	Geri	TCGGGAGGTCACATCTTGTA
SLC6A4	12	İleri	CAGTGCTGATCCTGTGACTCT
SLC6A4	12	Geri	TGAGTGTAAGTTGAGCCTGAAG
SLC6A4	13	İleri	CAAATTACTCTCAAGGTTGCCA
SLC6A4	13	Geri	GGAGATGCCTTAAGATAACAGTG
SLC6A4	14	İleri	GAATGTCAGTGAGACTATTCCA
SLC6A4	14	Geri	TTAGCTGGAACTCATTCACTT
IRS1	1	İleri	GATATTTAATTTGCCTCGGG
IRS1	1	Geri	GAGGCGAAGAACAGAATTCA
TNF	1	İleri	GCAGAGGACCAGCTAAGAGG
TNF	4	Geri	TTGAATTCTTAGTGGTTGCC
TNFRSF1A	1	İleri	CGAGTCTCAACCCTCAACTGT
TNFRSF1A	1	Geri	CACACTGGCAGTGGCTGAG
TNFRSF1A	2	İleri	AATGTTTCACTGAGGAAGGACTT
TNFRSF1A	3	Geri	AACACACACCTTCCTGCCC
TNFRSF1A	4	İleri	GTGGGACACTGCATGGATG

Çizelge 2.4. (devamı)

TNFRSF1A	5	Geri	GCCAGTAGGACCCTGAGCAC
TNFRSF1A	6	İleri	GTAAAGAAAGGATGTCCAACAATCTG
TNFRSF1A	7	Geri	GTCCCCAGCGGTATGAACT
TNFRSF1A	8	İleri	CTGAGGCATGTCACCACAA
TNFRSF1A	9	Geri	CACGAATTCCTTCCAGCG
TNFRSF1A	10	İleri	CACAGAGCCTAGACAGTGAGTTT
TNFRSF1A	10	Geri	TCTCGCAGGACGGTCCTTA
PSTPIP1	1	İleri	CCATCACTGAGCTCCACTCC
PSTPIP1	1	Geri	CCACCTCCATGACAATTAAGAC
PSTPIP1	2	İleri	GGAGGCTGTTCCCAGAGAT
PSTPIP1	3	Geri	ACCAAGGAGCAATCCAGACC
PSTPIP1	4	İleri	CTTCCCACCAAATAAAAGTC
PSTPIP1	5	Geri	CCCACTTCAGATCACCTC
PSTPIP1	6	İleri	TGTCACCCTCTCTCCAGAG
PSTPIP1	6	Geri	AGGTCAGCCTGTTCCAAA
PSTPIP1	7	İleri	CCCACGCCTTCTCTATCTCC
PSTPIP1	7	Geri	TCAGAGAGGGCTAAGCAGC
PSTPIP1	8	İleri	CCATAGTTGGCTCCTGAATG
PSTPIP1	8	Geri	CGTTTACTTTGACGGCACATA
PSTPIP1	9	İleri	TCCCAGTGGGAGGAGG
PSTPIP1	9	Geri	ACCTTCCCCAACTGCCTCA
PSTPIP1	10	İleri	GGCACTCTCTCCTTTGGAC
PSTPIP1	10	Geri	ACAGAGGACCAGGTGCTTGT
PSTPIP1	11	İleri	CGTGACCCCTCAGGATCAAA
PSTPIP1	11	Geri	CCATCATGCCCTTAGCTTT
PSTPIP1	12	İleri	CAGGGCCAGATTGGGAATG
PSTPIP1	12	Geri	TAGGTGCTCAGTGAACGAGG
PSTPIP1	13	İleri	ACCTCATAAATGACATCCATG
PSTPIP1	14	Geri	GAAACCATGAGGAGAGATGA
PSTPIP1	15	İleri	TGGGAGACATGCCGCATTT
PSTPIP1	15	Geri	CAGCACACCAAGGAGAACAG

2.8.1. DNA Havuzlarının Oluşturulması

48 adet örneğe ait DNA izolatu, her bir grupta 8'er örnek olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır. Ayrım esnasında DNA konsantrasyonu ve DNA'nın degradasyon durumu göz önüne alınmıştır. Bu amaç için DNA konsantrasyonları spektrofotometre (Nanodrop ND1000, Thermo Fisher Scientific Inc.) ile belirlenmiş, aynı zamanda örneklerin degradasyon durumları %2'lik agaroz jel elektroforezi ile

görüntülenmiştir. Agaroz jel elektroforezi sonucunda örneklerde belirgin bir degradasyon olmadığı tespit edilmiş ve DNA konsantrasyonları birbirine yakın olan örnekler aynı grupta olacak şekilde gruplandırma yapılmıştır. Gruplara ait örnekler karıştırılarak DNA havuzları oluşturulmuştur. Örnekler karıştırılırken örneklerden alınan hacim, DNA konsantrasyonu ile ters orantılı olacak şekilde karıştırılmış, bu sayede her bir havuz içindeki örneklerin eşit miktarda DNA içerecek şekilde karıştırılması sağlanmıştır.

2.8.2. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Her bir DNA havuzu için 47 adet PCR yapılmıştır. Bunlardan 46 tanesi standart PCR olmakla beraber, bir tanesi uzun PCR'dır. Üretilcek baz uzunluğu diğerlerinden fazla olduğu için bir tanesinde uzun PCR gerekmiştir (Çizelge 2.7). PCR protokolleri çizelge 2.5'de gösterilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu için termal döngü protokolleri ise çizelge 2.6'da gösterildiği gibidir.

2.8.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu İçin Termal Döngü Protokolü

Termal döngü cihazı önce 95 °C'de yaklaşık 5 dakika bekler. Bu bekleme aşamasında cihazın içine konulan PCR tüplerinin içinde bulunan DNA çift zinciri arasındaki hidrojen bağları kopar ve yüksek sıcaklıktan dolayı DNA fragmanları bir araya gelemmez.

Daha sonra sıcaklık yaklaşık olarak 50-60 °C arasında yaklaşık 1 dakika bekler. Bu bekleme aşamasında PCR tüpünün içinde bulunan ileri veya forward geri veya reverse primerler gidip DNA tekli fragmanındaki karşılığına bağlanır.

Sıcaklık daha sonra 68-72 °C arasına getirilip çoğaltılacak olan gen bölgesinin uzunluğuna göre belirlenen bir sürede bekletilir.

Bu işlem bir döngü olarak adlandırılır. Bu işlem ortalama 20 döngü yapılabilir. Daha uzun döngüler DNA polimeraz enziminin hatalı işlem yapmasına neden olabilir.

Daha sonra döngüler bittikten sonra yeni oluşan DNA zincirinin eksik kalan bölgeleri olabilir düşüncesiyle son defa ortalama 68-72 °C'de yaklaşık 5 dakika bekletilir.

Yeni DNA fragmanları degrede olmaması için işlem bittikten sonra sıcaklık 4 °C'ye ayarlanır.

Çizelge 2.5. Hazırlanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Standart PCR	
İçerik	Reaksiyon Başına Miktar (µl)
dH ₂ O	15
5x Tampon (Thermo Inc.)	5
dNTP karışımı, her biri 10mM	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
PhireII HS DNA Polimeraz (Thermo Inc.)	0,5
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam	25

Uzun PCR	
İçerik	Reaksiyon Başına Miktar (µl)
dH ₂ O	14,5
10x Tampon (Thermo Inc.)	2,5
dNTP karışımı, her biri 10mM	0,6
İleri Primer (5 µM)	2,5
Geri Primer (5 µM)	2,5
SuperHotTaq DNA Polimeraz (Bioron Inc.)	0,4
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam	25

Çizelge 2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu İçin Termal Döngü Protokolü

Standart PCR		
Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	10:00	1
95	00:45	35
60	00:45	
72	00:45	
72	10:00	1
4	∞	1

Uzun PCR		
Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü
94	3:00	1
94	00:20	10
60	00:30	
68	10:00	
94	00:20	30
60	00:30	
68	10:00 +5sn/döngü	
68	10:00	1
4	∞	1

Polimeraz zincir reaksiyonu neticesinde ürün elde edilip edilemediği %2'lik agaroz jel elektroforezi uygulanarak kontrol edilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin bant uzunlukları çizelge 2.7'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Ürünlerinin Bant Uzunlukları

Gen	Ekzon	Uzunluk (bp)	PCR
PMP22	2	608	Standart
PMP22	3	512	Standart
PMP22	4	865	Standart
PMP22	5	640	Standart
PHOX2B	1	725	Standart
PHOX2B	2	436	Standart
PHOX2B	3	733	Standart
ACE	1-2	1392	Standart
ACE	3-7	3077	Standart
ACE	8-12	2843	Standart
ACE	13	1363	Standart
ACE	14-15	955	Standart
ACE	16-17	1554	Standart
ACE	18-19	693	Standart
ACE	20-22	1440	Standart
ACE	23-25	1530	Standart
APOE	2	373	Standart
APOE	3-4	1849	Standart
SLC6A4	2	967	Standart
SLC6A4	3-5	2150	Standart
SLC6A4	6-7	875	Standart
SLC6A4	8	494	Standart
SLC6A4	9-10	1302	Standart
SLC6A4	11	319	Standart
SLC6A4	12	853	Standart
SLC6A4	13	707	Standart
SLC6A4	14	318	Standart
IRS1	1	4297	Uzun
TNF	1-4	2171	Standart
TNFRSF1A	1	332	Standart
TNFRSF1A	2-3	716	Standart
TNFRSF1A	4-5	690	Standart
TNFRSF1A	6-7	542	Standart
TNFRSF1A	8-9	841	Standart
TNFRSF1A	10	523	Standart
PSTPIP1	1	435	Standart
PSTPIP1	2-3	613	Standart
PSTPIP1	4-5	596	Standart
PSTPIP1	6	294	Standart
PSTPIP1	7	401	Standart
PSTPIP1	8	327	Standart

Çizelge 2.7. (devamı)

PSTPIP1	9	281	Standart
PSTPIP1	10	337	Standart
PSTPIP1	11	437	Standart
PSTPIP1	12	287	Standart
PSTPIP1	13-14	686	Standart
PSTPIP1	15	408	Standart

2.8.4. PCR Havuzlarının Oluşturulması

Her bir DNA havuzuna ait PCR'ler birleştirilerek PCR havuzları oluşturulmuştur. PCR havuzları oluşturulurken agaroz jel elektroforezinde tespit edilen amplifikasyon miktarı ve bant boyları, daha homojen bir havuz oluşturma amacıyla göz önüne alınmıştır; amplifikasyonu zayıf olan ve ampikon boyu büyük olan PCR ürünlerinden daha fazla alınmıştır. Bu amaç için PCR'ler 3 gruba ayrılmış ve karıştırma işlemi aşağıdaki Çizelge 2.8'e göre yapılmıştır:

Çizelge 2.8. PCR Grupları ve Karıştırma İşlemi

Amplikon Boyu (bp)	Amplifikasyon	Grup	Hacim (µl)
< 1000	İyi	1	3
< 1000	Zayıf	2	9
< 1000	Çok zayıf	3	20
> 1000, < 3000	İyi	2	9
< 1000	Zayıf	3	20
> 1000	İyi	3	20

2.8.5. Pürifikasyon, Ölçüm ve Standardizasyon

Elde edilen PCR havuzları pürifiye edilmiştir. Bu amaç için NucleoFast® 96 PCR kiti (MACHEREY-NAGEL GmbH) kullanılmıştır. Pürifikasyon sonucunda elde edilen ürünler spektrofotometrik olarak ölçülerek DNA konsantrasyonu belirlenmiş ve bir sonraki aşamada gerektiği üzere 0,2 ng/µl olacak şekilde seyreltilmiştir.

2.8.6. Sekanslama

Pürifiye ve standardize edilen PCR havuzları NexteraXT örnek hazırlama kiti (Illumina Inc.) kullanılarak, yeni nesil sekanslamaya hazır hale getirilmiştir. Miseq (Illumina Inc.) yeni nesil DNA dizileme cihazı kullanılarak sekanslama

gerçekleştirilmiştir. Kit olarak MiSeq Reagent Kit v2 2x150 kullanılmıştır (MS-102-2002, Illumina Inc.).

2.8.7. Veri Analizi

Elde edilen veri Broad Institute tarafından geliştirilen IGV 2.3 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz aşamasında, her bir DNA havuzu içinde bulunan 8'er örneğe ait 16 allelin birinde bile mutasyon olması durumunda, bu durumu tespit edebilecek hassasiyete ulaşmak amacıyla yazılımın eşik değeri 0,02 ye düşürülmüştür (1/16 lık değişimin saptanması amacıyla 1/50 lik eşik değeri kullanılmıştır).

2.8.8. Mutasyon Saptanan DNA Havuzlarındaki Mutasyonlu Örneğin Tespiti

Mutasyon tespit edilen havuzlara ait örneklerin, mutasyonun tespit edildiği gen ve ampikon için tek tek olacak şekilde tekrar PCR'leri yapılmıştır. Bu PCR'lerin sekanslaması yapılarak mutasyonu taşıyan örnek tespit edilmiştir. Sekanslama için aynı yöntem kullanılmıştır.

2.9. İstatistik Yöntem

Bu çalışmanın istatistik değerlendirmeleri Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Ensar Başpınar tarafından yapılmıştır. Lateral sefalometrik filmlerin ve taşınabilir uyku kayıt cihazı raporlarının incelenmesi sonucu elde edilen 48 adet parametreye ilişkin değerler istatistik incelemeye tabi tutulmuştur.

1. Yöntem hatası değerlendirmesi grup içi korelasyon katsayıları ' R^2 ' ve %95 güven aralıkları hesaplanarak yapılmıştır.
2. Toplam grubun lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametrelerine ait tanıttıcı istatistik uygulanmıştır.
3. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grup (n=35) ile genetik değişiklik saptanan grup (n=13) ve aynı bölgede genetik değişiklik saptanan grubun (n=3) lateral sefalometrik analiz, havayolu

sefalometrik analizi ve uyku kayıt testi sonucu parametreleri açısından ortalama değerleri Student t-testi ile karşılaştırılmıştır.



3. BULGULAR

3.1. Yöntem Hatasının Değerlendirilmesi:

Bireysel noktalama hata düzeyini kontrol etmek amacıyla, rastgele seçilen toplam 15 bireye ait 15 filmde sefalometrik noktalar, ilk noktalamadan 4 hafta sonra tekrarlanmış, daha sonra birinci ve ikinci ölçümler birbirleriyle karşılaştırılarak grup içi korelasyon katsayıları ' R^2 ' ve %95 güven aralıkları hesaplanarak değerlendirilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Yöntem hatasının değerlendirilmesi

İskeletsel Açısal Ölçümler	
SNA	99,41
SNB	99,50
ANB	97,30
SN/MP	99,32
PP/MP	99,63
A-VER	97,63
A-HOR	98,21
B-VER	98,04
B-HOR	98,75
Gn-VER	98,35
Gn-HOR	99,70
Go-VER	98,46
Go-HOR	97,31
Cd-VER	96,94
Cd-HOR	95,15
N-ANS	97,73
ANS-Me	99,59

Çizelge 3.1. (devamı)

N-me	99,78
S-Go	98,81
Cd-A	99,05
Cd-Gn	99,40
Cd-Go	97,93
Go-Gn	97,95
Havayolu Boyutsal Ölçümleri	
PNS-P	98,76
SPC-SPD	97,48
P-SPpp	98,83
PNS-PPW1	97,54
P-PPW2	98,52
Eb-PPW3	90,29
Eb-TT	98,47
PNS-Eb	99,50
MP-H	99,90
C3-RGN	99,53
HH1	99,47
H-RGN	99,42
C3-H	99,68

Çizelge 3.2. Toplam grubun lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametrelerine ait tanıtıcı istatistik sonuçları X: Ortalama değer, Sx: Standart hata

İskeletsel Açısal Ölçümler (n=48)	X±Sx
SNA	79,79±3,10
SNB	72,73±2,83
ANB	7,06±1,81
SN/MP	36,48±6,69
PP/MP	28,65±6,90
A-VER	75,72±3,45
A-HOR	77,88±3,45
B-VER	68,87±4,15
B-HOR	104,05±5,67
Gn-VER	69,63±4,54
Gn-HOR	116,51±6,53
Go-VER	5,60±3,45
Go-HOR	53,83±4,56
Cd-VER	12,94±4,37
Cd-HOR	8,54±3,80
N-ANS	53,03±2,76
ANS-Me	68,92±6,12
N-Me	119,06±7,99
S-Go	73,62±6,40
Cd-A	90,07±5,99
Cd-Gn	108,59±7,36
Cd-Go	51,13±5,72
Go-Gn	70,46±5,46

Çizelge 3.2. (devamı)

Havayolu Boyutsal Ölçümleri	
PNS-P	34,58±4,48
SPC-SPD	17,43±2,17
P-SPpp	25,69±4,64
PNS-PPW1	22,68±3,93
P-PPW2	9,56±2,54
Eb-PPW3	15,22±3,46
Eb-TT	72,39±5,22
PNS-Eb	58,02±6,69
MP-H	17,09±5,98
C3-RGN	62,69±5,50
HH1	15,26±5,99
H-RGN	33,37±4,85
C3-H	37,42±4,92

Çizelge 3.3. Toplam grubun uyku kayıt testi parametrelerine ait tanıtıcı istatistik sonuçları X: Ortalama değer, Sx: Standart hata

Uyku Kayıt Testi Ortalamaları (n=48)	X±Sx
AHI	3,17±1,68
Apne	12,38±8,29
Hipopne	9,17±9,67
ODİ	3,98±3,38
#DeSaO2	28,44±24,80
B-SaO2	98,15±0,68
Ort.SaO2	96,00±0,99
Ed-SaO2	87,74±5,90

Çizelge 3.4. Toplam grubun BKİ, kronolojik yaş ve iskelet yaşı ortalama değerlerine ait tanıtıcı istatistik X: Ortalama değer, Sx: Standart hata

Parametreler (n=48)	X±Sx
BKİ	18,92±3,28
Kronolojik Yaş	11,17±1,87
İskelet Yaşı	11,03±2,08

Çizelge 3.5. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), genetik değişiklik saptanan grubun (n=13) lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, p<0,05* p<0,01** p<0,001*** Ns: non significant

İskeletsel Açısal Ölçümler	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=13)	t-test
SNA	79,82±3,28	79,70±2,66	Ns
SNB	72,60±2,67	73,09±3,32	Ns
ANB	7,22±1,75	6,61±1,98	Ns
SN/MP	37,18±6,42	34,58±7,30	Ns
PP/MP	29,12±6,93	27,38±6,92	Ns
A-VER	75,67±3,02	75,84±4,56	Ns
A-HOR	77,82±2,89	78,02±4,80	Ns
B-VER	69,10±4,04	68,26±4,55	Ns
B-HOR	103,97±4,79	104,28±7,81	Ns
Gn-VER	69,74±4,17	69,34±5,60	Ns
Gn-HOR	116,02±5,38	117,81±9,06	Ns
Go-VER	6,13±3,54	4,19±2,87	Ns
Go-HOR	54,38±4,16	52,37±5,40	Ns
Cd-VER	11,96±4,47	15,59±2,77	**
Cd-HOR	9,15±3,73	6,89±3,63	Ns
N-ANS	52,87±2,52	53,48±3,38	Ns
ANS-Me	68,97±5,90	68,79±6,93	Ns
N-Me	118,95±7,55	119,36±9,38	Ns
S-Go	73,31±5,99	74,46±7,61	Ns
Cd-A	88,91±5,76	93,18±5,67	*

Çizelge 3.5. (devamı)

Cd-Gn	107,52±6,75	111,47±8,40	Ns
Cd-Go	50,97±5,49	51,59±6,54	Ns
Go-Gn	69,38±4,54	73,38±6,76	*
Havayolu Boyutsal Ölçümleri			
PNS-P	34,48±4,37	34,83±4,91	Ns
SPC-SPD	17,40±2,09	17,50±2,48	Ns
P-SPpp	25,58±4,70	26,00±4,64	Ns
PNS-PPW1	22,10±4,03	24,22±3,30	Ns
P-PPW2	9,56±2,58	9,56±2,52	Ns
Eb-PPW3	15,40±3,33	14,74±3,87	Ns
Eb-TT	72,01±5,10	73,40±5,60	Ns
PNS-Eb	57,96±6,49	58,17±7,46	Ns
MP-H	17,02±6,00	17,27±6,15	Ns
C3-RGN	62,24±5,53	63,84±5,43	Ns
HH1	14,61±5,25	16,99±7,58	Ns
H-RGN	33,17±5,00	33,87±4,56	Ns
C3-H	36,48±3,95	39,90±6,40	*

Çizelge 3.6. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), genetik değişiklik saptanan grubun (n=13) uyku kayıt testi parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant

Uyku Kayıt Testi Ortalamaları	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=13)	t-test
AHI	3,31±1,69	2,77±1,64	Ns
Apne	12,83±8,25	11,15±8,62	Ns
Hipopne	10,54±10,71	5,46±4,54	Ns
ODİ	4,23±3,63	3,31±2,59	Ns
#DeSaO2	31,17±26,63	21,08±17,86	Ns
B-SaO2	98,20±0,72	98,00±0,58	Ns
Ort.SaO2	96,03±0,89	95,92±1,26	Ns
Ed-SaO2	88,50±5,20	85,77±7,30	Ns

Çizelge 3.7. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), genetik değişiklik saptanan grubun (n=13) BKİ ortalama değerlerinin Student-t testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant

Parametreler	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=13)	t-test
BKİ	18,31±3,21	20,64±2,95	*

Çizelge 3.8. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=3) lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p < 0,05^*$ $p < 0,01^{**}$ $p < 0,001^{***}$ Ns: non significant

İskeletsel Açısal Ölçümler	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Aynı Gen Bölgesinde Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=3)	t-test
SNA	79,82±3,28	81,86±1,77	Ns
SNB	72,60±2,67	75,20±1,57	Ns
ANB	7,22±1,75	6,66±0,39	Ns
SN/MP	37,18±6,42	31,81±3,85	Ns
PP/MP	29,12±6,93	23,61±5,34	Ns
A-VER	75,67±3,02	75,77±7,55	Ns
A-HOR	77,82±2,89	77,38±7,68	Ns
B-VER	69,10±4,04	67,99±6,12	Ns
B-HOR	103,97±4,79	103,27±11,52	Ns
Gn-VER	69,74±4,17	70,24±8,98	Ns
Gn-HOR	116,02±5,38	118,83±15,26	Ns
Go-VER	6,13±3,54	3,28±2,00	Ns
Go-HOR	54,38±4,16	49,99±6,01	Ns
Cd-VER	11,96±4,47	16,23±1,95	Ns
Cd-HOR	9,15±3,73	7,69±3,79	Ns
N-ANS	52,87±2,52	54,15±6,12	Ns
ANS-Me	68,97±5,90	65,66±10,45	Ns
N-Me	118,95±7,55	117,12±16,65	Ns

Çizelge 3.8. (devamı)

S-Go	73,31±5,99	74,06±8,74	Ns
Cd-A	88,91±5,76	93,91±9,43	Ns
Cd-Gn	107,52±6,75	111,75±14,58	Ns
Cd-Go	50,97±5,49	48,68±6,98	Ns
Go-Gn	69,38±4,54	77,30±11,06	*
Havayolu Boyutsal Ölçümleri			
PNS-P	34,48±4,37	32,24±3,43	Ns
SPC-SPD	17,40±2,09	15,96±1,63	Ns
P-SPpp	25,58±4,70	25,97±5,29	Ns
PNS-PPW1	22,10±4,03	22,86±2,53	Ns
P-PPW2	9,56±2,58	9,14±1,91	Ns
Eb-PPW3	15,40±3,33	17,93±4,85	Ns
Eb-TT	72,01±5,10	70,91±4,13	Ns
PNS-Eb	57,96±6,49	63,24±8,50	Ns
MP-H	17,02±6,00	21,33±1,70	Ns
C3-RGN	62,24±5,53	59,40±1,58	Ns
HH1	14,61±5,25	23,30±5,05	**
H-RGN	33,17±5,00	36,04±2,31	Ns
C3-H	36,48±3,95	39,89±6,77	Ns

Çizelge 3.9. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=3) uyku kayıt testi parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant

Uyku Kayıt Testi Ortalamaları	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Aynı Gen Bölgesinde Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=3)	t-test
AHI	3,31±1,69	2,00±1,00	Ns
Apne	12,83±8,25	10,67±3,06	Ns
Hipopne	10,54±10,71	4,00±4,36	Ns
ODİ	4,23±3,63	3,00±1,73	Ns
#DeSaO2	31,17±26,63	13,00±6,08	Ns
B-SaO2	98,20±0,72	98,00±1,00	Ns
Ort.SaO2	96,03±0,89	96,33±0,58	Ns
Ed-SaO2	88,50±5,20	89,33±3,51	Ns

Çizelge 3.10. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=3) BKİ ortalama değerlerinin Student-t testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant

Parametreler	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Aynı Gen Bölgesinde Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=3)	t-test
BKİ	18,31±3,21	19,20±2,77	Ns

Çizelge 3.11. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupta (n=35), farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=10) lateral sefalometrik analiz ve havayolu sefalometrik analiz parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, p<0,05* p<0,01** p<0,001*** Ns: non significant

İskeletsel Açısal Ölçümler	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Farklı Gen Bölgelerinde Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=10)	t-test
SNA	79,82±3,28	79,05±2,59	Ns
SNB	72,60±2,67	72,46±3,50	Ns
ANB	7,22±1,75	6,60±2,27	Ns
SN/MP	37,18±6,42	35,41±8,03	Ns
PP/MP	29,12±6,93	28,52±7,16	Ns
A-VER	75,67±3,02	75,86±3,88	Ns
A-HOR	77,82±2,89	78,21±4,18	Ns
B-VER	69,10±4,04	68,34±4,39	Ns
B-HOR	103,97±4,79	104,59±7,16	Ns
Gn-VER	69,74±4,17	69,07±4,85	Ns
Gn-HOR	116,02±5,38	117,51±7,57	Ns
Go-VER	6,13±3,54	4,47±3,11	Ns
Go-HOR	54,38±4,16	53,09±5,33	Ns
Cd-VER	11,96±4,47	15,40±3,04	**
Cd-HOR	9,15±3,73	6,65±3,75	Ns
N-ANS	52,87±2,52	53,28±2,59	Ns
ANS-Me	68,97±5,90	69,73±5,96	Ns
N-Me	118,95±7,55	120,03±7,32	Ns

Çizelge 3.11. (devamı)

S-Go	73,31±5,99	74,57±7,76	Ns
Cd-A	88,91±5,76	92,96±4,77	*
Cd-Gn	107,52±6,75	111,38±6,84	Ns
Cd-Go	50,97±5,49	52,46±6,52	Ns
Go-Gn	69,38±4,54	72,20±5,21	Ns
PNS-P	34,48±4,37	35,61±5,16	Ns
SPC-SPD	17,40±2,09	17,97±2,57	Ns
P-SPpp	25,58±4,70	26,00±4,74	Ns
PNS-PPW1	22,10±4,03	24,63±3,51	Ns
P-PPW2	9,56±2,58	9,68±2,76	Ns
Eb-PPW3	15,40±3,33	13,79±3,22	Ns
Eb-TT	72,01±5,10	74,15±5,94	Ns
PNS-Eb	57,96±6,49	56,65±6,86	Ns
MP-H	17,02±6,00	16,05±6,53	Ns
C3-RGN	62,24±5,53	65,18±5,50	Ns
HH1	14,61±5,25	15,09±7,33	Ns
H-RGN	33,17±5,00	33,22±4,95	Ns
C3-H	36,48±3,95	39,90±6,66	*

Çizelge 3.12. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupla (n=35), farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=10) uyku kayıt testi parametreleri açısından ortalama değerlerinin Student t-testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant

Uyku Kayıt Testi Ortalamaları	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Farklı Gen Bölgelerinde Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=10)	t-test
AHI	3,31±1,69	3,00±1,76	Ns
Apne	12,83±8,25	11,30±9,84	Ns
Hipopne	10,54±10,71	5,90±4,72	Ns
ODİ	4,23±3,63	3,40±2,88	Ns
#DeSaO2	31,17±26,63	23,50±19,72	Ns
B-SaO2	98,20±0,72	98,00±0,47	Ns
Ort.SaO2	96,03±0,89	95,80±1,40	Ns
Ed-SaO2	88,50±5,20	84,70±7,93	Ns

Çizelge 3.13. Çalışmaya dahil edilen gruplardan genetik değişiklik saptanmayan grupta (n=35), farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grubun (n=10) BKİ ortalama değerlerinin Student-t testi ile karşılaştırılması X: Ortalama değer, Sx: Standart hata, $p<0,05^*$ $p<0,01^{**}$ $p<0,001^{***}$ Ns: non significant

Parametreler	Genetik Değişiklik Saptanmayan Grup (n=35)	Farklı Gen Bölgelerinde Genetik Değişiklik Saptanan Grup (n=10)	t-test
BKİ	18,31±3,21	21,12±3,00	*

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Grupların Lateral Sefalometrik Analiz ve Havayolu Sefalometrik Analiz Parametreleri Açısından Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

3.2.1. İskeletsel Açısal Ölçümler

Cd-VER: Başlangıç değeri ortalamasının gruplar arasında $P<0,01$ düzeyinde farklı olduğu görülmüştür. Bu fark genetik değişiklik saptanmayan grup (n=35) ile genetik değişiklik saptanan grup (n=13) ve genetik değişiklik saptanmayan grup (n=35) ile farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grup (n=10) arasındadır.

Cd-A: Başlangıç değeri ortalamasının gruplar arasında $P<0,05$ düzeyinde farklı olduğu görülmüştür. Bu fark genetik değişiklik saptanmayan grup (n=35) ile genetik değişiklik saptanan grup (n=13) ve genetik değişiklik saptanmayan grup (n=35) ile farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grup (n=10) arasındadır.

Go-Gn Başlangıç değeri ortalamasının gruplar arasında $P<0,05$ düzeyinde farklı olduğu görülmüştür Bu fark genetik değişiklik saptanmayan grup (n=35) ile genetik değişiklik saptanan grup (n=13) ve genetik değişiklik saptanmayan grup (n=35) ile aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grup (n=3) arasındadır.

3.2.2. Havayolu Boyutsal Ölçümleri

C3-H Başlangıç değeri ortalamasının gruplar arasında $P<0,05$ düzeyinde farklı olduğu görülmüştür. Bu fark genetik değişiklik saptanmayan grup ($n=35$) ile genetik değişiklik saptanan grup ($n=13$) ve genetik değişiklik saptanmayan grup ($n=35$) ile farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grup ($n=10$) arasındadır.

HH1 Başlangıç değeri ortalamasının gruplar arasında $P<0,01$ düzeyinde farklı olduğu görülmüştür. Bu fark genetik değişiklik saptanmayan grup ($n=35$) ile genetik değişiklik saptanan grup ($n=13$) ve genetik değişiklik saptanmayan grup ($n=35$) ile aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grup ($n=3$) arasındadır.

3.2.3. Uyku Kayıt Testi Sonuçları

Gruplar arasında incelenen uyku testi parametreleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

3.2.4. BKİ (Beden Kitle İndeksi)

BKİ Başlangıç değeri ortalamasının gruplar arasında $P<0,05$ düzeyinde farklı olduğu görülmüştür. Bu fark genetik değişiklik saptanmayan grupla ($n=35$), genetik değişiklik saptanan grup ($n=13$) ve genetik değişiklik saptanmayan grupla ($n=35$), farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grup ($n=10$) arasında anlamlı fark bulunmuştur.

3.3. Genetik Değerlendirme Sonuçları

Yapılan çalışmayla OSAS'ın ve kraniofasial yapıya bağlı diğer uykuda solunum bozukluklarının oluşumunda TNFRSF1A, PHOX2B, PMP22, ACE, Apo E, PSTPIP1, IRS1, 5HTT genlerinin rolü araştırılmıştır. PMP22 ve PHOX2B genlerinde herhangi bir polimorfizm ya da mutasyon saptanmamıştır.

Araştırma bulgularımıza göre 48 hastanın 13'ünde, toplamda 6 genin (ACE, Apo E, 5HTT, IRS1, TNFRSF1A, PSTPIP1) 13 ayrı bölgesinde değişiklik gözlenmiş, değişiklikler Çizelge 3.14'te belirtilmiştir.

Çizelge 3.14. Genetik varyasyon saptanan gen bölgeleri

Gen	ekzon	kodon	pozisyon	cDNA	wt	mut	protein	pol / mut
ACE	5	244	2	731	A	G	p.Y244C	Rs3730025
ACE	7	354	1	1060	G	A	p.G354R	rs56394458
ACE	11	570	2	1709	G	A	p.R570Q	rs371599063
ACE	16	778	1	2332	C	T	p.R778W	yeni mutasyon
ACE	25	1279	2	3836	G	A	p.R1279Q	rs200754517
APOE	4	166	c.496-498delCTC				p.166delL	CD002895
SLC6A4 (5-HT)	3	56	2	167	G	C	p.G56A	CM057408
IRS1	1	161	3	483	A	G	p.K161K	yeni mutasyon
IRS1	1	597	2	1790	G	A	p.G597E	yeni mutasyon
IRS1	1	912	2	2735	C	T	p.P912L	yeni mutasyon
TNFRSF1A	4	121	2	362	G	A	p.R121Q	rs4149584
PSTPIP1	15	403	1	1207	G	C	p.G403R	yeni mutasyon
PSTPIP1	15	405	1	1213	C	T	p.R405C	rs201253322

3.3.1 SLC6A4 (5HTT) Genine Ait Bulgular

Araştırma grubumuzda 1 erkek bireyde bu gende G56A bölgesinde Guanin bazının Sitozin'e dönüşümü ile polimorfizm gerçekleşmiştir.

3.3.2 APO E Genine Ait Bulgular

Araştırma grubumuzda 1 erkek hastada APO E 166 kodon bölgesinde p.166delL gen polimorfizmine rastlanmıştır. Bu bölgede aminoasit kaybı şeklinde değişiklik gözlenmiştir. Dünya ülkelerinde görülme sıklığı %0-4.5 aralığında belirtilmiştir.

3.3.3 TNFRSF1A Genine Ait Bulgular

Araştırma grubumuzda 1 kız bireyde TNFRSF1A geninde R121Q bölgesinde Guanin bazının Sitozin'e dönüşümü ile mutasyon gözlenmiştir.

3.3.4 ACE Genine Ait Bulgular

Y244C (c.731A>G)

ACE geninin bu bölgesinde Adenin bazının Guanin'e dönüşümü ile gözlenen mutasyon 48 bireyden 2'si kız 1'i erkek olmak üzere 3'ünde gözlenmiştir. Dünya ülkelerinde görülme sıklığı %0-2 aralığında belirtilmiştir.

G354R (c.1060G>A)

Çalışma grubumuzda 1 erkek bireyde G354R bölgesinde Guanin bazının Adenin'e dönüşümü ile gözlediğimiz bu değişiklik görülme sıklığı çok düşük hatta tesadüf eseri de gözlenebilecek bir değişikliktir. Hakkında yapılan bir çalışma olmamasına rağmen in silico değerlendirme araçları ile hastalık nedeni olabilecek özellikler göstermektedir. Dünya ülkelerinde görülme sıklığı %0-4 aralığında belirtilmiştir.

R570Q (c.1709G>A)

Çalışma grubunda 1 kız bireyde **R570Q** bölgesinde Guanin bazının Adenin'e dönüşümü şeklinde gözlediğimiz bu değişiklik şimdiye kadar dünya üzerinde sadece 1 kişide daha tespit edilmiştir. Bu sebeple dünya ülkelerinde görülme sıklığı belirtilmemiştir.

R778W (c.2332C>T)

Çalışma grubunda 1 kız bireyde R778W bölgesinde Sitozin bazının Timin'e değişimi şeklinde gözlediğimiz bu değişiklik yeni mutasyon olarak belirtilmiştir. Bugüne kadar hiç kimsede bildirilmemiş bir değişikliktir. Dünya ülkelerinde görülme sıklığı belirtilmemiştir.

R1279Q (c.3876G>A)

1 kız bireyde gözlediğimiz R1279Q bölgesinde Guanin bazının Sitozin'e dönüşümü biçimindeki değişiklik sıklığı düşük bir değişikliktir. Tesadüf eseri de gözlenebilecek bir durum olmakla birlikte yüksek olasılıkla polimorfizm olarak belirtilmiştir. Dünya ülkelerinde görülme sıklığı %0-1 aralığında belirtilmiştir.

3.3.5 IRS1 Genine Ait Bulgular

Bu çalışmada ise 2'si kız 1'i erkek olmak üzere 3 hastada K161K bölgesinde Adenin'in Guanin'e dönüşümü, G597E bölgesinde Guanin'in Adenin'e değişimi ve P912L bölgesinde Sitozin'in Timin'e dönüşümü şeklinde IRS 1 gen polimorfizmlerine rastlanmıştır.

Bunlardan K161k Splicing değişikliğine neden olmaktadır. Splicing değişikliğe neden olan mutasyonların çoğunluğu kesim bölgelerinin intronik ya da ekzonik kısımlarında gerçekleşen tek nükleotit değişiklikleridir. Bu durum sentezlenecek protein yapısını değiştirir. Bu değişikliğin görüldüğü kız bireyde aynı zamanda ACE R778W bölgesinde de mutasyon saptanmıştır. Dünya ülkelerinde görülme sıklığı belirtilmemiştir.

3.3.6 PSTPIP1 Genine Ait Bulgular

2 erkek bireyde gözlediğimiz PSTPIP1 genine ait mutasyon G403R Guanin bazının Sitozin'e, R405C bölgesinde Sitozin bazının Timin'e dönüşümü şeklindedir.

R405C değişikliğinin dünya ülkelerinde görülme sıklığı <%1 olarak belirtilmiştir.

3.4 Polimorfizminin Türk Normlarının Dünya Kriterleri İle Karşılaştırılması

Avrupa toplumu dünya üzerinde genetik varyasyonlar açısından Türk normlarına en benzer neticeleri vermektedir. Bu sebeple tabloda ‘EUR’ değerleri kontrol grubu olarak baz alınmaktadır.

ACE

Y244C (c.731A>G) :

Çizelge 3.15. ACE Y244C polimorfizminin dünya kriterleri ile karşılaştırması

Population	Allele: frequency (count)	Genotype: frequency (count)
ALL	A: 0.995 (4983)	A A: 0.990 (2479)
	G: 0.005 (25)	A G: 0.010 (25)
AFR	A: 1.000 (1322)	A A: 1.000 (661)
ACB	A: 1.000 (192)	A A: 1.000 (96)
ASW	A: 1.000 (122)	A A: 1.000 (61)
ESN	A: 1.000 (198)	A A: 1.000 (99)
LWK	A: 1.000 (198)	A A: 1.000 (99)
MAG	A: 1.000 (226)	A A: 1.000 (113)
MSL	A: 1.000 (170)	A A: 1.000 (85)
YRI	A: 1.000 (216)	A A: 1.000 (108)
AMR	A: 0.990 (687)	A A: 0.980 (340)
	G: 0.010 (7)	A G: 0.020 (7)
CLM	A: 0.984 (185)	A A: 0.968 (91)
	G: 0.016 (3)	A G: 0.032 (3)

Çizelge 3.15. (devamı)

Population	Allele: frequency (count)	Genotype: frequency (count)
MXL	A: 1.000 (128)	A A: 1.000 (64)
PEL	A: 0.994 (169) G: 0.006 (1)	A A: 0.988 (84) A G: 0.012 (1)
PUR	A: 0.986 (205) G: 0.014 (3)	A A: 0.971 (101) A G: 0.029 (3)
EAS	A: 1.000 (1008)	A A: 1.000 (504)
CDX	A: 1.000 (186)	A A: 1.000 (93)
CHB	A: 1.000 (206)	A A: 1.000 (103)
CHS	A: 1.000 (210)	A A: 1.000 (105)
JPT	A: 1.000 (208)	A A: 1.000 (104)
KHV	A: 1.000 (198)	A A: 1.000 (99)
EUR	A: 0.983 (989) G: 0.017 (17)	A A: 0.966 (486) A G: 0.034 (17)
CEU	A: 0.990 (196) G: 0.010 (2)	A A: 0.980 (97) A G: 0.020 (2)
FIN	A: 0.980 (194) G: 0.020 (4)	A A: 0.960 (95) A G: 0.040 (4)
GBR	A: 0.978 (178) G: 0.022 (4)	A A: 0.956 (87) A G: 0.044 (4)
IBS	A: 0.981 (210) G: 0.019 (4)	A A: 0.963 (103) A G: 0.037 (4)

Çizelge 3.15. (devamı)

Population	Allele: frequency (count)	Genotype: frequency (count)
TSI	A: 0.986 (211)	A A: 0.972 (104)
	G: 0.014 (3)	A G: 0.028 (3)
SAS	A: 0.999 (977)	A A: 0.998 (488)
	G: 0.001 (1)	A G: 0.002 (1)
BEB	A: 1.000 (172)	A A: 1.000 (86)
GIH	A: 1.000 (206)	A A: 1.000 (103)
ITU	A: 1.000 (204)	A A: 1.000 (102)
PJI	A: 0.995 (191)	A A: 0.990 (95)
	G: 0.005 (1)	A G: 0.010 (1)
STU	A: 1.000 (204)	A A: 1.000 (102)

ACE geninin 244 kodon bölgesinde 731. Nükleotitinde gözlenen Adenin bazının Guanin'e dönüşümü Avrupa toplumunda toplamda 503 bireyin 17'sinde gözlenen bir değişikliktir. Bizim çalışma grubumuzda ise 3 bireyde bu mutasyon saptanmış ve yüzdeleri Çizelge 3.16.'da belirtilmiştir.

Çizelge 3.16. ACE Y244C (c.731A>G) polimorfizminin Avrupa kriterleri ile karşılaştırması

ACE Y244C (c.731A>G) polimorfizmi	
Çalışma Grubu (%)	Kontrol Grubu (EUR) (%)
6	3,4

PSTPIP1**Çizelge 3.17. PSTPIP1 polimorfizminin dünya kriterleri ile karşılaştırması**

Population	Allele: frequency (count)	Genotype: frequency (count)
ACB	C: 1.000 (192)	C C: 1.000 (96)
ASW	C: 1.000 (122)	C C: 1.000 (61)
BEB	C: 1.000 (172)	C C: 1.000 (86)
CDX	C: 1.000 (186)	C C: 1.000 (93)
CEU	C: 1.000 (198)	C C: 1.000 (99)
CHB	C: 1.000 (206)	C C: 1.000 (103)
CHS	C: 1.000 (210)	C C: 1.000 (105)
CLM	C: 0.989 (186) T: 0.011 (2)	C C: 0.979 (92) C T: 0.021 (2)
ESN	C: 1.000 (198)	C C: 1.000 (99)
FIN	C: 1.000 (198)	C C: 1.000 (99)
GBR	C: 1.000 (182)	C C: 1.000 (91)
GIH	C: 1.000 (206)	C C: 1.000 (103)
IBS	C: 0.995 (213) T: 0.005 (1)	C C: 0.991 (106) C T: 0.009 (1)
ITU	C: 1.000 (204)	C C: 1.000 (102)
JPT	C: 1.000 (208)	C C: 1.000 (104)
KHV	C: 1.000 (198)	C C: 1.000 (99)
LWK	C: 1.000 (198)	C C: 1.000 (99)

Çizelge 3.17. (devamı)

Population	Allele: frequency (count)	Genotype: frequency (count)
MAG	C: 1.000 (226)	C C: 1.000 (113)
MSL	C: 1.000 (170)	C C: 1.000 (85)
MXL	C: 1.000 (128)	C C: 1.000 (64)
PEL	C: 1.000 (170)	C C: 1.000 (85)
PJL	C: 1.000 (192)	C C: 1.000 (96)
PUR	C: 0.995 (207) T: 0.005 (1)	C C: 0.990 (103) C T: 0.010 (1)
STU	C: 1.000 (204)	C C: 1.000 (102)
TSI	C: 1.000 (214)	C C: 1.000 (107)
YRI	C: 1.000 (216)	C C: 1.000 (108)
AFR	C: 1.000 (1322)	C C: 1.000 (661)
ALL	C: 0.999 (5004) T: 0.001 (4)	C C: 0.998 (2500) C T: 0.002 (4)
AMR	C: 0.996 (691) T: 0.004 (3)	C C: 0.991 (344) C T: 0.009 (3)
EAS	C: 1.000 (1008)	C C: 1.000 (504)
EUR	C: 0.999 (1005) T: 0.001 (1)	C C: 0.998 (502) C T: 0.002 (1)
SAS	C: 1.000 (978)	C C: 1.000 (489)

PSTPIP1 geninin 405 kodon bölgesinde 1213. Nükleotitinde gözlenen Sitozin bazının Timin'e dönüşümü Avrupa toplumunda toplamda 503 bireyin 1'inde gözlenen bir değişikliktir. Bizim çalışma grubumuzda ise 1 bireyde bu mutasyon saptanmış ve yüzdeleri Çizelge 3.18'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.18. PSTPIP1 R405C (c.1213C>T) polimorfizminin Avrupa kriterleri ile karşılaştırması

PSTPIP1 R405C (c.1213C>T) polimorfizmi	
Çalışma Grubu (%)	Kontrol Grubu (EUR) (%)
2	0,2

4. TARTIŞMA

İnsan hayatının yaklaşık üçte birini oluşturan uyku; vücudun fiziksel ve ruhsal olarak dinlenip yenilenerek, yeni güne hazırlandığı dönem ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgudur. Uykunun; vücudun yenilenmesi, büyüme, metabolik enerji ve entellektüel performansın korunması, nöronal maturasyon, öğrenme ve bellek gibi işlevler açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Uyku sırasında vücuttaki pekçok sistemin yanısıra solunum sisteminde de uyanıklık haline göre birtakım değişiklikler gözlenir. Bilindiği gibi vücuda gerekli olan enerjinin oluşturulması için oksijen sağlanması solunum sisteminin görevidir. Bu sebeple uyku sırasında solunum sistemindeki patolojik değişimlerle birlikte gelişen uykuda solunum bozukluklarının erken teşhis ve tedavisi oldukça önemlidir (Köktürk, 1998).

Obstrüktif uyku apne sendromu uyku sırasında solunumun on saniyeden fazla durarak, üst solunum yolunun aralıklı ve tekrarlayan bölümlerle kısmi veya tam olarak tıkanmasıyla karakterize sık görülen bir uykuda solunum bozukluğudur. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı sonrasında en yaygın görülen üçüncü sıradaki solunum hastalığıdır. Erişkin erkeklerde %3.9, kadınlarda %1.2 oranında görülen, sistemik sonuçlarla seyretmesinin yanısıra diğer solunum sistemi hastalıklarıyla birliktelik gösterdiğinde morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olan bir hastalıktır. Kliniğinde tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, horlama, sabah baş ağrısı, bilişsel fonksiyonlarda azalma görülmektedir (Young ve ark., 1993; Bixler ve ark., 2001; Chung ve ark., 2008; Rasche ve ark., 2009; Bradley ve ark., 2009; Adesanya ve ark., 2010; Vasu ve ark., 2012; İnönü ve ark., 2014).

Pediyatrik OSAS ise 18 yaş altı çocuklarda gözlenen uyku apne sendromu olmakla birlikte erişkin vakalardan etiyoloji, prevelans, hastalık belirtileri ve tedavi yöntemi açısından birtakım farklılıklar göstermektedir. 2 ile 8 yaş arası çocuklarda pik yapmaktadır (Marcus ve ark., 2012). Pediyatrik OSAS için prevelansı %8 ile %12 arasında tanımlamış çalışmalar varken, PSG bulgularına göre prevelansı % 1-3 arasında tanımlayan araştırmacılar da vardır. Bu değer ortalama %5-6 olarak belirtilir ki bu yüzde hiç de azımsanacak bir rakam değildir (Teculescu ve ark., 1992;

Gislason ve ark., 1995; Owen ve ark.,1996; Anuntaseree ve ark., 2001; Brunetti ve ark., 2001; LU ve ark., 2003; Shin ve ark., 2003; Castronovo ve ark., 2003; Rosen ve ark., 2003; Urschitz ve ark., 2004).

Erişkinlerdeki gibi prevelansta kız ve erkek çocuklar arasında farklılık yoktur. Yaşam kalitesinin azalmasına yol açmasının yanısıra sistemik sağlık problemlerinden uyku sırasında ani ölüme kadar uzanan ciddi sonuçlara sebep olabilen OSAS'ın büyüme gelişim dönemindeki çocuklarda gelişim geriliğine sebep olması klinik belirtiler arasında erişkin OSAS'tan en önemli farklılığı oluşturur. Kalitesiz gece uykusu sebebiyle çocuklarda büyüme, gelişim bozuklukları gözlemlendiği ve okul başarısının olumsuz etkilendiği saptanmıştır (Arens ve Muzumdar, 2010; Muzumdar ve Arens, 2013). Uykuda solunum bozukluğu olan çocuklarda yapılmış bazı çalışmalarda kontrol grubuna göre IQ düşüklüğü görülmüştür (Lewin ve ark., 2002; Chervin ve ark., 2002).

Çocuklarda OSAS görülmesinin en önemli sebebi adenotonsiller hipertrofi olarak belirtilirken, obezite de çocuklarda OSAS oluşumu üzerine etkisi olan risk faktörleri arasında adenotonsiller hipertrofi sonrasında önemli bir yere sahiptir.

Sagital sefalometrik ölçümlerin obstrüksiyona etkisinin araştırıldığı çalışmalarda konveks profil ve mandibular retrognati ile karakterize Sınıf II maloklüzyona sahip bireylerde obstrüksiyon derecesinin arttığı saptanmıştır (Diouf ve ark., 2015).

Bunların yanısıra genetik faktörlerin de OSAS oluşumunda önemli bir etkisi vardır. İnsanların morfolojik yapıları kalıtımla ilgilidir ve morfolojik özellikler genlerle taşınmaktadır. Anomali varsa genlerle bireyden bireye aktarılabilir. Anomali yoksa da mutasyon sonucu sonradan anomali oluşabilir. Ortodonti ile ilgili olarak çene kemiklerinin büyüklük, şekil ve konumlarının (prognati, retrognati); dişlerin büyüklük, şekil ve sayılarının (fazlalık veya eksiklik); frenilum ve diastemasının, dil büyüklüğünün kalıtımsal olduğu bildirilmektedir.

Bu bilgiler ışığında gerek uykuda solunum bozukluklarının ve gerekse ortodontik anomalilerin etiolojisinde genetik ve çevresel risk faktörlerinden söz edilebilir.

Neonatal periyodun OSAS'a etkisi kraniofasiyal morfoloji gelişimine bağlı dar havayolu oluşumu ve nörolojik bozukluklara bağlı sendrom gelişimi şeklindedir.

Uykuda solunum bozukluğunda genetik faktörlerin etkisi açısından oral mukoza kalınlığı Afrika'da, kafa tabanı uzunluğu Asya toplumunda risk faktörü olarak belirtilmiştir. Dolikosefal yüz yapısı da önemli bir risk faktörüdür. Doğu Asya insanları yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksi dikkate alındığında beyaz ırka göre daha fazla risk altındadır (Guilleminault ve ark., 1995; Pillar ve ark., 1995; Mathur ve ark., 1995; Redline ve ark., 1995; Guilleminault ve ark., 1996; Redline ve ark., 1997; NG ve ark., 1998; Li ve ark., 1999; Ovchinsky ve ark., 2002; Guilleminault ve ark., 2005).

Kalıtımsal mandibular retrognati havayolunu daraltan ve böylece OSAS oluşumuna sebep olan en önemli etkenlerden biridir (Muzumdar ve Arens, 2013). Battagel ve ark. (1996) erişkin bireyler üzerinde yürüttükleri çalışmalarında anteroposterior çene ilişkilerinin havayolunu etkilediğini, OSAS'lı bireylerde mandibular uzunluğun daha kısa olduğunu belirtmişlerdir.

Obstrüktif uyku apne sendromu konusunda klinik şüphesi olan hastaların tıbbi özgeçmişi, fizik muayenesi, hava yolu değerlendirmesi, beden kitle indeksi (BKİ), sefalometrik ölçümleri, hasta ve yakınlarıyla görüşme, tanıya yönelik tarama ve uyku çalışması değerlendirmeleri yapılarak tanı konulup tedavi planı belirlenir.

Çene bozuklukları, yumuşak damak, dil büyüklüğü ve hiyoid kemiğin aşağıya doğru yer değiştirmesi, uyku sırasında üst hava yolunu tıkayan belirli kraniofasiyal anomalilerdir. Sefalometrik değişkenlerle apne şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda OSAS grubunda dil ve yumuşak damağın anlamlı genişlediği ve yumuşak doku anomalilerinin, kemik yapı değişikliklerinden çok daha önemli olduğu bulunmuştur. Obstrüktif uyku apne sendromunun şiddetini arttıran önemli bir anatomik problem de nazal tıkanıklıklar ve eğrilikleridir (Sakakibara ve ark., 1999). Ayrıca artmış boyun çevresi ölçümü ve BKİ değerleri, OSAS şiddetinin diğer belirteçleridir (Liistro ve ark., 2003).

Tüm bu fiziksel belirtilerin değerlendirilmesinin ardından tüm gece polisomnografi (PSG) uygulaması tanıda altın standart olarak belirtilir. Ancak maliyeti, imkan ve zaman kısıtlılığı nedeniyle hastaların büyük çoğunluğuna yapılamamaktadır. Alternatif olarak taşınabilir uyku kayıt cihazları kullanılabilmektedir.

Mandibular retrognati gibi çene bozukluğuna sahip bireylerin tedavisi diş hekimliğinin bir branşı olan ortodontinin uygulama alanına girmektedir. Bu sebeple mandibular retrognatiye bağlı olarak gelişen uykuda solunum bozukluklarının teşhis ve tedavisi diş hekimlerinin de içinde bulunduğu multidisipliner bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir.

Bu araştırmada, Sınıf II malokluzyona sahip, tedavi olmak amacıyla ortodonti kliniğine başvuran, alınan anamnezde horlaması olan ve ağız solunumu yaptığı tespit edilen çocuklarda, obstrüktif uyku apnesinin genetik kökeninde rolü olabileceği düşünülen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda çocuklukta görülen uykuda solunum problemleri yetişkin dönemde OSAS olarak karşımıza çıkabileceğinden erken dönem solunum disfonksiyonlarının ve kraniofasiyal bozukluğun genetik kökenini bilmek de ileri yıllarda oluşabilecek bu sendromun önüne geçmeyi kolaylaştıracaktır. Horlama problemi olan mandibular retrognatiye sahip hasta grubunda genetik değişiklik olup olmadığını araştırmak ve varsa ilgili genlerin lokasyonunu belirlemek hem hastalığın tedavisine katkıda bulunabilmemizin yolunu açacak hem de ailedeki diğer bireylerin ailesel geçiş olabileceği konusunda bilinçlendirilmesini sağlayacaktır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bu konuda tam bir aydınlanma sağlanamamıştır. Literatürdeki bu eksiğe katkıda bulunmak amacıyla araştırmamıza belirtilen seçim kriterlerine göre dahil edilen çocuklardan ve ailelerinden kan alınarak belirlenen genlerin OSAS oluşmasındaki etkinliği araştırılmak istenmiştir.

Vakalar gönüllü bireylerden seçilmiş ve hastalar ile hasta yakınları genetik araştırma için kan alımı ve taşınabilir uyku cihazı ile evde uyku kaydı uygulaması açısından bilgilendirilmiştir. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan “Hasta aydınlatılmış bilgi formu” tüm hasta ve hasta yakınları tarafından doldurulmuş ve imzalanmıştır (Ek 2).

Araştırmaya 21'i erkek 27 kız, toplam 48 bireylik grup dahil edilmiştir. Toplam materyal bireylerden araştırma başlangıcında alınmış 48 adet, lateral sefalometrik, panoramik film, ortodontik çalışma modeli, ağız içi ve dışı fotoğrafları, el-bilek filmi, taşınabilir uyku kayıt cihazı ile elde edilmiş toplam 48 uyku skorlaması ve bireylerin kendilerinden alınan 48 ailelerinden alınan 61 kan örneği sonuçlarından oluşmaktadır. Elde edilen radyograflar ve uyku kayıt testi sonuçları analiz edilmiş, hastalardan elde edilen kan numuneleri ise özel bir merkez olan İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'nde değerlendirilmiştir.

Kliniğimize tedavi amaçlı başvuran ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalardan tedavi öncesinde konsültasyon raporu alınmıştır. Her birey ağız solunumu ve horlama etiyolojisinin değerlendirilebilmesi amacıyla KBB uzmanına yönlendirilmiş ve bu bölgede herhangi bir patolojik problemi olmayan bireyler araştırmaya dahil edilmiştir. Böylelikle ağız solunumuna ve gece uykusunda horlamaya neden olabilecek sert ve yumuşak doku anomalileri elimine edilmeye çalışılmış, araştırmaya katılan bireylerde ağız solunumu ve horlamaya sebep olan asıl etkenin mandibular retrognati olmasına çalışılmıştır.

Araştırmaya dâhil edilen bireylerin anamnezinde elde edilen boy ve kilo bilgileri değerlendirilerek beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanmıştır. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde beslenme durumunu göstermede kullanılan BKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır (ağırlık [kg]/boy² [m]). Kolayca hesaplanabilen ve klinik değerlendirmede deri altı ve toplam vücut yağının iyi bir göstergesi olarak kabul edilen bir ölçüttür. Çocuklarda, yaş gruplarına göre değerlendirilmektedir. 2-6 yaş grubunda 18'in üstü, 6-10 yaş grubunda 18-21'in üstü, 10-18 yaş grubunda 21-26'nın üstü obezite olarak tanımlanmaktadır. Özellikle obezitenin değerlendirilmesinde BKİ'nin kullanılması önerilmektedir (Carroll ve ark., 1995; Lowe ve ark, 1997).

Obez çocuklarda dil, yumuşak damak ve diğer yumuşak doku kalınlıkları artmakta ve havayolunu daraltarak OSAS'a sebebiyet vermektedir. Millman ve ark. (1995) ile Marcus ve ark. (1996) çocuklar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında obez çocukların OSAS olma risklerinin daha fazla olduğunu belirtmiş, Wing ve ark.

(2003) obez çocuklarda OSAS görülme olasılığını %32,6 normal kilolu çocuklarda % 4,5 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmaların aksine OSAS şiddeti ile obezite arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Mallory ve ark., 1989; Silvestri ve ark.,1993; Millman ve ark., 1995; Marcus ve ark. 1996; Wing ve ark., 2003).

Bu çalışmada tüm bireylerin hesaplanan beden kitle indeksleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Obezitenin çocuklarda da horlama ve OSAS'a neden olabileceği düşünüldüğünde, araştırmamızı oluşturan bireyler arasında obez bireyin bulunmaması horlama ve OSAS etyolojisini etkilememesi açısından bir avantaj olarak da değerlendirilebilir. Ayrıca araştırmamıza konu olan OSAS ile ilişkili 8 gen içerisinde yer alan TNFRSF1A ve 5HTT(SLC6A4) gen polimorfizmlerinin obeziteyle de ilişkili olduğu şimdiye kadar yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Araştırmamızın genetik bir çalışma olmasından dolayı belirtilen obeziteyle ilişkili genlerdeki bozukluğa bağlı olabilecek OSAS olgularının çalışma dışı bırakılması da sağlanmıştır.

4.1.HSS Uykuda Solunum Skorlarının Değerlendirilmesi

PSG uykuda solunum bozukluklarında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir. Ancak bu iş için düzenlenmiş uyku laboratuvarında, deneyimli teknisyen gözetiminde gerçekleştirildiğinden kolay ulaşılabilir bir yöntem değildir. Uyku hastalıklarının tanınması ve hasta başvurularının artması ülkemizde PSG randevularının daha ileri tarihlere verilmesine neden olmaktadır. Standart PSG için hastanın bir gece uyku laboratuvarında kalarak uyku kayıtlarının alınması gereklidir. Çoğu zaman tedavi için de ikinci kez uyku çalışmasına ihtiyaç duyulur.

Taşınabilir Kayıt Teknikleri ile Uyku laboratuvarı dışında da uyku kaydı alınması son yıllarda kullanıma girmiştir. Bu sistemle tanı koyma süresini kısaltmak ve maliyeti düşürmek amacıyla PSG kaydı taşınabilir cihazla ve teknisyen gözetimine ihtiyaç duymaksızın yapılabilmektedir.

Hasta seçiminde beden kitle indeksi, horlama, boyun çevresi, cinsiyet gibi kanıtlanmış ölçütlerin kullanılması önerilmektedir. Negatif ya da tanı sağlanamayan evde uyku kayıt testi ölçümü durumunda PSG yapılabilmelidir (Fanfulla ve ark., 1997; Chesson ve ark., 2003; Bednarek ve ark., 2005; Deustch ve ark., 2006; Patel ve ark., 2007).

PSG'ye kooperasyonu düşük olan, özellikle de çocuk hastaların kendi ev ortamında ve kendi yatağında bu uygulamayı yapabiliyor olmaları, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli olmaları taşınabilir cihazların avantajıdır.

Kanal sayılarındaki azlık ve veri kaybı olasılığı nedeniyle kullanımda kısıtlılık vardır. Kayıt sırasında meydana gelebilecek teknik bir soruna müdahale edebilecek personelin bulunmaması; EEG ölçümleri bulunmamasından dolayı toplam uyku süresi toplam kayıt süresi olarak ölçülmesi, aktif uyku süresi ile ilgili tam bir bilgi vermemesi ve bireyin uyuyup uyumadığının kanıtlanamaması; respiratuar ve abdominal efor hareketlerinin kaydı yapılamadığından santral apneleri obstrüktif olaylardan ayıramaması; pozisyona bağlı apne ve hipopneleri belirleyememesi gibi dezavantajları söz konusudur.

Taşınabilir uyku cihazlarının tüm bu özellikleri değerlendirildiğinde, OSAS olduğundan şüphelenilen hastaların teşhisi için ilk basamak olarak kullanılabilir oldukları sonucuna varılmaktadır (Gugger ve ark., 1997; Erman ve ark., 2007; Chan ve ark., 2009, Köktürk ve ark., 2010; Okur ve ark., 2012).

AASM (2014) OSAS tanı kriterlerinde, PSG ve taşınabilir uyku cihazı ölçümleri verilerinin her ikisine de yer verilmesi OSAS tanısında taşınabilir uyku kayıt testlerinin geçerliliğini kanıtlamaktadır.

Bu çalışmada da uykuda solunum bozukluklarının PSG'ye alternatif bir yöntemle belirlenebilmesi amacıyla bireylere otomatik skorlama yapan taşınabilir uyku kayıt cihazı (Resmed, Apnealink) uygulanmıştır. Otomatik skorlama sonuçları bilgisayar programına aktarılarak Ankara Üniversitesi Ortodonti Anabilim dalı doktora

öğrencisi ve araştırmacı Dt. N. Karaca tarafından manuel olarak yeniden skorlanarak kontrol edilmiştir.

2011 yılında, 22 bireyden oluşan Sınıf II tedavi grubu 18 bireyden oluşan Sınıf II kontrol grubu ve 20 bireylik Sınıf I kontrol grubu üzerinde yapılan tez çalışmasında bireylerin uykuda meydana gelen solunum bozukluklarının değerlendirilmesi, taşınabilir tarzda bir uyku kayıt cihazı ile yapılmış, tedavi/kontrol başında AHİ, hipopne sayısı ve gece boyunca meydana gelen oksijen desatürasyonlarının ortalaması tedavi başı Sınıf II maloklüzyon grubunda Sınıf I kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Zaimoğlu, 2011). Yapılan çalışmada AHİ değeri ile SNB arasında negatif yönde bir korelasyon görülmüştür. Elde edilen bu bulgunun sonuçlarına göre mandibulanın kafa kaidesine göre geride olduğu durumlarda AHİ'nin arttığı sonucuna varılabilmektedir (Zaimoğlu, 2011).

Bu sebeplerle, bu çalışmaya mandibular retrognatiye sahip anamnezinde horlaması olan ve yapılan HSS ölçümlerinde AHİ değerleri 1 ve 1'den büyük olan bireyler dahil edilmiştir.

4.2. Kraniofasiyal Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Diş hekimleri potansiyel apne hastalarını belirlenmesi ve tedavisi için multidisipliner bir ekibinin üyesi olarak görev almaktadır. OSAS tanısı için kullanılan detaylı anamnez, polisomnografi, laboratuvar testleri, endoskopik muayene, ağız içi modellerinin değerlendirilmesi vb. birçok yöntem mevcuttur. Ancak sefalometrik radyografinin tanı aracı olarak önemli bir yeri vardır.

Lateral sefalometrinin, OSAS hastalarında solunum yolu obstrüksiyon derecesinin tayininde ve diagnostik amaçla kullanılan bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Lateral sefalometrik radyografilerde OSAS ve/veya horlama hastasının kraniofasiyal ve faringeal anatomisi detaylı olarak incelenebilmektedir. Hastanın fizik muayenesinde saptanan lokalize anatomik OSAS bulguları; geniş, büyümüş ödemli uvula ve tonsiller, düşük durumda yumuşak damak, retrognati ve mikrognati ise, ve ağız içi araçla tedavi planlandıysa yapılacak olan sefalometrik değerlendirmelerin önemi

daha da artar (Meyer ve ark., 1989; Clark ve ark., 1993; L'estrage ve ark., 1996; Grisius ve ark., 1996; Yoshida ve ark., 1998; Bernold ve ark., 1998; Johal ve ark., 1999; Ivanhoe ve ark., 1999; Pae ve ark., 2000; Battagel ve ark., 2000; Johal ve ark., 2001; Lyons ve ark., 2001; Prinsell ve ark., 2002; Endo ve ark., 2003; Yamaoka ve ark., 2003).

Bu çalışmada da bireylerden alınan lateral sefalometrik radyograflar üzerinde hem iskeletsel hem de havayolu değerlendirmeleri yapılmıştır. Lateral sefalometrik radyograflar dişler maksimum interküspidasyondayken, başın konumu Frankfurt Horizontal Düzlem yere paralel olacak şekilde sefalostat çubuğu ile sabitlendikten sonra alınmıştır. İstatistiksel bulgulara göre $ANB \geq 4$ (ortalama $7,06 \pm 1,81$) olan ve SNB açısı ise norm değerlerin (80 ± 2) altında olan (ortalama $72,73 \pm 2,83$) mandibular retrognati kökenli kraniofasiyal bozukluğa sahip bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Sefalometrik iskeletsel ve dişsel ölçümler değerlendirildiğinde, ağız solunumu ve horlaması olan bireylerin Maltaïs ve ark., (1991); Zucconi ve ark., (1992); Zucconi ve ark., (1999); Kawashima ve ark., (2002); Laxmi ve ark. (2015) çalışmalarında olduğu gibi, norm değerlere göre daha geride ve daha kısa bir mandibulaya (SNB ve Cd-Gn), artmış ön yüz yüksekliğine (N-Me), artmış interinsizal açığa (U1/L1), artmış orta yüz yüksekliğine (N-ANS), artmış mandibular plan açısına (SN-MP) sahip oldukları görülmüştür.

Havayolunun vertikal uzunluğu VAL (PNS-Eb) yapılan çalışmalarda Sınıf II gruplarda Sınıf I gruba göre daha uzun bulunmuştur (Kurtulmuş, 2007). Zaimoğlu tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada Sınıf II bireylerde VAL değeri $58,98 \pm 1,12$ ve Sınıf I bireylerde ise $53,10 \pm 1,04$ olarak saptanmıştır. (Zaimoğlu, 2011). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz Sınıf II hastaların VAL değeri $58,02 \pm 6,69$ ortalama değeriyle Zaimoğlu'nun çalışmasındaki Sınıf II gruba ait ortalama değerlere benzerlik göstermektedir.

Segal ve ark. (2008), Susarla ve ark. (2010), Liu ve ark. (2015) havayolu uzunluğu ile OSAS şiddeti arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında havayolu

uzunluğunun OSAS patofizyolojisinde rolü olabileceği, OSAS'lı bireylerin daha uzun farengeal havayoluna sahip oldukları sonucuna varmıştır.

Lowe ve Fleetham (1991); Zaimoğlu, (2011) yaptıkları çalışmalarında, OSAS'lı bireylerde farengeal havayolunun anteroposterior yön boyutlarının azalmış olduğunu bildirmişlerdir. Zaimoğlu'nun 2011 yılındaki çalışmasında üst farengeal boşluğu ifade eden SPAS (PNS-PPW1) değeri Sınıf II bireylerde $22,41 \pm 1,19$ ve Sınıf I bireylerde $25,78 \pm 0,57$ olarak bulunmuştur. Orta farengeal boşluk, MAS (P-PPW2) değeri Sınıf II bireylerde $9,25 \pm 0,76$, Sınıf I bireylerde $10,27 \pm 0,67$ olarak ve alt farengeal boşluk, IAS (Eb-PPW3) değeri Sınıf II bireylerde $13,53 \pm 0,75$ ve Sınıf I bireylerde $16,07 \pm 0,94$ olarak bulunmuştur. Bizim çalışma bulgularımızda da SPAS $22,68 \pm 3,93$ değer ortalaması MAS $9,56 \pm 2,54$ ve IAS $15,22 \pm 3,46$ değer ortalamalarıyla bu çalışmadaki Sınıf II bireylerin ortalamasına benzerlik göstermektedir.

Özbek ve ark. (1998), Kim ve ark. (2010) lateral sefalometrik filmler üzerinde farengeal havayolunu değerlendirmişler, Sınıf I bireylerle karşılaştırıldığında Sınıf II maloklüzyona sahip bireylerin her üç seviyede de (nazofarengeal, orofarengeal, hipofarengeal) daha dar farengeal havayolu boyutlarına sahip olduğunu gözlemlemişlerdir.

Arens ve ark. (2001) yaş ortalaması 4,8 yıl olan çocuklar üzerinde farengeal havayolunu etkileyen anatomik yapıları MRI görüntüleme yöntemi ile inceledikleri çalışmalarında, üst havayolunun lineer, alan ve volümetrik ölçümlerini yapmışlar, OSAS'lı bireylerde üst havayolu volümünün daha az olduğunu belirtmişlerdir.

Tüm farengeal havayolu ölçüm parametreleri ve sonuçları incelendiğinde havayolunun değerlendirilmesinde standart denilebilecek bir ölçümün bulunmadığı, araştırmacıların çok çeşitli ölçümler kullanıp, bazı bölgeleri araştırmalarına dahil etmemiş oldukları, dolayısıyla gereç ve yöntem olarak araştırmaların birbirinden çok farklı oldukları unutulmaması gereken bir konudur. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde Sınıf II grupta havayolunun boyutsal ölçümlerinde daha dar olduğu görülmektedir.

Mandibula, dil kökü, hyoid kemik ve farengeal duvarlar birbirleriyle müsküler ve ligamentöz ataçmanlarla yakından bağlı anatomik yapılardır. Dolayısıyla bu değerler birbirinden farklı düşünülemez. Bu nedenden yola çıkarak, araştırmamızda farengeal hava yolu parametreleriyle birlikte dil, yumuşak damak ve hyoid kemik parametreleri de kullanılmıştır.

Dilin daha aşağıda konumlanması yumuşak damak uzunluğunun artmasına neden olmaktadır. Havayolu regülator mekanizmasında dil kökü ile yumuşak damak arasındaki yakın ilişki göz ardı edilmemelidir. Dil ve yumuşak damak alt çene hareketleriyle uyum sağlayacak şekilde birlikte hareket etmektedir (L'Estrange FR, 1996). Uykuda solunum bozukluğu bulunan çocuklarda yumuşak damak daha kalın bulunmuştur. Zaimoğlu'nun 2011 yılındaki çalışmasında Sınıf II grubun yumuşak damak ölçümü $8,08 \pm 0,22$ olarak saptanmıştır (Kawashima ve ark., 2002; Zaimoğlu E, 2011). Kurtulmuş ve ark. (2007) yayınladıkları derlemede MPT norm değerini $10,4 \pm 1,3$ mm olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise yumuşak damak kalınlığı MPT (SPC-SPD) değeri ortalama $17,43 \pm 2,17$ ile bilinen değerlerin üstünde saptanmıştır.

Hyoid kemiğin konumu, hem mandibulanın hem de dilin yerleşiminden etkilenmektedir (Battagel JM, 1999). Yanlarda, orta konstrüktör kaslar hyoid kemiği farenks duvarlarıyla birleştirmektedir. Bu nedenle hyoid kemiğin konumu ve meydana gelen pozisyon değişimleri, en az konstrüktör kasların tonusu kadar orofarenks hacmini etkilemektedir (Solow ve ark., 1996).

Dil dorsumu, epiglottis, yumuşak damak ve diğer yumuşak dokular sefalogramda net görüntü vermez. Hyoid kemik konumu hem radyografa kolayca tespit edilebilmesi hem de OSAS'a bağlı posterior havayolu darlığı, dil konumu gibi faktörlerden kolayca etkilenmesi sebebiyle sefalometride OSAS tanısı açısından önemli bir indikatördür.

Guillemainault ve ark., (1984); Jamieson ve ark., (1986); Partinen ve ark., (1988); Andersson ve Brattström, (1991); Maltais ve ark., (1991); Lowe ve Fleetham, (1991); Lowe ve ark., (1997); Sforza ve ark., (2000) yaptıkları çalışmalarında OSAS'lı bireylerde hyoid kemiğin daha aşağıda konumlandığını bildirmişlerdir.

OSAS'lı bireylerde hyoid kemiğin mandibulaya göre superoinferior konumunu belirten HH1 mesafesi daha uzundur. 46 şiddetli OSAS ve 36 basit horlamaya sahip toplam 82 hasta üzerinde yapılan sefalometrik araştırma neticesinde hyoid kemik konumu C3-Menton'a göre şiddetli OSAS'ı olan grupta ortalama 8.97 mm, basit horlama grubunda ise ortalama 4.86 mm bulunmuştur (Tsai ve ark., 2007).

OSAS'lı bireylerde hyoid kemiğin mandibula simfizine göre aşağıda konumlandığı bilinmektedir. Hyoid kemik pozisyonu dilin konumunu belirler. Hyoid kemiğin aşağıda konumlanması posterior havayolunu artırmak için gerçekleşen bir kompensatuar mekanizmadır. Ya da büyük dil kütesinin bir neticesi olarak hyoid aşağıda konumlanır.

Araştırma neticesine göre aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptadığımız grupta (n=3) genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35) göre HH1 uzunluğu yani hyoid kemiğin mandibulaya göre superoinferior uzaklığı anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Yine genetik değişiklik saptanan grupta (n=13), genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35) göre ve farklı gen bölgelerinde genetik değişiklik saptanan grupta (n=10), genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35) göre HH1 uzunluğunun arttığı gözlenmektedir.

Hyoid kemiğin mandibular plana uzaklığını ifade eden MP-H mesafesi norm değerleri erkeklerde 19 mm, kadınlarda ise 15 mm olarak belirtilmiştir. OSAS'lı bireylerde MP-H mesafesinde artış gözlenmektedir. Silva ve ark. (2014), 96 birey üzerinde yaptıkları çalışmada MP-H mesafesinin AHİ indeksi ile korelasyon gösterdiği bulgusuna ulaşmışlardır (Silva, 2014). Aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptadığımız grupta (n=3) MP-H mesafesi, $21,33 \pm 1,70$ ortalama değeriyle genetik değişiklik saptanmayan gruptan (n=35) ve belirlenen norm değerlerden fazla bulunmuştur.

Abu Allhaija ve ark., (2005) Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III bireylerin farengeal havayolu boyutlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, Sınıf II bireylerin dil uzunluğunun azalmış olduğunu, yumuşak damak kalınlığının arttığını, vertikal havayolu uzunluğunun azaldığını, hyoid kemiğin mandibulaya ve C3'e daha yakın olduğunu

ve alt farengeal mesafeyle anteroposterior iskeletsel paternin ilişkide olduğunu göstermişlerdir. Zaimoğlu (2011) yaptığı çalışmada Sınıf I ve Sınıf II bireylerin havayolunu kıyaslamış ve benzer bulgulara ulaşmıştır C3-H mesafesi Sınıf II ve Sınıf I gruplarda sırasıyla $33,11 \pm 0,88$ ve $35,20 \pm 1,07$ olarak bulmuştur. Bu çalışmada ise C3-H mesafesi ortalama $37,42 \pm 4,92$ olarak saptanmıştır.

Zaimoğlu'nun (2011) yaptığı çalışmada hyoid kemiğin ve mandibulanın 3. servikal vertebraya olan uzaklığı (C3-H ve C3-RGN) Sınıf II bireylerde Sınıf I bireylere oranla daha kısa bulunmuştur. Araştırmamızın neticesine göre ise aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptadığımız grupta (n=3) genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35) göre C3-RGN mesafesi daha kısa bulunmuştur.

Hyoid kemiğin mandibulaya göre horizontal konumunu belirten H-RGN değeri aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptadığımız grupta (n=3) genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35) göre fazla bulunmuştur. H-RGN değerinin fazla oluşu hyoidin aşağıda konumlanması anlamına gelmektedir ve bu durum OSAS'lı bireylerde gözlenen posterior havayolunu arttıran bir kompensatuar mekanizmadır.

Aynı zamanda Zaimoğlu'nun 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada hipofarengeal mesafeyi gösteren İAS mesafesi de AHİ ile ters korelasyon göstermiştir. Bu bulgunun sonuçlarına göre de hipofarengeal mesafenin dar olmasının AHİ'yi arttırdığı söylenebilir (Zaimoğlu, 2011).

Zaimoğlu'nun 2011 yılındaki çalışmasında, AHİ değeri, Sınıf II tedavi grubunda başlangıçta 4.2 ± 0.50 iken monoblok aygıtı ile mandibulanın anteriorda konumlandırılması sonucunda 2 ± 0.0 değerine düşmüştür. Genetik inceleme grubumuza dahil edilen mandibular retrognatiye bağlı ortodontik tedavi ihtiyacı olan Sınıf II bireylerin AHİ ortalama değeri ise $3,17 \pm 1,68$ olarak saptanmıştır.

Yukarıda farklı araştırmalarla desteklenen bulguların tümü değerlendirildiğinde, bulguların çoğunun benzerlik gösterdiği ve mandibuler retrognatiye sahip bireylerin hem kesitsel alanda hem de anteroposterior boyutlarda daha dar farengeal yapıya sahip oldukları sonucuna varılabilmektedir. Bu durum solunum fonksiyonunu

etkileyerek AHI'yi arttırmaktadır. Bu sebeple seçim kriterlerimizde mandibular retrognati şartı aranmış, aynı zamanda HSS bulguları $AHI \geq 1$ olarak belirlenen çalışma grubundaki bireylerden kan alınarak belirlenen genlerde polimorfizm olup olmadığı değerlendirilmiştir.

4.3. Gen Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi

Genetik hastalıklar başka hiçbir ihtisas alanında olmadığı kadar ait oldukları ailelerin ve toplumların yansımasıdır. Tıbbi genetik sadece belli bir vaka için doğru tanı vermekle değil aynı zamanda diğer aile fertlerinin genotipini tanımlamak ve etkilenmiş bireyin ailesi ve daha uzak akrabaları için erkek ve kız çocuklarında tekrarlama riskini tahmin etmekle uğraşır. Farklı populasyonlarda ortak olan farklı hastalık genleri ve bunların hastalık ve sağlıktaki rolleri hakkındaki bilgiler klinik tanı ve genetik danışmada çok değerli verilerdir. Genetik hastanın kendisi ve ailesinin üzerinde durduğu için çeşitli tıp disiplinleri içinde önemli yere sahiptir (Thompson & Thompson, 2005).

Yaptığımız çalışmayla OSAS'ın ve kraniofasiyal yapıya bağlı diğer uykuda solunum bozukluklarının oluşumunda belirtilen TNFRSF1A, PHOX2B, PMP22, ACE, Apo E, PSTPIP1, IRS1, 5HTT genlerinin rolü araştırılmıştır. İnsanda var olan birçok geni kodlayan bölgelerinin dizi analizi ile araştırılması olanağı söz konusu olmuş, böylece hastalıkla ilişkili genetik değişikliklerin önemli bir kısmı ortaya konulmuştur.

Araştırma bulgularımıza göre 48 hastanın 13'ünde, toplamda 6 genin (TNFRSF1A, ACE, Apo E, PSTPIP1, IRS1, 5HTT) 13 ayrı bölgesinde mutasyon saptanmıştır. Örneklerde yapılan dizi analizi çalışmalarında tespit edilen değişiklikler önce Human Genome Mutation Database (HGMD), NCBI dbSNP database, Pubmed, hastalığa özgün veri kaynakları (PAHdb World Wide Web site gibi) kullanılarak bilinen ve daha önce hastalıkla ilişkisi gösterilmiş bir mutasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Bu kaynaklarda yer almayan değişikliklerde mutasyon ve polimorfizm ayırımı yapabilmek için SIFT, SIFT provean, Mutation Taster, Human Splicing Finder gibi online analiz sistemleri ile elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Ardından değişikliğin en az 100 sağlıklı kişide bu değişikliğin olup olmadığı analize edilmiş,

proteinde kritik bir bölgede değişikliğe neden olup olmadığı, değişik canlı türlerinde bu bölgenin korunmuş bölge olup olmadığı, mRNA kesimini değiştirip değiştirmediği, değişikliğin bulunduğu yerin yakınlarında daha önce hastalığa neden olan bir mutasyon bildirilip bildirilmediği, oluşan aminoasit değişikliğinin kimyasal açıdan önemli bir değişime yol açıp açmadığı (büyük amninoasitten küçük aminoasite, polardan nonpolara dönüşüm gibi) değerlendirilmiştir. Tüm değişikliklerin toplum sıklıklarının belirlenebilmesi için 1000 genom ve Exac veri tabanlarında İntergen genetik inceleme merkezinde değerlendirme yapılmıştır.

Üst havayolu fonksiyonunda cinsiyetin etkisiyle ilgili yapılan araştırmalarda kadınlarda erkeklere oranla OSAS prevelans ve şiddetinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak yine kadınlarda hipertansiyon endotelial disfonksiyon, anksiyete ve depresyon gibi hastalığa bağlı yan etkiler daha şiddetli gözlenmektedir (Skyba, 2010).

Pediyatrik OSAS'ta ise erişkinlerden farklı olarak prevelansta kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı farklılık olmadığı bilinmektedir. Çalışma bulgularımıza göre genetik araştırmaya dahil olan 27 kız bireyin 6'sında 21 erkek bireyin ise 7'sinde gen bozukluğu gözlenmiştir.

TNFRSF1A

Otoenflamatuvar hastalıklar olarak isimlendirilen hastalıklar, ortada bir enfeksiyon ajanı olmamasına karşın kronik enflamasyon tablolarına yol açan hastalıklardır. Kronik enflamasyonların ise doku komponentlerinde değişikliklere neden olduğu, bunun doku kalınlaşması ile seyrettiği bilinmektedir. Yumuşak doku kalınlığı OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Dolayısı ile otoenflamatuvar hastalıkların OSAS için risk faktörü olması olasıdır. Bu olasılık bugüne kadar araştırılmamıştır ancak benzer bazı hastalıklarda yapılan çalışmalar bu olasılığı gündeme getirmiştir.

Tümör necrosis faktör-alfa (TNFA), birçok biyolojik yanıtı sebep olan etkin bir sitokindir. Etkisini bir hücre yüzey reseptörüne bağlanarak gerçekleştiren TNFA'nın birçok immün sistem rahatsızlığıyla (periyodik ateş sendromu), kardiyovasküler

hastalıklar, Multipl Sklerozis ve obezite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu reseptörü TNFRSF1A (tumor necrosis factor superfamily receptor 1A) geni kodlamaktadır. Bu genin defektlerinde otoenflamatuvar bir hastalık olan TRAPS (Tümör nekrozis faktör yolağı ile ilişkili periyodik sendrom) oluşmaktadır. Etiyolojik olarak OSAS'a önemli ölçüde benzeyen kronik obstrüktif akciğer hastalığında TNFA'nın rolü gösterilmiştir (Skyba ve ark., 2010; Won ve ark., 2015). Enflamatuvar yolaklarda görevli başka moleküllerin de OSAS ile ilişkisi rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2005; Bayazıt ve ark., 2006).

Bizim araştırmamızda da şimdiye kadar yapılan pek çok çalışmada otoenflamatuvar hastalıklarla ilişkisi net olarak belirtilen TNFRSF1A genindeki mutasyonun uyku apnesine sebep olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Aksentijevinch ve ark., 2001).

Çalışma grubumuzda TNFRSF1A geninde R121Q bölgesinde 1 kız bireyde meydana gelen mutasyon tipinin daha önce otoenflamatuvar bir hastalık olan periyodik ateş sendromunda da gözleendiği literatürde belirtilmiştir (Touitou ve ark., 2009).

PSTPIP1

PSTPIP1 geni mutasyonları, otoenflamatuvar hastalıklar olan PAPA (Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ilişkili sendrom) ve juvenil artrite sebep olmaktadır. Bu hastalığın bugüne kadar OSAS benzeri hastalıklar ile ilişkisi araştırılmamıştır.

Çalışma bulgularımıza göre G403R, R405C bölgelerinde 2 erkek bireyde gözlediğimiz PSTPIP1 gen bozukluğunun uyku apnesine sebep olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

PSTPIP1 geninde G403R bölgesinde gözlediğimiz mutasyon tipi daha önce yapılan çalışmalarda PAPA hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Bugüne kadar nadiren bildirilmiş bir değişikliktir. Hakkında yapılan bir çalışma yoktur ancak in siliko değerlendirme araçları ile hastalık nedeni olabilecek özellikler göstermektedir.

PSTPIP1 R405C bölgesindeki mutasyon ise otoenflamatuvar hastalıklardan juvenil idiyopatik artrit ile ilişkili bulunmuştur (Zeeli ve ark., 2015; Taylor ve ark., 2014).

PSTPIP1 geninin 405 kodon bölgesinde 1213. Nükleotitinde gözlenen Sitozin bazının Timin'e dönüşümü şeklindeki genetik değişiklik Avrupa toplumunda toplamda 503 kişide değerlendirilmiş ve %0,2 sıklıkta gözlenmiş bir değişiklikken, bizim 48 kişilik çalışma grubumuzda 1 bireyde bu bölgede mutasyon saptanmıştır. Bu bulgu çalışma grubumuzda %2'lik görülme sıklığıyla Avrupa değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olarak yorumlanmıştır. Bu bölge mutasyonunun çalışma grubumuzda görülme sıklığının Avrupa prevalansının 10 katı olduğu göze çarpmaktadır.

5HTT (SLC6A4)

5HTT (SLC6A4) polimorfizminin ilişkili bulunduğu rahatsızlıklar; OSAS, otizm, Alzheimer, epilepsi, Huntington hastalığı (Nörojenetik dejeneratif hastalık) ve obezite olarak bildirilmiştir.

İnsanda mutluluk, canlılık ve zindelik hissi veren bir nörotransmitter olan Serotonin (5-HTT ya da 5-hidroksitriptamin), uyku, iştah, termoregülasyon, ağrı algısı, hormon salgılanması ve cinsel davranış gibi çeşitli visseral ve fizyolojik fonksiyonları düzenler. Ayrıca üst solunum yolu açıklığı ile ilgili role sahiptir (Jelev ve ark., 2001; Yılmaz ve ark., 2005; Sakai ve ark., 2005).

Yapılan çalışmalarda 5 HTT gen polimorfizminin OSAS için de risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Yue ve ark., 2008).

5 HT2A ve 5 HT2C subtipleri üst solunum yolunun stabilizasyonunda ve normal solunumun sağlanmasında rol oynar. 5 HT2A daha çok hipoglossal kasın motor nöronları üzerinde etkilidir. 5 HTR2A kromozom 13 (13q14-q21)'te bulunmaktadır (Barnes ve ark., 1999).

Yapılan çalışmalar, 5-HTT ve serotonerjik nöronların solunum motor nöronları üzerinde önemli uyarıcı etkisi olduğunun göstermiştir. 5 HTR2 gen polimorfizmlerinin de uyku bozuklukları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Moleküler çalışma sonrası Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile inceleme yapılmış, AA genotipi incelenmiş ve A polimorfizmi (1438G) OSAS ile ilişkili bulunmuştur (Bayazit ve ark., 2006; Piatto ve ark., 2011).

Araştırma bulgularımıza göre 1 erkek bireyde 5HTT geni G56A bölgesinde Guanin bazının Sitozin'e dönüşümü şeklinde polimorfizm gerçekleşmiştir.

PHOX2B geninin otonom ventilasyon sisteminin normal işleyişinde etkili olduğu bilinmektedir. PMP22 geni, ACE, Apo E genlerindeki polimorfizmlerin de OSAS'a sebep olabileceği literatürde rapor edilmiştir (Tafti ve ark., 2009).

Araştırmamız sonucu çalışma grubumuzda OSAS'la ilişkili olabileceğini bildiğimiz PHOX2B ve PMP22 genlerinde herhangi bir polimorfizme rastlanmamıştır.

ACE

ACE gen polimorfizmi OSAS, Psöriasis, Kalsifik aort stenozu, Sarkoidoz, Gastrik kanser, Alport sendromu, Diabetes Mellitus, Diabetik Retinopati, Diabetik Nöropati, Alzheimer ve Kardiyovasküler hastalıklar ve genetik orijinli Renal Tübüler Disgenезis ile ilişkili bulunmuştur.

Yapılan bir meta analiz çalışmasına göre, serum ACE aktivitesi ile OSAS ilişkisi araştırılmış ve bu konuda yapılan 16 araştırmada da genetik olarak serum ACE aktivitesinin düşmesinin OSAS'a sebep olabileceği bulgusuna ulaşılmıştır (Lan, 2015).

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, özellikle anjiotensin II kardiyovasküler hastalıklarda ve böbrek hastalıklarında önemli rol oynar. ACE genindeki I/D polimorfizminin buna sebep olduğu belirtilir.

64 OSAS'lı birey ve 37 kişilik kontrol grubundan oluşan Türk hastalarda yapılan çalışmada ACE polimorfizmi incelenmiştir. Hasta grubunda D allelinin daha yaygın olduğu görülse de yapılan istatistiksel çalışmalar sonucu bulgunun anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubu ve çalışma grubu arasında genotip ve allel frekansı açısından önemli bir fark saptanmamıştır. ACE I/D polimorfizmi de farklı değildir (Yakut ve ark., 2010). Xion ve ark (1999) I allelinin OSAS hastalarında daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir.

Barcelo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ACE aktivitesi kontrol grubu ve OSAS grubunda kıyaslanmış ve OSAS grubunda artış gözlemlenmiştir. OSAS hastalarında ACE gen polimorfizmi, hipoksi ve reoksijenasyon süresince damar endotelial hücrelerinin ACE salgılamasında stimülasyona sebep olabilir. Bu durum kardiyovasküler rahatsızlıkları da tetikleyebilir. DD, II ve ID genotipleri hastalar ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemiştir (Barcelo ve ark., 2001).

Bizim çalışmamızda 48 hastanın 6'sında 5 ayrı bölgede ACE gen polimorfizmine rastlanmıştır. 1 erkek bireyde ACE kodon 354 bölgesinde mutasyon, ACE kodon 1279 bölgesinde ise polimorfizm olmak üzere 2 ayrı ACE gen bölgesinde değişiklik saptanmıştır. Mutasyon ve polimorfizmlerin görüldüğü bölgeler aşağıda yorumlanmıştır.

Y244C (c.731A>G)

ACE geninin bu bölgesinde gözlenen mutasyon 48 bireyden 2'si kız 1'i erkek olmak üzere 3'ünde gözlenmiştir. Bu değişiklik görülme sıklığı düşük bir değişikliklerdir.

Y244C c.731A>G ACE geninin 244 kodon bölgesinde 731. Nükleotitinde gözlenen Adenin bazının Guanin'e dönüşümü şeklindeki mutasyon Avrupa toplumunda toplamda 503 kişide değerlendirilmiş ve görülme sıklığı %3,4 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda ise 3 bireyde bu mutasyon saptanmıştır. %6'luk görülme sıklığı ile Avrupa değerlerine kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak yorumlanmıştır. Bu bölgedeki mutasyona ait elde ettiğimiz çalışma bulgularının Avrupa prevalansının yaklaşık 2 katı olduğu görülmektedir.

G354R (c.1060G>A)

Çalışma grubumuzda 1 erkek bireyde gözlediğimiz bu değişiklik görülme sıklığı çok düşük hatta tesadüf eseri de gözlenebilecek bir değişikliktir. Hakkında yapılan bir çalışma olmamasına rağmen in siliko değerlendirme araçları ile hastalık nedeni olabilecek özellikler göstermektedir.

R570Q (c.1709G>A)

Çalışma grubumuzda 1 kız bireyde gözlediğimiz bu değişiklik şimdiye kadar sadece 1 kişide daha tespit edilmiştir. 11. Ekzonun son nükleotidi Splicing değişikliğine neden olmaktadır. Bu durum sentezlenecek protein yapısını değiştirir. Bu nedenle yüksek olasılıkla hastalık nedenidir.

R778W (c.2332C>T)

Çalışma grubumuzda 1 kız bireyde gözlediğimiz bu değişiklik yeni mutasyon olarak belirtilmiştir. Bugüne kadar hiç kimsede bildirilmemiş bir değişikliktir. Hakkında yapılan bir çalışma yok ama in siliko değerlendirme araçları ile hastalık nedeni olabilecek özellikler göstermektedir.

R1279Q (c.3876G>A)

1 kız bireyde gözlediğimiz bu değişiklik sıklığı düşük bir değişikliktir. Tesadüf eseri de gözlenebilecek bir değişiklik olmakla birlikte yüksek olasılıkla polimorfizm olarak yorumlanmıştır.

APO E

APO E gen polimorfizmi OSAS, Hiperlipoproteinoma, Hiperlipidemi, Ateroskleroz, Alzheimer Hastalığı, Splenomegali ve Histiositosis ile ilişkili olarak belirtilmiştir.

APO E polimorfizmi iki alleldeki farklı dizilimden kaynaklanmaktadır. Alleller incelendiğinde E2 allelinde uyku gecikmesinin daha uzun olduğu gözlemlenmiştir.

Aynı zamanda uyanık kalma süresi uzundur. Evre 1 uzarken evre 3 kısalmıştır. E2 allelini taşıyanlarda arousallar da daha sık gözlenmektedir.

Apo E gen polimorfizmi, peptit zincirindeki aminoasit değişimlerinden kaynaklanır. Serebral sirkülasyonda uyku bozukluğuna sebep olan solunumun hemodinamiğini etkiler (Kheirandish ve ark., 2005).

Bu konuda 8 çalışma üzerinde meta analiz değerlendirmesi yapılmış ve E4 alelinde oluşabilecek polimorfizmin OSAS ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. APO E4 alelinin yanı sıra E2 alelinin de OSAS fenotipini etkileyebileceği bulunmuştur (Das ve ark., 1985; Ovchinsky ve ark., 2002).

Çalışma grubumuzda 1 erkek hastada 166. kodon bölgesinde rastladığımız APO E gen polimorfizminin hastalık nedeni olduğu söylenebilir.

IRS 1

IRS 1 gen polimorfizmi OSAS dışında Tip II diabet ile ilişkili bulunan bir bozukluktur.

IRS 1 gen Tip 2 diabet, insülin direnci ve insülin sekresyonunun zarar görmesiyle ilişkili bulunmuştur. Bu gen iskeletsel kasları etkileyerek (kaslarda kontraksiyon ve hipotoni) üst solunum yolunda darlığa sebep olabilir.

IRS-1 gen polimorfizmi (Gly972Arg) kodon 972 nin OSAS'la ilişkisi araştırılmış ve cinsiyet bağımlı olarak (erkeklerde daha sık) çalışma ve kontrol grubunda farklı bulunmuştur (Marchetti ve ark., 2002).

Bizim çalışmamızda ise 2'si kız 1'i erkek olmak üzere 3 hastada K161K, G597E ve P912L bölgelerinde IRS 1 gen polimorfizmine rastlanmıştır. Bu gende tespit edilen her üç değişiklik de literatürde tanımlanmamış ve in siliko değerlendirme araçlarına göre hastalık yaratma olasılığı olan değişiklikler olarak yorumlanmıştır. Bunlardan

K161k Splicing değişikliğine neden olmaktadır ve bu değişikliğin görüldüğü k z bireyde aynı zamanda ACE R778W bölgesinde de mutasyon saptanmıştır.

Araştırma neticesinde incelenen genlerde gözlenen mutasyon ve polimorfizmlerin OSAS sebebi olabileceği sonucuna varılmıştır. Tanı ve tedavi sürecinde yapılacak genetik incelemeler, gen değişikliklerinin kan testi sonucu ortaya çıkarılıp erken teşhis ve tedavi planlamasında veya diğer aile bireylerinde de olası hastalığın erken tespiti konusunda klinik açıdan faydalı olacaktır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma bulgularımız yorumlandığında, ortodonti kliniğine başvuran hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan Sınıf II anomaliye sahip bireylerin klinik değerlendirilmelerinde bu anomaliyle birlikte herhangi bir solunum bozukluğu olup olmadığının mutlaka değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır. Klinik anamnezde horlama hikayesi sorgulanmalı, klinik incelemede alınan sefalometrik filmlerin değerlendirilmesinde farengeal havayolu, tonsil ve adenoidlere mutlaka bakılmalı ve gereken durumlarda KBB konsültasyonu istenmelidir.

Hyoid kemiğin superoinferior konumunu belirten HH1 uzunluğu, OSAS'lı bireylerde daralmış posterior havayoluna bağlı olarak hyoidin aşağıda konumlanması sebebiyle artmaktadır. Çalışma grubumuzda da HH1 uzunluğu, ortalama $15,26 \pm 5,99$ değeriyle bilinen norm değerlerin üzerinde bulunmuştur. Ayrıca genetik değişiklik saptanan grupta (n=13) genetik değişiklik saptanmayan grup (n=35) ve aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grupta (n=3) genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35) göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($P < 0,01$).

Solunum bozukluğu gözlediğimiz ve AHİ'si 1'den büyük olan Sınıf II hasta grubunda yapılan genetik değerlendirme neticesinde TNFRSF1A, PSTPIP1 5HTT(SLC6A4), ACE, APO E, IRS 1 genlerinde saptanan polimorfizm ve mutasyonların OSAS için hastalık etkeni olabileceği sonucuna varılmıştır.

TNFRSF1A geninde R121Q bölgesinde görülen mutasyonun hastalık etkeni olabileceği belirtilmiştir.

PSTPIP1 geninde G403R, R405C bölgelerinde görülen gen bozukluğunun hastalık etkeni olabileceği belirtilmiştir. PSTPIP1 geninin 405 kodon bölgesinde 1213. Nükleotitinde gözlenen Sitozin bazının Timin'e dönüşümü Avrupa toplumunda toplamda %0,2 sıklıkla gözlenmiş bir değişiklikken, bizim çalışma grubumuzda 1 bireyde bu mutasyon saptanmış ve %2'lik dilime sahip Avrupa prevalansına göre anlamlı derecede yüksek olarak yorumlanmıştır.

5HTT(SLC6A4) geninde G56A bölgesinde görülen polimorfizmin hastalık etkeni olabileceği belirtilmiştir.

ACE geninde Y244C, G354R, R570Q, R778W, R1279Q bölgelerindeki değişikliklerin hastalık etkeni olabileceği belirtilmiştir. Y244C c.731A>G ACE geninin 244 kodon bölgesinde 731. Nükleotitinde gözlenen Adenin bazının Guanin'e dönüşümü şeklindeki mutasyonun Avrupa toplumunda görülme sıklığı %3,4 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda ise 3 bireyde bu mutasyon saptanmış ve %6'lık dilim ile Avrupa prevalansına kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak yorumlanmıştır.

APO E geninde kodon 166 bölgesindeki polimorfizmin hastalık etkeni olabileceği belirtilmiştir.

IRS 1 geninde K161K, G597E ve P912L bölgelerindeki mutasyonun hastalık etkeni olabileceği belirtilmiştir.

PMP22 ve PHOX2B genlerinde herhangi bir mutasyon veya polimorfizm saptanmamıştır.

Yaptığımız araştırmayla OSAS'ın etiyolojisinde neden olabilecek genetik faktörler ortaya çıkartılmaya çalışılmış, hem hastalığın tedavisine katkıda bulunabilmemizin yolu açılmış hem de hastalığa sahip kişilerin ailesindeki diğer bireylerin de ailesel geçiş olabileceği konusunda bilinçlendirilmesi sağlanmıştır. Çocuklukta görülen uykuda solunum problemleri yetişkin dönemde OSAS olarak karşımıza çıkabileceğinden erken dönem solunum disfonksiyonlarının ve kraniofasiyal bozukluğun genetik kökenini bilmek de ileri yıllarda oluşabilecek bu sendromun önüne geçmeyi kolaylaştıracaktır.

ÖZET

Mandibular Retrognati ile Karakterize Sınıf II Maloklüzyona Sahip ve Uykuda Solunum Bozukluğu Gözlenen Pediatrik Hasta Grubunda Genetik Kökenin Araştırılması

Araştırma kapsamında, Sınıf II maloklüzyon ve mandibular retrognatiye sahip bireylerde Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun genetik kökeninde rolü olabileceği düşünülen faktörler incelenmiştir.

Tedavi olmak amacıyla Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na başvuran, Sınıf II maloklüzyona sahip, alınan anamnezde horlaması olan ve ağız solunumu yaptığı tespit edilen 48 birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Klinik muayenede; hastaların dişsel ilişkilerine bakılmış, profilleri değerlendirilmiş, fonksiyonel muayeneleri yapılmış ve detaylı anamnezleri alınmıştır. Rutin ortodontik kayıtlar (ortodontik model, dijital ortopantomograf, dijital lateral sefalometrik film, dijital posteroanterior film, dijital el-bilek filmi) ve kan örnekleri elde edilmiştir. Rutin ortodontik kayıtların yanı sıra tedavi başında Home Sleep Study (HSS) ile hastaların solunum disfonksiyonlarının derecesi belirlenmiştir. Elde edilen veriler Student-t testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bu projede TNFRSF1A, PSTPIP1, 5HTT(SLC6A4), ACE, APO E, IRS 1 genleri dizi analizi yöntemiyle incelenerek, bu genlerde hastalık etkeni olabilecek polimorfizm ve mutasyonlar saptanmıştır. PMP22 ve PHOX2B genlerinde ise herhangi bir polimorfizm veya mutasyon görülmemiştir.

Hyoid kemiğin superoinferior konumunu belirten HH1 uzunluğu, OSAS'lı bireylerde daralmış posterior havayoluna bağlı olarak hyoidin aşağıda konumlanması sebebiyle artmaktadır. Çalışma grubumuzda da HH1 uzunluğu, ortalama $15,26 \pm 5,99$ değeriyle bilinen norm değerlerin üzerinde bulunmuştur. Kraniofasial ölçümler değerlendirildiğinde HH1 değeri, aynı gen bölgesinde genetik değişiklik saptanan grupta (n=3) genetik değişiklik saptanmayan gruba (n=35) göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($P < 0,01$).

Bu araştırmayla Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun genetik kökeninde rolü olabilecek faktörler ortaya çıkarılmaya çalışılmış ve bireylerin ailesel geçiş konusunda bilinçlendirilmesi sağlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Mandibular retrognati, horlama, genetik, Sınıf II maloklüzyon, OSAS



SUMMARY

The Genetic Factors of Sleep Disordered Breathing in Children with Class II Malocclusion Characterised by Mandibular Retrognathia

The aim of this investigation was to assess the genetic factors in the adolescents with Class II malocclusion and mandibular retrognathism, would present with alterations in Obstructive Sleep Apnea Syndrome.

This research, have been conducted on 48 patients admitted to the treatment in Ankara University Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics who have Class II anomalies, snoring and mouth breathing.

Respiratory dysfunction history, lateral cephalometric, panoramic films, orthodontic study models, intraoral and external photographs, hand-wrist films, home sleep recording (HSS) test results have been taken. 48 lateral cephalometric radiographs, 48 home sleep recording test results and blood sample from each patient are the total material. Student-t test was used for statistical analyses.

As a result of our study, It was attempted that TNFRSF1A, PSTPIP1 5HTT(SLC6A4), ACE, APO E, IRS 1 genetic defects may be the reason for OSAS in children. There is no genetic defects in PMP22 and PHOX2B genes.

HH1, indicating the superoinferior length of the hyoid bone, is increasing in patients with OSAS due to the narrowed posterior airway space. HH1 length in our study, were 15.26 ± 5.99 . It was increased according to average of the known standard values. When craniofacial measurements evaluated HH1 value was significantly increased in the group that genetic alterations detected in the same gene region ($n = 3$), according to the group of whom genetic changes aren't seen ($n = 35$) ($P < 0.01$). Obstructive Sleep Apnea Syndrome can be attributed to genetic factors. It is thought that the family of these individuals could have potential OSAS disorder in the future.

Key words: Mandibular Retrognathia, Snoring, Genetic, Skeletal Class II Malocclusion, Obstructive Sleep Apnea Syndrome.

KAYNAKÇA

- ABRAHAM LJ, KROEGER KM. (1999). Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol* **66**:562-6.
- ABU ALLHAIJA ES, AL-KHATEEB SN. (2005) Uvulo-Glosso-Pharyngeal Dimensions In Different Anteroposterior Skeletal Patterns. *Angle Orthod.* Nov;**75**(6):1012-8.
- ADESANYA AO, LEE W, GREILICH NB, JOSHI GP. (2010). Perioperative management of obstructive sleep apnea. *Chest.* **138**: 1489-98.
- AKASHI S. (2000). Cephalometric Comparisons Of Craniofacial And Upper Airway Structures In Young Children With OSAS. *Ear, Nose, and Throat Journal.* **79**: 499–506.
- AKSENTIJEVICH I, GALON J, SOARES M, MANSFIELD E, HULL K, OH HH, GOLDBACH-MANSKY R, DEAN J, ATHREYA B, REGINATO AJ, HENRICKSON M, PONS-ESTEL B, O'SHEA JJ, KASTNER DL. (2001). The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* Aug; **69**(2):301-14. Epub 2001 Jul 6.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (2014). BERRY RB, BROOKS R, GAMALDO CE, HARDING SM, LLOYD RM, MARCUS CL AND VAUGHN BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0.3. www.aasmnet.org. Darien, IL (53-62)
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. (2014). *Anesthesiology.*; **120**: 268-86.
- ANDERSSON L, BRATTSTROM V. (1991). Cephalometric analysis of permanently snoring patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* Jun;**20**(3):159-62.
- ANUNTASEREE W, ROOKKAPAN K, KUASIRIKUL S, THONGSUKSAY P. (2001). Snoring, and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predictive factors. *Pediatr Pulmonol.* **32**:222-227.
- ARENS R, MCDONOUGH JM, COSTARINO AT, MAHBOUBI S, TAYAG-KIER CE, MAISLIN G, SCHWAB RJ, PACK AI. (2001).Magnetic resonance

imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 15;164(4):698-703.

ARENS R, MUZUMDAR H. (2010). Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases. *Paediatr Respir Rev.* Mar;11(1):24-30

ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Lawrence,KS: Ailen Press Inc, 1997

AVERY OT, MACLEOD CM, AND MCCARTY M (1944). "Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III". *Journal of Experimental Medicine* 79 (1): 137–158.

BARNES NM, SHARP T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 38:1083-152.

BARATIERI C, ALVES M JR, DE SOUZA MM, DE SOUZA ARAÚJO MT, MAIA LC. (2011). Does rapid maxillary expansion have long-term effects on airway dimensions and breathing? Review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 140(2):146-56.

BARCELO A, ELORZA MA, BARBE F, SANTOS C, MAYORALAS LR, AGUSTÍ A.G.N. (2001). Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J.* 17:728-732

BATTAGEL JM., L'ESTRANGE P. (1996). The Cephalometric Morphology Of Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Eur J Orthod.*18: 557-569

BATTAGEL JM, JOHAL A, L'ESTRANGE PR, CROFT CB, KOTECHEA B. (1999). Changes in airway and hyoid position in response to mandibular protrusion in subjects with obstructive sleep apnoea (OSA). *Eur J Orthod.* Aug;21(4):363-76.

BATTAGEL JM, JOHAL A, KOTECHEA B. (2000). A cephalometric comparison of subjects with snoring and obstructive sleep apnea, cephalometry in sleep disordered breathing. *Eur J Orthod.* 22: 353-365.

BAYAZIT YA, YILMAZ M, KOKTURK O, ERDAL ME, CİFTÇİ T, GOKDOGAN T, KEMALOGU Y, ILERI F. (2007). Association of GABABR1 Receptor Gene Polymorphism with Obstructive Sleep Apnea Syndrome *ORL.* 69:190–197

BAYAZIT YA, ERDAL ME, YILMAZ M, ULUKAVAK CT, SOYLEMEZ F, GOKDOĞAN T, KOKTURK O, KEMALOGU YK, KOYBASIOGLU A.

- (2006). Insulin Receptor Substrate Gene Polymorphism Is Associated With Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Men. *Laryngoscop.* **116**:1962–1965
- BAYAZIT YA, YILMAZ M, CIFTCI T, ERDAL E, KOKTURK O, GOKDOGAN T, KEMALOGLU YK, INAL E. (2006). Association of the -1438G/A polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with obstructive sleep apnea syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* **68**(3):123-8.
- BAYAZIT YA, YILMAZ M, ERDAL E, CIFTCI TU, CEYLAN A, KOKTURK O, CELENK F, KEMALOGLU YK. (2009) Role of nitric oxide synthase gene intron 4 and exon 7 polymorphisms in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngo.l* **266**:449–454
- BEDNAREK M, PLYWACZEWSKI R, JONCZAK L, ZIELINSKI J. (2005). There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration.* **72**:142-49.
- BERNHOLD M, BONDEMARK L. (1998). A magnetic appliance for treatment of snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* **113**: 144-155.
- BIÇAKÇI A, AGAR U, SOKUCU O, BABACAN H, DORUK C. (2005). Nasal Airway Changes Due To Rapid Maxillary Expansion Timing. *Angle Orthod.* **75**(1):1-6.
- BIXLER EO, VGONTZAS AN, LIN HM, TEN HAVE T, REIN J, VELA- BUENO A, KALES A. (2001). Prevalence of sleep disorders breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* **163**:608-13.
- BRADLEY TD, FLORAS JS. (2009) Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* **373**: 82–93.
- BRUNETTI L, RANA S, LOSPALLUTI ML, PIETRAFESA A, FRANCAVILLA R, FANELLI M, ARMENIO L. (2001). Prevalence of obstructive sleep apnea in a cohort of 1207 children from the south of Italy. *Chest.* **120**:1930-1935.
- BONHAM PE, CURRIER GF, ORR WC, OTHMAN J, NANDA RS. (1988). The effect of a modified functional appliance on obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* **94**: 384-392.
- BRESNITZ EA, GOLDBERG R, KOSINSKI RM. (1994). Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiol Reu.* **16**(2): 210-27.
- BROUILLETTE RT, FERNBACH SK, HUNT CE. (1982). Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr.* **100**:31-40.
- BROUILLETTE RT, HANSON D, DAVID R, KLEMKA L, SZATKOWSKI, A FERNBACH S, HUNT C. (1984). A Diagnostic Approach To Suspected Obstructive Sleep Apnea In Children. *J Pediatr.* **105**: 10–14.

- CARROLL L, MCCOLLEY S, MARCUS C, CURTIS S, LOUGHLING M. (1995). Inability Of Clinical History To Distinguish Primarysnoring From Obstructive Sleep Apne Syndrome In Children. *Chest*. **108**: 610-618.
- CARLSON JT, HEDNER JA, EJNELL H, PETERSON LE. (1994). High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. **150**:72-77.
- CASTRONOVO V, ZUCCONI M, NOSETTI L, MARAZZINI C, HENSLEY M, VEGLIA F, NESPOLI L, FERINI-STRAMBI L (2003). Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community. *J Pediatr*. **142**:377-382.
- CHAN AS, LEE RW, CISTULLI PA. (2007). Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. **132**: 693-99.
- CHAN EY, NG DK, CHAN CH, KWOK KL, CHOW PY, CHEUNG JM, LEUNG SY. (2009). Modified Epworth Sleepiness Scale in Chinese children with obstructive sleep apnea: a retrospective study. *Sleep Breath*. Mar;**13**(1):59-63.
- CHAN TO, TO KW, NGAI J, TUNG A, KO FW, HUI DS. (2009). Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Intern Med J*. Nov;**39**(11):757-62.
- CHANG S, YOUNG K. (2010). Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis And Sequelae. *Korean J Pediatr*. **53**(10): 863-871
- CHESSON AL JR, BERRY RB, PACK A. (2003). Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. **26**:907.
- CHERVIN RD, ARCHBOLD KH, DILLON JE. (2002). Inattention, Hyperactivity, And Symtoms Of Sleep Disordered Breathing. *Pediatrics*.**109**(3): 449-456.
- CHUNG SA, YUAN H, CHUNG F. (2008). A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*. **107**: 1543-63.
- CISTULLI PA, PALMISANO RG, POOLE M. (1998). Treatment Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome By Rapid Maxillary Expansion. *Sleep*. **21**: 831-835.
- CISTULLI PA, GOTSPOULOS H, MARKLUND M, LOWE AA. (2004). Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with mandibular repositioning appliances. *Sleep Med Rev*. **8**: 443-57.
- CLARK GT, ARAND D, CHUNG E, TONG D. (1993). Effect of anterior mandibular positioning on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. **147**: 624- 629.
- CODY RJ. (1997). The integrated effects of angiotensin II. *Am J Cardiol*. 79:9-11.

- COZZA P, POLIMENI A, BALLANTI F. (2004). A Modified Monoblock For The Treatment Of Obstructive Sleep Apnea In Pediatric Patients. *Eur J Orthod.* **26**: 523–530.
- DAUVILLERS Y, MARET S, TAFTI M (2005). Genetics of normal and pathological sleep in humans. *Sleep Medicine Reviews* **9**: 91- 100
- DAS HK, MCPHERSON J, BRUNS GA, KARATHANASIS SK, BRESLOW JL. (1985). Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J Biol Chem.* **260**:6240–7.
- DEEGAN PC, MCNICHOLAS WT. (1995). Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* **8**: 1161-78.
- DEMENT W. (2005). History of Sleep Physiology and Medicine In: Kryger MH , Roth T , Dement WC (Eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia : W.B. Saunders Company. 1-12.
- DEMATTEIS M, PÉPIN JL, JEANMART M, DESCHAUX C, LABARRE-VILA A, LÉVY P. (2001). Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Lancet.* Jan 27;**357**(9252):267-72
- DEUSTCH PA, SIMONS MS, WALACE JM. (2006). Cost-effectiveness of split-night polysomnography and home studies in the evaluation of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Sleep Med.* **2**:145-53.
- DIOUF S, NGOM PI, FADIGA MS, DIOP-BA K, BADIANE A, SONKO O, DIAGNE F. (2015). Relationship between the obstructive character of the tonsils and the sagittal cephalometric measurements. *Odontostomatol Trop.* Mar;**38**(149):23-33.
- DÜZKALE N. (2012). Hematolojik malignitelerde mitokondriyal polimorfizmlerin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Erzurum.
- EL-AD B, LAVIE P. (2005). Effect of sleep apnea on cognition and mood. *Int Rev Psychiatry.* **17**:277-82.
- EL BAYADI S, MILLMAN RP, TISHLER PV, ROSENBERG C, SALISKI W, BOUCHER MA, REDLINE S. (1990). A family study of sleep apnea: anatomic and physiologic interactions. *Chest.* **98**:554-59
- ENDO S, MATAKI S, KUROSAKI N. (2003). Cephalometric evaluation craniofacial and upper airway structures in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *J Med Dent Sci.* **50**: 109-120.
- EPSTEIN LJ, KRISTO D, STROLLO PJ JR, FRIEDMAN N, MALHOTRA A, PATIL SP, RAMAR K, ROGERS R, SCHWAB RJ, WEAVER EM, WEINSTEIN MD (2009). Clinical guideline for the evaluation, management

and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* **5**:263-76.

ERMAN MK, STEWART D, EINHORN D, GORDON N, CASAL E. (2007). Validation Of The Apnealink For The Screening Of Sleep Apnea: A Novel And Simple Single-Channel Recording Device. *J Clin Sleep Med.* Jun **15**;3(4):387-92.

ERİŞEN L. (2002). Oral kavite farenks ve tükürük bezleri; Horlama ve tıkalı uyku apnesi sendromu. Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Ders Notları.

ERSU R, KARAKOC F, BERKEM M, DAGLI E, ARMAN A, SAVE D, KARADAG B. (2004). Prevalence of Snoring and Symptoms of Sleep-Disordered Breathing in Primary School Children in Istanbul. *Chest.* **126**:19-24.

ERDOS E, SKIDGEL RA. (1987). The angiotensin I-converting enzyme. *Lab Invest.* **56**:345-348.

FANFULLA F, PATRUNA V, BRUSCHI C, RAMPULLA C. (1997). Obstructive sleep apnea syndrome: is the "half-night polysomnography" an adequate method for evaluating sleep profile and respiratory events? *Eur Respir J.* **10**:1725-9.

FELIPPE N, SILVEIRA A, VINANA G, KUSTANO B, SMITH B, EVANS C. (2008). Relationship between rapid maxillary expansion and nasal cavity size and airway resistance: short- and long-term effects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* Sep;134(3):370-82.

FIDAN F, UNLU M, SEZER M, KARA Z. (2005). Prevalence Of Habitual Snoring And Sleep-Disordered Breathing In Primary School Children In Afyonkarahisar. *Tuberk Toraks.* **53**(4):379-85.

FLEETHAM J, AYAS N, BRADLEY D, FERGUSON K, FITZPATRICK M, GEORGE C, HANLY P, HILL F, KIMOFF J, KRYGER M, MORRISON D, SERIES F, TSAI W. (2006). Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J.* **13**:387-92.

FLEETHAM J, AYAS N, BRADLEY D, FITZPATRICK M, OLIVER TK, MORRISON D, RYAN F, SERIES F, SKOMRO R, TSAI W (2011). Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can Respir J.* **18**:25-47.

FRANSSON U, KUROL J. (2008). Rapid Maxillary Expansion Effects On Nocturnal Enuresis In Children. *Angle Orthod.* **78**: 201-208.

FRANK Y, KRAVATH RE, POLLAK CP, WEITZMAN ED. (1983). Obstructive sleep apnea and its therapy: clinical and polysomnographic manifestations. *Pediatrics.* **71**:737-742

- GAULTIER C, GUILLEMINAULT C. (2001). Genetics, control of breathing, and sleepdisordered breathing: a review. *Sleep Med.* **2**:281-295.
- GİRAY BÖ. (2009). Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* **18**(2): 47-53.
- GIBBONS GH. (1997). Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol.* **79**:3-8.
- GISLASON T, BENEDIKTSDOTTIR B. (1995). Snoring, apneic episodes and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: an epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest.* **107**:963-966.
- GLAS J, SEIDERER J, PASCIUTO G, TILLACK C, DIEGELMANN J, PFENNIG S, KONRAD A, SCHMECHEL S, WETZKE M, TOROK HP, STALLHOFER J, JURGENS M, GRIGA T, KLEIN W, EPPLEN JT, SCHIEMANN U, MUSSACK T, LOHSE P, GOKE B, OCHSENKUHN T, FOLWACZNY M, MULLER-MYHSOK B, BRAND S. (2009). "rs224136 on chromosome 10q21.1 and variants in PHOX2B, NCF4, and FAM92B are not major genetic risk factors for susceptibility to Crohn's disease in the German population.". *Am. J. Gastroenterol.* **104**(3): 665-72.
- GRISIUS R, MOORE DJ. (1996). Miscellaneous Prostheses, Obstructive Sleep Apnea. In: Beumer J, Curtis Tm, Marunick Mt. Maxillofacial Rehabilitation: Prosthodontic And Surgical Considerations. 2nd ed., St. Louis, ABD, 515.
- GUILLEMINAULT C, KOROBIKIN R, WNKLE R. (1981). A review of 50 children with oobstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* **159**:275-287.
- GUILLEMINAULT C, RILEY R, POWELL N. (1984). Obstructive sleep apnea and abnormal cephalometric measurements. Implications for treatment. *Chest.* Nov;**86**(5):793-4.
- GUILLEMINAULT C, PARTINEN M, PRAUD JP, QUERA-SALVA MA, POWELL N, RILEY R. (1989). Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr.* **114**: 997-999.
- GUILLEMINAULT C, PARTINEN M, HOLLMAN K, POWELL NB, STOOHS R. (1995). Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* **107**:1545-1551.
- GUILLEMINAULT C, KIM Y, STOOHS R. (1995). Upper airway resistance syndrome. *Oral Maxillofac Surc Clin North Am.* **7**: 243-256
- GUILLEMINAULT C, PARTINEN M, HOLLMAN K, POWELL N AND STOOHS R. (1995). Familial Aggregates in Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Chest.* **107**:1545-51
- GUILLEMINAULT C, PELAYO R, LEGER D, CLERK A, BOCIAN RC. (1996). Recognition of sleepdisordered breathing in children. *Pediatrics.* **98**:871-882.

- GUILLEMINAULT C, LEE JH, CHAN A.(2005). Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* **159**:775-785
- GUGGER M. (1997). Comparison of ResMed AutoSet (version 3.03) with polysomnography in the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J. Mar*; **10**(3):587-91.
- GOLDSTEIN SJ, WU RHK, THORPY MJ, SHPRINTZEN J, MARION RE, SAENGER P. (1987). Reversibility of deficient sleep entrained growth hormone secretion in a boy with acondroplasia and obstructive sleep apnea. *Acta Endocrinol.* **116**:95-101.
- GOZAL D, SERPERO LD, KHEİRANDİSH-GOZAL L, SANS CAPDEVİLA O, KHALYFA A, TAUMAN R. (2010). Sleep measures and morning plasma TNF-a levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep.* **33**:319-25.
- GÖRÜR A. (2006). TİP I AORT DİSEKSİYONU VE ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ CONVERTİNG ENZİM (ACE) GEN POLİMORFİZMİ (I/D) Uzmanlık Tezi Dr. D. Alper Görür İstanbul –
- GRIFFITHS JFA, MILLER JH, SUZUKI DT, LEWONTIN RC, GELBART WM. (2000) Chapter 1 (Genetics and the Organism): Introduction. New York.
- GRISIUS R, MOORE DJ, BEUMER J, CURTIS TM, MARUNICK MT. (1996). Miscellaneous prostheses, obstructive sleep apnea. In Maxillofacial rehabilitation: prosthodontic and surgical considerations. 2nd ed., St. Louis, ABD, 515.
- HAJEER AH, HUTCHINSON IV. (2001). Influence of TNF-alpha gene polymorphisms on TNFalpha production and diseases. *Hum Immunol.* **62**:1191–1199.
- HAYER H, BRAATHEN GJ, BUSK L, HOLLA L, SVENDSEN M, HILMARSEN HT, STRAND L, SKJELBRED CF, RUSSELL MB. (2014). Genetic diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease in a population by next-generation sequencing. *Biomed Res Int.* 2014:210401.
- HELLENIC SOCIETY OF SLEEP DISORDERS. (2009). Consensus statement on diagnosis and treatment of sleep-breathing disorders. *Pneumon.* **22**(Suppl 1):53-74
- HERSHEY AD, CHASE M (1952). "Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage". *The Journal of General Physiology.* **36**: 39–56. doi:[1]
- HERSHEY HG, STEWARD BL, WARREN DW. (1976) Changes In Nasal Airway Resistance Associated With Rapid Maxillary Expansion. *Am J Orthod.* **69**(3):274-284.

- HOEKEMA A. (2006). Efficacy and comorbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and preliminary results of a randomized trial. *Sleep Breath.* **10**: 102-3.
- HOBSON J. (1989). *Sleep*. New York, Scientific American Library
- HUNG J, WHITFORD EG, PARSONS RW, HILLMAN DR (1990). Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet.* **336**:261–264.
- ICSI Health Care Guideline. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. Erişim adresi: www.icsi.org (6.Ed.), 2008.
- İNÖNÜ KÖSEOĞLU H, KANBAY A, KÖKTÜRK O. (2014). Önemli bir beraberlik: interstisyel akciğer hastalıkları ve uyku ilişkili solunum bozuklukları. *Tuberk Toraks.* **62**(3):231-235 DERLEME REVIEW
- IVANHOE JR, CIBIRKA RM, LEFEBVRE CA, PARR GR. (1999). Dental considerations in upper airway sleep disorders: a review of the literature. *J Prosthet Dent.* **82**: 685-698.
- JAMIESON A, GUILLEMINAULT C, PARTIREN M, QUERA-SOLVA MA. (1986). Obstructive Sleep Apnea Patients Have Craniomandibular Abnormalities. *Sleep.* **9**:469-477
- JELEV A, SOOD S, LIU H, NOLAN P, HORNER RL. (2001). Microdialysis perfusion of 5-HT into hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. *J Physiol.* **532**:467-81.
- JOHAL A, BATTAGEL JM. (1999). An investigation into the changes in airway dimension and the efficacy of mandibular advancement appliances in subjects with obstructive sleep apnea. *Br J Orthodont.* **26**: 205-210.
- JOHAL A, BATTAGEL JM. (2001). Current principles in the management of obstructive sleep apnea with mandibular advancement appliances. *Br Dent.* **190**: 532-536.
- JOHNSTON C, GLEADHILL I, CINNAMOND M, GABBEY J, BURDEN D. (2002). Mandibular Advancement Appliances And Obstructive Sleep Apnoea: A Randomized Clinical Trial. *Eur J Orthod. Jun.* **24**(3):251–262.
- JOSHIA N, HAMDAN AM, FAKHOURIC WD. (2014). Skeletal Malocclusion: A Developmental Disorder With a Life-Long Morbidity. *J Clin Med Res.* **6**(6):399-408
- JUDSON, HORACE (1979). *The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 51–169. ISBN 0-87969-477-7.

- KARADAĞ M. (2005-2006). Tasarım: Dr.Rıza Eröksüz İçerik&Düzenleme: Prof.Dr.Mehmet Karadağ 2005-2006 Copyright: UykuBozuklugu.com Erişim adresi: <http://uykubozuklugu.uludag.edu.tr/dersnot003.htm>
- KAWASHIMA S, NIIKUNI N, CHIA-HUNG L, TAKAHASI Y, KOHNO M, NAKAJIMA I, AKASAKA M, SAKATA H, AKASHI S. (2000). Cephalometric Comparisons Of Craniofacial And Upper Airway Structures In Young Children With OSAS. *Ear, Nose, and Throat Journal*. **79**: 499–506.
- KAYSUYA T, HORIUCHI M, KOIKE G, DZAU VJ. (1995). Cloning and characterization of human angiotensin II type 2 receptor gene and its polymorphism. *Circulation*. 92 Suppl:I-282.
- KHEIRANDISH L, ROW BW, LI RC, BRITTIAN KR, GOZAL D. (2005). Apolipoprotein E-deficient mice exhibit increased vulnerability to intermittent hypoxia-induced spatial learning deficits. *Sleep*. **28**:1412–7.
- KIM HY, DHONG HJ, LEE JK, CHUNG SK, JUNG SC. (2011). Sleep quality and effects of position on sleep apnea in East Asian children. *Auris Nasus Larynx*. Apr;**38**(2):228-32.
- KONNO A, HOSCHINO T, TOGAWA K. (1980). Influence of upper airway obstruction by enlarged tonsils and adenoids upon recurrent infection of the lower airway in childhood. *Laryngoscope*. **90**:1709-1716.
- KOSKENVUO M, KAPRIO J, TELAKIVI T, PARTINEN M, HEIKKILA K, SARNA S. (1987) Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *BMJ*. **294**:16–19.
- KÖKTÜRK O, ULUKAVAK ÇİFTÇİ T. (2002). Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **50**(1): 119-24.
- KÖKTÜRK O, ULUKAVAK ÇİFTÇİ T. (2002). Obstrüktif uyku apne sendromu. Ağziçi araç tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **50**(2): 307-16.
- KÖKTÜRK O. (2005). Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. CPAP/BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **50**(2):317-34.
- KÖKTÜRK O, KEMALOĞLU Y. (2002). Obstrüktif uyku apne sendromu. Cerrahi Tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **50**(3): 451-76.
- KÖKTÜRK O. (1998). Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **46**(2): 187-92.
- KÖKTÜRK O. (1998). Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **46**(2): 193-201.
- KÖKTÜRK O. (1998). Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks*; **46**: 193-201. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998; **46**(3): 288-300

- KÖKTÜRK O. (1999). Uykunun izlenmesi (1). Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **47**(3) : 372-80
- KÖKTÜRK O. (1999) Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **47**(4) : 499-511
- KÖKTÜRK O. (2008). Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu. Epidemiyoloji ve klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. **1**:40-5.
- KÖKTÜRK O, KANBAY A, İNÖNÜ H. (2010). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) tanısında polisomnografi ve evde uyku testinin karşılaştırılması. Uyku Bozuklukları Kongresi, Sözel Sunum.
- KROEGER KM, CARVILLE KS, ABRAHAM LJ. (1997). The -308 tumor necrosis factoralpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol*. **34**:391-9.
- KRIEGER J. (1990). Mechanisms of daytime pulmonary hypertension and altered renal function in obstructive sleep apnea. In Guilleminault C, Partinen M, eds. Obstructive sleep apnea syndrome. New York, Raven Press, pp 71-79.
- KRUEGER JM. (2008). The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des*. **14**:3408-16.
- KURU M, GÖZÜKARA SE. (2001). Genetik. Ankara: Palme Yayıncılık.
- KURTULMUŞ H, ÇÖTERT S, TUNCER AV (2005). Obstrüktif Uyku Apnesinin Tanısında Lateral Sefalometrik Yaklaşım ve Mandibular İlerletici Splint ile Tedavisi Lateral Cephalometric Approach in Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea and Treatment with Mandibular Advancement Splint Derleme. *EÜ Dişhek Fak Derg*. **26**: 1-5
- KURTULMUŞ H, ÇÖTERT S, TUNCER AV. (2007). Obstrüktif Uyku Apnesinin Tanısında Lateral Sefalometrik Yaklaşım ve Mandibular İlerletici Splint ile Tedavisi Lateral Cephalometric Approach in Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea and Treatment with Mandibular Advancement Splint. *EÜ Dişhek Fak Derg*. **28**: 113-122
- LAMONT J, BALDWIN DR, HAY KD, VEALE AG. (1998). Effect Of Two Types Of Mandibular Advancement Splints On Snoring And Obstructive Sleep Apnoea. *Eur J Orthod*. Jun;**20**(3):293-297.
- LAN H, BIN W, WEI-YA L, JING X, DA-LONG Z, GUO-FENG L, LI-HONG Z & HONG-MING P. (2015) Genetically-reduced serum ACE activity might be a causal risk factor for obstructive sleep apnea syndrome: A meta-analysis received: 22 May 2015 accepted: 06 August 2015 Published: 21 October 2015

- LAXMI NV, TALLA H, MEESALA D, SOUJANYA S, NAOMI N, POOSA M. (2015). Importance of cephalographs in diagnosis of patients with sleep apnea. *Contemp Clin Dent. Sep*;6(Suppl 1):S221-S226.
- LAVEZZI AM, CASALE V, ONEDA R, GIOVENTÙ S, MATTURRI L, FARRONATO G. (2013). Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children with Class III malocclusion: involvement of the PHOX2B gene. *Sleep Breath. 17*:1275–1280
- L'ESTRANGE FR, BATTAGEL JM, HARKNESS B, SPRATLEY MH, NOLAN PJ, JORGENSEN GI. (1996). A method of studying adaptive changes of the oropharynx to variation in mandibular position in patients with obstructive sleep apnea. *J Oral Rehabil. 23*:699-711.
- LEWIN DS, ROSEN RC, ENGLAND SJ, DAHL RE. (2002). Preliminary Evidence Of Behavioral And Cognitive Sequelae Of Obstructive Sleep Apnea In Children. *Sleep Med. 3*:5-13.
- LI KK, KUSHIDA C, ADORNADO B. (1999). Obstructive sleep apnea syndrome in the Asian population. *Sleep. 22*:S104-S105.
- LIU Y, ZENG X, FU M, HUANG X, LOWE A A. (2000). Effects of a mandibular repositioner on obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthop. 118*: 248-256.
- LIU Y, LOWE AA, FLEETHAM JA, PARK YC. (2001). Cephalometric and physiologic predictors of the efficacy of an adjustable oral appliance for treating obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop. 120*: 639-647.
- LIU SY, HUON LK, LO MT, CHANG YC, CAPASSO R, CHEN YJ, SHIH TT, WANG PC. (2015) Nov 30. Static Craniofacial Measurements and Dynamic Airway Collapse Patterns Associated with Severe Obstructive Sleep Apnea: A Sleep MRI Study. *Clin Otolaryngol.*
- LIISTRO G, ROMBAUX P, BELGE C, DURY M, AUBERT G, RODENSTEIN DO. (2003). High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J. 21*: 248-52.
- LU LR, PEAT JK, SULLIVAN CE. (2003). Snoring in preschool children: prevalence and association with nocturnal cough and asthma. *Chest. 124*:587-593.
- LOWE AA. AND FLEETHAM JA. (1991)."Two- and Three-Dimensional Analysis of Tongue, Airway and Soft Palate Size", In: Atlas of the Difficult Airway, ML Norton and AC Brown (Eds.), Year Book Medical Pub. Inc. 74-82.
- LOWE AA, FLEETHAM JA, ADACHI S, RYAN CF. (1995). Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofac Orthop. 107*: 589-595.

- LOWE AA, OZBEK M, MIYAMOTO K, PAE EK, FLEETHAM JA. (1997). Cephalometric and demographic characteristics of obstructive sleep apnea: An evaluation with partial least square analysis. *Angle Orthod.* 67(2):143-154
- LOWE AA. (2006). Orthodontists And Oral Sleep-Disordered Breathing. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 129(2) :194-195.
- LOWE AA. Dental appliances for the treatment of snoring and/or obstructive sleep apnea. In: Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and practise of sleep medicine. 2nd Ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 722-735.
- LOUGHLIN GM, AND H EIGEN, (1993). Respiratory Disease in Children: Diagnosis and Management. Baltimore: Williams and Wilkins.
- LYONS MF, CAMERON DA, BANHAM SW. (2001). Snoring, sleep apnea and the role of dental appliances. *Dent Update.* 28: 254-256.
- MANON-ESPAILLAT R, GOTHE B, ADAMS N, NEWMAN C, RUFF R. (1988) Familial "sleep apnea plus" syndrome: report of a family. *Neurology.* 38:190-93
- MARCHETTI P, LUPI R, FEDERICI M, MARSELLI L, MASINI M, BOGGI U. (2002). Insulin secretory function is impaired in isolated human islets carrying the Gly (972)3Arg IRS-1 polymorphism. *Diabetes.* 51:1419–1424.
- MARCUS C, CURTIS S, KOERNER CB. (1996). Evaluation Of Pulmonary Function And Polysomnography In Obese Children And Adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 21:176 –183.
- MARCUS C. (2000). Sleep-Disordered Breathing In Children. *Current Opinion in Pediatrics.* 12:208–212.
- MARCUS CL, BROOKS LJ, DRAPER KA, GOZAL D, HALBOWER AC, JONES J, SCHECHTER MS, WARD SD, SHELDON SH, SHIFFMAN RN, LEHMANN C, SPRUYT K. (2012). Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *American Academy of Pediatrics.* Sep;130(3):e714-55
- MALTAIS F, CARRIER G, CORMIER Y, SÉRIÈS F. (1991). Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax.* Jun;46(6):419-23.
- MALLORY JR, FISER DH, JACKSON R. (1989). Sleep-Associated Breathing Disorders In Morbidly Obese Children And Adolescents. *J Pediatr.* 115:892–897.
- MATHUR R, DOUGLAS NJ. (1995). Family studies in patients with the sleep apneahypopnea syndrome. *Ann Intern Med.* 122:174-178.

- MCNAMARA SG, GRUNSTEIN RR, SULLIVAN CE. (1993). Obstructive sleep apnoea. *Thorax*. **48**: 754-64
- MENDES-LANA A, PENA GG, FREITAS SN, NIMA AA, NICOLATO RLC, NASCIMENTO RETO NM, MACHADO COELHO GLL, FREITAS RN. (2007). Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Braz J Med Biol Res. (Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas/Sociedade Brasileira de Biofisica)*; **40**:49-56 et al.
- MESSNER AH. (1999). Evaluation Of Obstructive Sleep Apnea By Polysomnography Prior To Pediatric Adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. **125**:353-6.
- MEYER JB, KNUDSON RC. (1989). The sleep apnea syndrome. Part I: diagnosis. *J Prosthet Dent*. **62**: 675-679.
- MILLMAN RP, CARLISLE CC, MCGARVEY ST. (1995). Body Fat Distribution And Sleep Apnea Severity In Women. *Chest*. **107**:362-366
- MONINI S, MALAGOLA C, VILLA MP, TRIPODI C, TARENTINI S, MALAGNINO I, MARRONE V, LAZZARINO AI, BARBARA M. (2009). Rapid maxillary expansion for the treatment of nasal obstruction in children younger than 12 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. **135**(1):22-7
- MUZUMDAR H, ARENS R. (2013). Physiological Effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Childhood. *Respir Physiol Neurobiol*. September 15; **188**(3): 370-382.
- NEDWIN GE, NAYLOR SL, SAKAGUCHI AY, SMITH D, JARRETT-NEDWIN J, PENNICA D, GOEDDEL DV, GRAY PW. (1985). "Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization". *Nucleic Acids Res*. **13**(17): 6361-73.
- NG TP, SEOW A, TAN WC. (1998). Prevalence of snoring and sleep breathing-related disorders in Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Eur Respir J*. **12**:198-203.
- NIXON GM, BROUILLETTE RT. (2005). Sleep 8: Paediatric Obstructive Sleep Apnoea *Thorax*. **60**:511-516.
- OGUS C, KET S, BILGEN T, KESER I, CILLI A, GOCMEN AY, TOSUN O, GUMUSLU S. (2010). Insertion/Deletion Polymorphism and Serum Activity of the Angiotensin-Converting Enzyme in Turkish Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *T. Biochemical Genetics*. June, **48**(5-6): 516-523
- OKUR HK. (2012). Polisomnografi tanımı ve endikasyonları. Polysomnography diagnosis and indications. Derleme, Review. *Turk Aile Hek Derg*. **16**(1):11-14

- ONO T, OTSUKA R, KURODA T, HONDA E, SASAKI T. (2000). Effects of head and body position on two- and three-dimensional configurations of the upper airway. *J Dent Res.* **79**: 1879-1884.
- OTSUKA R, ALMEIDA FR, LOWE AA, RYAN F. (2006). A Comparison Of Responders And Nonresponders To Oral Appliance Therapy For The Treatment Of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* **129**(2):222–9.
- OVCHINSKY A, LOTWIN I, GOLDSTEIN NA. (2002). The familial aggregation Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **128**:815-818
- OWENS J. (2001). THE PRACTICE OF PEDIATRIC SLEEP MEDICINE: RESULTS OF A COMMINTY SURVEY. *Pediatrics.* **108**: e51.
- OWEN GO, CANTER RJ, ROBINSON A. (1996). Snoring, apnoea and ENT symptoms in the aediatric community. *Clin Otolaryngol.* **21**:130-134.
- OZBEK M, MEMİKOGLU U, GOGEN H, LOWE AA, BASPINAR E. (1998). Oropharyngeal airway dimensions and functional-orthopedic treatment in skeletal Class II cases. *Angle Orthod.* Aug;68(4):327-36
- ÖZKEPİR ÖN. (2013) Sendromik Olmayan Hipodonti Olgularında Gen Polimorfizmlerinin Ve Kraniofasiyal Özelliklerin Değerlendirilmesi Özlem Nasibe Özkepir Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Doktora Tezi.
- PACK AL. (1994). Obstructive sleep apnea. *Advances in Internal Medicine.* **39**:517
- PAE EK, LOWE AA, FLEETHAM JA. (1997). A role of pharyngeal length in obstructive sleep apnea patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* **111**: 12-17.
- PARTINEN M, GUILLEMINAULT C, QUERA-SALVA MA, JAMIESON A. (1988). Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms, the role of anatomic airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep. *Chest.* **93**: 1199-1205.
- PARTINEN M, JAMIESON A, GUILLEMINAULT C. (1988). Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest.* Dec;94(6):1200-4.
- PATEL NP, AHMED M, ROSEN I. (2007). Split-night polysomnography. *Chest.* **131**:1664-71
- PELLEGRINO R, MAZZOTTI DR, GUINDALINI C, SANTOS-SILVA R, BITTENCOURT LRA, TUFİK S. (2011). Apolipoprotein E polymorphisms and sleep quality in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP. *Brazil Clinica Chimica Acta.* **412**: 2223–2227

- PHILLIPS BA, ANSTEAD MI, GOTTLIEB DI. (1998). Monitoring sleep and breathing: Methodology. *Clin Chest Med.* **19**(1): 203-12
- PIATTO VB, CARVALHO TBO, MARCHI NSA, MOLINA FD, MANIGLIA JV. (2011). Polymorphisms in the 5-HTR2A gene related to obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* **77**(3):348-55.
- PILLAR G, LAVIE P. (1995). Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* **151**:688-691.
- PIRELLI P, SAPONARA M, GUILLEMINAULT C. (2004). Rapid Maxillary Expansion In Children With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep.* **27**: 761–766.
- PRINSELL JR. (2002). Cover story maxillomandibular advancement surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *J Am Dent Assoc.* **133**: 1489-1497.
- PUNJABI NM, POLOTSKY VY. (2005). Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol.* **99**:1998–2007.
- RANDERATH WJ, VERBRAECKEN J, ANDREAS S, BETTEGA G, BOUDEWYNS A, HAMANS E, JALBERT F, PAOLI JR, SANNER B, SMITH I, STUCK BA, LACASSAGNE L, MARKLUND M, MAURER JT, PEPIN JL, VALIPOUR A, VERSE T, FIETZE I. (2011). Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* **37**:1000-28.
- RASCHE K, ORTH M. (2009). Sleep and breathing in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Physiol Pharmacol.* **5**:13-4.
- REDLINE S, TISHLER PV, HANS MG, TOSTESON TD, STROHL KP, SPRY K. (1997). Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* **155**:186-192.
- REDLINE S, TISHLER PV, TOSTESON TD, WILLIAMSON J, KUMP K, BROWNER I, FERRETTE V, KREJCI P. (1995). The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* **151**:682-687.
- REDLINE S, STROHL KP. (1998). Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med.* **19**(1): 1-19
- REDLINE S, TOSTESON T, TISHLER PV, CARSKADON MA, MILLMAN RP. (1992). Studies in the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms of sleep related breathing disorders. *Am Rev Respir Dis.* **145**:40-444
- REDLINE S, TISHLER PV. (1994). Familial influences on sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, eds. Sleep and breathing. 2nd eds. New York: Marcel Dekker. 363-77

- REDLINE S, TISHLER PV, TOSTESON TD, WILLIAMSON J, KUMP K, BROWNER I, FERRETTE V, KREJCI P. (1995). The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. **151**:682-687.
- REDLINE S, TISHLER PV, HANS MG, TOSTESON TD, STROHL KP, SPRY K. (1997). Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. **155**:186-192.
- RIGAT B, HUBERT C, CORVOL P, SOUBRIER F. (1992). PCR dedection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acid Res*. **20**(6):1433.
- ROJEWSKI TE, SCHULLER DE, CLARKE RW, SCHMIDT HS, POTTS RE. (1982). Synchronous video-recording of the pharyngeal airway and polysomnogram in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. **92**:246-50
- ROSEN C, LARKIN E, KIRCHNER H, EMANCIPATOR JL, BIVINS SF, SUROVEC SA, MARTIN RJ, REDLINE S. (2003). Prevalence and risk factors for sleepdisordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr*. **142**:383-389.
- RYAN CF, LOWE AA, LI D, FLEETHAM JA. (1991). Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis*. Oct;**144**(4):939-44.
- RYAN CF, LOWE AA, LI D, FLEETHAM JA. (1991). Three-dimensional upper airway computed tomography in obstructive sleep apnea. A prospective study in patients treated by uvulopalatopharyngoplasty. *Am Rev Respir Dis*. Aug;**144**(2):428-32.
- RYAN CF, LOVE LL, PEA D, FLEETHAM JA, LOWE AA. (1999). Mandibular Advancement Oral Appliance Therapy For Obstructive Sleep Apnoea: Effect On Awake Calibre Of The Velopharynx. *Thorax*. ;**54**: 972–977.
- SAKAKIBARA H, TONG M, MATSUSHITA K, HIRATA M, KONISHI Y, SUETSUGU S. (1999). Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. **13**: 403-10.
- SAIKI RK, SCHARF S, FALOONA F, MULLIS KB, HORN GT, ERLICH HA, ARNHEIM N (1985). "Enzymatic Amplification of β -Globin Genomic Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia". *Science*. **230** (4732): 1350–1354. PMID 2999980.
- SAKAI K, TAKADA T, NAKAYAMA H, KUBOTA Y, NAKAMATA M, SATOH M, SUZUKI E, AKAZAWA K, GEJYO F. (2005). Serotonin-2A and 2C

receptor gene polymorphisms in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med.* **44**:928-33.

SANGER F, NICKLEN S, AND COULSON AR (1977). "DNA sequencing with chain-terminating inhibitors". *Nature* 74 (12): 5463–5467.

SCHÜTZ-FRANSSON, KUROL J. (2008) Rapid maxillary expansion effects on nocturnal enuresis in children: a follow-up study. *Angle Orthod.* Mar;**78**(2):201-8

Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). 73: Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults; A national clinical guideline. Edinburgh: S16N, 2003.

SEGAL RA, KEPLER GM, KIMBELL JS. (2008). Effects of differences in nasal anatomy on airflow distribution: a comparison of four individuals at rest. *Ann Biomed Eng.* Nov;**36**(11):1870-82.

SFORZA E, GAUDREAU H, PETIT D, MONTPLAISIR J. (2000) Homeostatic sleep regulation in patients with idiopathic hypersomnia. *Clin Neurophysiol.* Feb;**111**(2):277-82.

SHIN C, JOO S, KIM J, KIM T. (2003). Prevalence and correlates of habitual snoring in high school students. *Chest.* **124**:1709-1715.

SILVESTRI JM, WEESE-MAYER DE, BASS MT. (1993). Polysomnography In Obese Children With A History Of Sleep-Associated Breathing Disorders. *Pediatr Pulmonol.* **16**: 124 –12.

SILVA VG, PINHEIRO LAM, SILVEIRA PL, DUARTE ASM, FARIA AC, CARVALHO EGB, ZANCANELLA E, CRESPO AN. (2014). Correlation between cephalometric data and severity of sleep apnea. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Print version ISSN 1808-8694

SKYBA P, UKROPEC J, POBEHA P, UKROPCOVA B, JOPPA P, KURDIOVA T, STROFFEKOVA K, BRUSIK M, KLIMES I, TKAC I, GASPERIKOVA D, TKACOVA R. (2010). Metabolic phenotype and adipose tissue inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.* 173498. Epub 2010 Dec 21.

SOLOW B, SKOV S, OVESEN J, NORUP PW, WILDSCHIODTZ G. (1996). Airway Dimensions And Head Posture In Obstructive Sleep Apnoea. *Eur J Orthod.* Dec;**18**(6):571–579.

SOGUT A, ALTIN R, UZUN L, UGUR MB, TOMAC N, ACUN C, KART L, CAN G. (2005). Prevalence Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome And Associated Symptoms In 3--11-Year-Old Turkish Children. *Pediatr Pulmonol.* Mar. **39**(3):251–6.

- SOGUT A, YILMAZ O, DINC G, YUKSEL H. (2009). Prevalence Of Habitual Snoring And Symptoms Of Sleep-Disordered Breathing In Adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Dec;73(12): 1769–73.
- STRAMBI L, FANTINI M, CASTRONOVO C. (2004). Epidemiology Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Minerva Med.* **95**: 187–202.
- STROHL KP, SAUNDERS NA, FELDMAN NT, HALLETT M. (1978). Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med.* **299**:969-73
- SUSARLA SM, ABRAMSON ZR, DODSON TB, KABAN LB (2010). Cephalometric measurement of upper airway length correlates with the presence and severity of obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg.* **68**(11):2846-55.
- SUSARLA SM, ABRAMSON Z, DODSON TB, KABAN LB. (2011) Class II Division II malocclusion does not influence upper airway length. *J Oral Maxillofac Surg.* May;**69**(5):1271.
- TAN YK, L'ESTRANGE PR, LUO, YM., SMITH C, GRANT HR, SIMONDS AK, SPIRO SG, BATTAGEL JM. (2002). Mandibular Advancement Splints And Continuous Positive Airway Pressure In Patients With Obstructive Sleep Apnoea: A Randomized Cross-Over Trial. *Eur J Orthod.* Jun;**24**(3):239–249.
- TAYLOR WS, DAVID AB, XINYU B, JENS CE, DANIEL CG, JASON MB, CHRISTINE MS, POLLY JF, AND ANNA H. (2014). The FBAR protein PSTPIP1 controls extracellular matrix degradation and filopodia formation in macrophages. *Blood.* Apr 24; **123**(17): 2703–2714.
- TAFTI M. (2009). Genetic aspects of normal and disturbed sleep. *Sleep Med.* Sep;**10** Suppl 1:S17-21.
- TASKER C, CROSBY JH, STADLING JR. (2002). Persistence of upper airway narrowing during sleep, 12 years after adenotonsillectomy. *Arch Dis Child.* **86**: 34-37.
- TECULESCU DB, CAILLIER I, PERRIN P, REBSTOCK E, RAUCH A. (1992). Snoring in French preschool children. *Pediatr Pulmonol.* **13**:239-244.
- TUNA SH. (2009). Obstruktif Uyku Apne Sendromu. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* **43**(1-2): 13-17
- THAKRE TP, MAMTANI MR, KULKARNI H. (2009). Lack of association of the APOE epsilon 4 allele with the risk of obstructive sleep apnea: meta-analysis and meta-regression. *Sleep.***32**:1507–11.
- THOMPSON & THOMPSON (2005) Tıbbi Genetik James Thompson, Margaret Thompson Robert L.NUSSBAUM-Roderick R.McINNES-Huntington F. WillardWILLARD 6. Baskı Güneş Kitabevi 6. Bölüm sf 79,80 ve 87

- THOMPSON & THOMPSON (2005) Tibbi Genetik James Thompson, Margaret Thompson Robert L.NUSSBAUM-Roderick R.McINNES-Huntington F. WillardWILLARD 6. Baskı Güneş Kitabevi 13. Bölüm 255-259 Syf 212
- TIMMS DJ. (1984). The Reduction Of Nasal Airway Resistance By Rapid Maxillary Expansion And Its Effects On Respiratory Disease. *J Larygol Otol.* **98**: 357–62.
- TOUITOU I, RITTORE C, PHILIBERT L YAGUE, J, SHINAR Y AND AKSENTIJEVICH I. (2009). An international external quality assessment for molecular diagnosis of hereditary recurrent fevers: a 3-year scheme demonstrates the need for improvement. *Eur J Hum Genet.* Jul;**17**(7):890-6.
- TRANG H, LESKE V, GAULTIER C. (2002). Use of nasal cannula for detecting sleep apneas and hypopneas in infants and children. *Am J Respir Crit Care Med.* **166**:464-468.
- TSAIA HH, HOB CY, LEEC PY, TAND CT. (2007). Cephalometric Analysis of Nonobese Snorers Either with or Without Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *The Angle Orthodontist.* Vol 7, No:6
- TUFIK S, SANTOS-SILVA R, TADDEI JA, BITTENCOURT LR. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* **11**:441–6.
- TÜRK TORAKS DERNEĞİ OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU Erişim adresi: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2811201293357-3335.pdf>
- TÜRK TORAKS DERNEĞİ OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU OSAS'IN FARKLI TİPLERİNDE TANI KRİTERLERİ VE TEDAVİ ALGORİTMASI
- URSCHITZ MS, GUENTHER A, EITNER S. URSCHITZ-DUPRAT PM, SCHLAUD M, İPSİROĞLU OS, POETS CF.(2004). Risk factors and natural history of habitual snoring. *Chest.* **126**:790-800.
- VASU TS, GREWAL R, DOGHARAMJI K. (2012). Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med.* **8**: 199-207.
- VILLA M, BERNKOPF E, PAGANI J, BROIA V, MONTESANO M, RONCHETTI R. (2002). Randomized Controlled Study of an Oral Jaw-Positioning Appliance for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children with Malocclusion. *Am J Respir Crit Care Med.* **165**: 123–127.
- VILLA M, MALAGOLA C, PAGANI J, MONTESANO M, RIZOLLI A, GUILLEMINAULT C, RONCHETTI R. (2007). Rapid Maxillary Expansion İn Children With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: 12 Month Follow-Up. *Sleep Medicine.* **8**: 128–134.

- VERMA A, RADTKE RA, VANLANDINGHAM KE, KING JH, HUSAIN AM. (2001). Slow wave sleep rebound and REM rebound following the first night of treatment with CPAP for sleep apnea: correlation with subjective improvement in sleep quality. *Sleep Med.* **2**:215–23.
- WATSON JD, CRICK FHC (1953). "Molecular structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid" (PDF). *Nature.* **171**(4356): 737–738.
- WATSON JD, CRICK FHC (1953). "Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid" (PDF). *Nature.* **171**(4361): 964–967.
- WEILING F (1991). "Historical study: Johann Gregor Mendel 1822–1884". *American Journal of Medical Genetics.* **40**(1): 1–25; discussion 26. PMID 1887835
- WEISSBLUTH M, DAVIS AT, PONCHER J, REIFF J. (1983). Signs of airway obstruction during sleep and behavior, developmental and academic problems. *J Dev Behav Pediatr.* **4**:119-121.
- WITTIG RM, ZORICK FJ, ROEHRS TA, SICKLESTEEL JM, ROTH T. (1988). Familial childhood sleep apnea. *Henry Ford Hosp J.* **36**:11-5
- WILSON AG, DI GIOVINE FS, BLAKEMORE AIF, DUFF GW. (1992). Single base change in the human tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Human Mol Genet.* **1**:353-8.
- WING YK, HUI HS, PAK WM. (2003). A Controlled Study Of Sleep Related Disordered Breathing In Obese Children. *Arch Dis Child.* **88**: 1043–1047.
- WEI L, ALHENC-GELAS F, SOUBRIER F, MICHAUD A, CORVOL P, CLAUSER E. (1991). Expression and characterization of recombinant human angiotensin I-converting enzyme. Evidence for a C-terminal transmembrane anchor and for a proteolytic processing of the secreted recombinant and plasma enzymes. *J Biol Chem.* **266**:5540–5546.
- WON C, GUILLEMINAULT C. (2015). Gender differences in sleep disordered breathing: implications for therapy. *Expert Rev Respir Med.* Apr; **9**(2):221-31.
- XIAO Y, HUANG X, QIU C. ZHONGHUA JIE. (1998). Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in Chinese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* Aug; **21**(8):489-91.
- YAKUT Y, KARKUCAK M, URSAVAS A, GULTEN T, BURGAZLIOGLU B, GORUKMEZ O, KARADAG M. (2010). Lack of association of ACE gene I/D polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome in Turkish patients. *Genetics and Molecular Research.* **9**(2): 734-738

- YAMAOKA M, FURUSAWA K, UEMATSU T, OKAFIJU N, KAYAMOTO D, KURIHARA S. (2003). Relationship of the hyoid bone and posterior surface of the tongue in prognathism and micrognathia. *J Oral Rehabil.* **30**: 914-920.
- YILMAZ Ö, DİNÇ G, SÖĞÜT A, AKTULUN F, ARSLAN B, KOCACAN M, ÖZDEL B, ÖZEN S, YASLI G, YÜKSEL H. (2010). Türkiye'nin Ege Bölgesinde Alışkanlık Haline Gelmiş Horlama Sıklığı Ve İlişkili Risk Etkenleri - Özgün Araştırma. *Türk Ped Arşivi.* **45**: 280-5.
- YILMAZ M, BAYAZIT YA, CİFTCI T, ERDAL E, URHAN M, KOKTURK O, GOKDOGAN T, KEMALOĞLU Y, INAL E. (2005). Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope.* **115**:832-6.
- YAMAOKA M, FURUSAWA K, UEMATSU T, OKAFIJU N, KAYAMOTO D, KURIHARA S. (2003). Relationship of the hyoid bone and posterior surface of the tongue in prognathism and micrognathia. *J Oral Rehabil.* **30**: 914-920.
- YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* **328**:1230-1235.
- YOSHIDA K. (1998). Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *J Prosthet Dent.* **79**: 537-544.
- YUE W, LIU H, ZHANG J, ZHANG X, WANG X, LIU T, LIU P, HAO W. (2008). Association study of serotonin transporter gene polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome in Chinese Han population. *Sleep.* Nov;**31**(11):1535-41
- ZAİMOĞLU GÜLTEPE E. (2011). Mandibuler Retrognati İle Karakterize Sınıf II Malokluzyona Sahip Bireylerde Fonksiyonel Ortopedik Tedavinin Farengial Havayolu Ve Uyku Solunumu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi Elif Zaimoğlu Gültepe Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı Doktora Tezi.
- ZEELI T, PADALON-BRAUCH G, ELLENBOGEN E, GAT A, SARIGO, SPRECHER E. (2015). Pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis in a patient with a novel mutation in the PSTPIP1 gene. *Clin Exp Dermatol.* Jun;**40**(4):367-72.
- ZUCCONI M, FERINI-STRAMBI L, PALAZZI S, ORENA C, ZONTA S, SMIRNE S. (1992). Habitual snoring with and without obstructive sleep apnoea: the importance of cephalometric variables. *Thorax.* Mar; **47**(3):157-61.

ZUCCONI M. (1999). Carniofacial Modifications in Children With Habituel Snoring And OSAS; A Case Control Study. *Eur Respiratory Journal*. **13**: 411–417.

Erişim adresi: http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik#cite_note-5

Erişim adresi: http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik#cite_note-5

Erişim adresi: (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Genetik>).

Erişim adresli: <http://tr.wikipedia.org/wiki/Serotonin>

Erişim adresi: http://tr.wikipedia.org/wiki/Apolipoprotein_E

Erişim adresi: http://en.wikipedia.org/wiki/Tumor_necrosis_factor_alpha#Gene

Erişim adresi: http://en.wikipedia.org/wiki/Angiotensin_converting_enzyme#Genetics_and_C_and_N_domains_function

Erişim adresi: (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Bradikinin#Etkileri>)

Erişim adresi: http://en.wikipedia.org/wiki/PHOX2B#cite_note-entrez-1

"Entrez Gene: PMP22 peripheral myelin protein 22".

Erişim adresi: http://en.wikipedia.org/wiki/Peripheral_myelin_protein_22

Erişim adresi: <http://www.ebiyoloji.org/biyoloji/makaleler/418-dna-dizi-analizi-nasil-yapilir?showall=1&limitstart=>

EKLER

EK-1



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı



SAYI : B.30.2.ANK.0.21.63.00/824-02/9-8/ 152
KONU : Araştırma Hk.

13/12/2011

Sayın
Prof. Dr. Ufuk Toygar MEMİKOĞLU

Fakültemiz Araştırma Etik Kurulunun 12.12.2011 tarihli toplantısında alınan 26/2 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim

Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK
Dekan

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU KARARLARI

Karar Tarihi : 12.12.2011
Toplantı Sayısı : 26

2- Prof. Dr. Ufuk Toygar MEMİKOĞLU başkanlığında yürütülecek olan, "Mandibular retrognati ile karakterize sınıf II maloklüzyona sahip ve uyku solunum bozukluğu gözlenen pediatrik hasta grubunda, genetik kökenin araştırılması" konulu araştırmanın etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Tamer YILMAZ
Başkan

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı
06500 Beşevler / Ankara / Türkiye
Telefon: (0312) 296 55 55 Faks: (0312) 212 39 54
E-Posta:dekanlik@dentistry.ankara.edu.tr Web: http://www.dentistry.ankara.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

EK-2**T.C**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Ortodonti Anabilim Dalı Aydınlatılmış Onam Formu

Burada attığım imza ile genetik testlerimin yapılması, materyalimin saklanması ve gereği halinde kimlik bilgilerim saklı kalmak koşulu ile elde edilen verilerin ve fotoğrafların Ankara Üniversitesi Ortodonti Anabilim Dalı ve/veya İNTERGEN Genetik Merkezi tarafından organize edilen veya desteklenen bilimsel çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum ve bu onayı verirken aşağıdaki bilgileri okuduğumu, anladığımı ve kabul ettiğimi de tasdik ediyorum.

Ad :

Soyad :

Baba adı :

Tarih :

İmza :

Adres :

Telefon :

Cep telefonu :

Eposta:

"Önemli not:

- 1- Zihinsel özürlü kişiler, bilinci kapalı olanlar ve reşit olmayan çocuklar için bu belge velisi veya vasisi tarafından doldurulacaktır.
- 2- Mandibular Retrognati ile Karakterize Sınıf II Maloklüzyona Sahip ve Uykuda Solunum Bozukluğu Gözlenen Pediatrik Hasta Grubunda, yürütülecek olan bu çalışma ile,
 - Türk insanlarında bulunan hangi gen ve gen bölgelerinin bu probleme sebep olduğu belirlenecektir.
 - Türk toplumu için doğuştan uykuda solunum bozukluğuna dair bir gen haritası oluşturulacaktır.
 - Diğer çocuklarınızda uykuda solunum bozukluğuna rastlama hakkında -arzu ettiğiniz takdirde- bilgilendirileceksiniz.
- 3- DNA analizi veya örnek saklanması amacı, nadir bir hastalık ya da bir genetik hastalık ile ilgili bilimsel çalışmalardır. Burada yapılacak olan çalışmaların sonuçları hakkında bilgilendirileceksiniz.
- 4- İsteddiğiniz takdirde sonraki bir dönemde de çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu prosedürleri durdurmayı, örneği geri almayı ya da örneğin yok edilmesini istiyorsanız örnekler İntergen'de muhafaza edileceği için 0 312 428 26 93 no.lu faksa imzalı bir metin göndermeniz yada İntergen'e iadeli taahhütlü posta yolu ile imzalı mektup göndermeniz yeterlidir (İran cad. 13/25 Kavaklıdere/Ankara). Bu uygulamanız herhangi bir cezayı gerektirmeyecektir. Ancak iptali istediğinizde bilimsel çalışma tamamlandı ise bu isteminiz gerçekleştirilemeyecektir. Sorularınız için İntergen'e telefon (0 312 428 48 14) veya e-posta ile (info@intergen.com.tr) ulaşabilirsiniz.
- 5- Klinik durumunuzda herhangi bir değişiklik olması, adres ve telefon numarası değişikliği olması halinde bilgi vermenizi rica ederiz.
- 6- Sizin sonucu öğrenmek istemeniz halinde testler sonuçlandığında size rapor ile test sonuçları iletilecektir. Ancak herhangi bir gecikmeden veya örneğin kullanılmamış olmasından dolayı herhangi bir sorumluluk kabul edilmeyecektir.
- 7- A.Ü. Ortodonti ABD ve İntergen'deki araştırmacılar sonuçların gizliliğini sağlayacaktır ve sonuçlar bilimsel çalışmalar dışında herhangi bir amaçla kullanmayacaktır. Kimlik bilgilerinizde gizlidir ve diğer merkezlerdeki araştırmacılara iletilmeyecektir.
- 8- İntergen, tanısıl amaçlı olarak yapılmayan, sadece bilimsel çalışma için elde edilen testlerin güvenilirliğinden sorumlu değildir.
- 9- Bu anlaşma konusundaki uyuşmazlıklarda TC mahkemeleri yetkilidir."

EK-3

KONSÜLTASYON İSTEK FORMU

1. Hasta Bilgileri Adı-Soyadı: Yaş: Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek	2. İstekte Bulunan Hekim Bilgileri Adı-soyadı: DT. NAZLI KARACA Klinik: ORTODONTİ ANABİLİM DALI Telefon: (0312)2130960 İmza:
3. Konsültasyon İsteği Konsültasyon İstenen Klinik: KBB Tanı: AĞIZ SOLUNUMU, HORLAMA İstek tarihi:..../..../..... İstek nedeni Hastamızda Class II Division 1 iskeletsel anomali mevcuttur. Mevcut anomali tarafımızdan değerlendirildiğine ailevi geçmiş bulunmamış, çevresel faktörlere bağlanmıştır. Bildiğiniz gibi ağız solunumu bu faktörlerin en önemlisidir. Alınan anamnezde hastamızda arada horlama, ağız açık uyuma ve salya artışı tespit edilmiştir. Ağız solunumuna neden olabilecek faktörlerin (adenoid, tonsil v.s.)sınıflandırılması ile beraber tarafınızdan değerlendirilmesini rica ederim.	
4. Konsültan Hekim Notu	
5. Konsültan Hekim Bilgileri Adı-Soyadı: Klinik. İmza:	

EK-4

ANKARA ÜNİVERSİTESİ DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI
PEDIATRİK SOLUNUM DİSFONKSİYONU ANAMNEZ FORMU

Bugünün tarihi :

A: GENEL BİLGİLER

Adı :

Soyadı :

E / K :

Doğum Tarihi :

Boy / Kilo :

Anne Adı :

Baba Adı :

Ev adresi / Ev telefonu :

Cep telefonu :

Pediatric Uzmanı Adı, Soyadı varsa telefon numarası :

KBB Uzmanı Adı, Soyadı varsa telefon numarası :

B : UYKU VE GÜNDÜZ DAVRANIŞI ANAMNEZİ

Uyurken çocuğunuzda aşağıdaki olayları gözlüyor musunuz?

EVET

HAYIR BAZEN

1. Yüksek sesle horlama

.....

2. Gürültülü nefes alıp verme

.....

3. Soluksuz kalma ya da nefes alıp verirken

.....

zorlanma, tıkanma, boğulma gibi normal dışı sesler

4. Uykuda solunumunun bazen birkaç saniye

 boyunca durması (çocuklarda seyrek olabilir)
5. Ağız açık uyuma, ağızdan nefes alıp verme/yastıkta salya

 6. Sık uyanma, uyanınca bazen bağırma

 ve şaşkınlık hali (seyrek olabilir)
7. Gece terlemeleri (çocuklarda seyrek olabilir)

 8. Yatak ıslatması (çocuklarda seyrek olabilir)

Gündüzleri uyanırken çocuğunuzda aşağıdaki olayları gözlüyor musunuz?

(ya da okulda öğretmeni tarafından gözlenmiş mi?)

EVET

HAYIR BAZEN

1. Gündüz uyku hali

 2. Aşırı hareketlilik, sinirlilik, huysuzluk

 3. Yaptığı işe kendini verememe,

 okulda uyumsuzluk ya da diğer sorunlar
4. Derslerde geri kalma ve arkadaşlarına yetişememe kaygısı

 5. Uyanırken hırıltılı soluk alıp verme

 6. Gündüzleri açık ağız ve ağızdan solunum

C. GENEL MUAYENE

EVET

HAYIR

1. Genel gelişim geriliği

 2. Aşırı zayıflık / obezite

 3. Nazal / nazofarengeal obstruksiyona bağlı

ağız solunumu, hırıltılı solunum

4. Alışkanlığa bağlı ağız solunumu
.....
5. Genelde ağız açık posturu
..... + ++ +++
6. Tonsiller
.....
7. Makroglossi
.....
8. Hatalı dil posturu
.....
9. Çene eklemi bulguları
.....

Diğer :

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : NAZLI
 Soyadı : KARACA
 Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 10.05.1987
 Uyruğu : TC
 Yabancı Diller : İngilizce
 Medeni Durumu : Bekar
 İletişim Adresi : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti
 Anabilim Dalı 06500 Beşevler /Ankara,
 Elektronik posta : nkaraca@gmail.com

II. Eğitim

2010- 2015 Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim
 Dalı–Ankara
2005-2010 Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi- Ankara
2001-2005 Gazi Anadolu Lisesi- Ankara
1998-2001 Ankara İlköğretim Okulu –Ankara
1993-1998 Sofuoğlu İlköğretim Okulu- Ankara

III- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- 1-Türk Ortodonti Derneği
- 2-Ankara Üniversiteli Ortodontistler Derneği?
- 3- Dünya Ortodontistler Federasyonu (World Federation of Orthodontists – WFO)
- 4-Amerikan Ortodontistler Birliği (American Assosiation of Orthodontist -AAO)

IV. Bilimsel Etkinlikler

Yayınlar ve Tebliğler

Poster Sunumları

- Erhan F. Özdiler, Tuba Kayasu, Aslı Şenol, Nazlı Karaca, Volkan Güney. Cleidocranial Dysplasia: A Case Report. Poster Sunumu. 16th Congress of the BASS 28 April - 01 May 2011, Bucharest, Romania.
- Nazlı Karaca, Elif Zaimoğlu Gültepe, Murat Özbek, Oğuz Köktürk, Ufuk Toygar Memikoğlu "Mandibuler Retrognati ile Karakterize Sınıf II Malokluzyona Sahip Bireylerde Fonksiyonel Ortopedik Tedavinin Uyku Solunumu Uzerine Etkilerinin *Uzun Dönemde* Incelenmesi - Investigation Of The Long Term Effect Of Functional Orthopaedic Treatment On Sleep Breathing In Subjects With Class II Malocclusion Charecterised By Mandibular Retrognathie" 14.Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi. 25-29 Ekim 2014, Ankara, Türkiye.
- Nazlı Karaca, Hakan Karasu, Ufuk Toygar Memikoğlu 'İskeletsel Klas III Olguda Kombine Ortodontik Cerrahi Tedavi -Combined Orthodontic-Surgical Treatment In Skeletal Class III Case' 15.Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu. 1-3 Kasım 2015, Eskişehir, Türkiye.

Yayınlar

- Sınıf II Maloklüzyonda Frontal Sinus Ve Maksiller Büyüme Tahmini: Sefalometrik Çalışma. Gökalp H, Şenol A, Karaca N. (Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 42(3) 159-164, 2015
- Dört Premolar Çekimli Sınıf II Maloklüzyon Tedavisinin Üçüncü Molar Erüpsiyonuna Etkisi. Akçam ÖU, Karaca N, Şenol A, Gökalp H. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 42 (2) 75-82, 2015.
- Pediatrik Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (POSAS) ve Mandibular Retrognati Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi. Karaca N, Zaimoğlu E,

Toygar Memikoğlu U. Türkiye Klinikleri Dergisi. Klinik Bilimler. Özel Sayı.
Kabul tarihi: 16.03.2016.

IV. Projeler

1. Mandibular Retrognati ile Karakterize Sınıf II Maloklüzyona Sahip ve Uykuda Solunum Bozukluğu Gözlenen Pediatrik Hasta Grubunda, Genetik Kökenin Araştırılması, BAP(Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri), 2012

V. Aldığı burslar

1. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) burs programı

Kongre ve Sempozyum Katılımları:

- 87th Congress of the European Orthodontic Society, 19-23 June 2011, İstanbul, Turkey.
- 12. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, 17-20 Ekim 2011, İzmir, Türkiye.
- Uyku Derneği (UYKUDER) 3. Uyku Bozuklukları Kongresi - Nevşehir. 27 - 30 Nisan 2012. Dedeman-Nevşehir
- 113th Annual Session, American Association of Orthodontics, May 03-07,2013, Philadelphia, ABD.
- 13. Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu, 03-05 Kasım, 2013, İstanbul, Türkiye.
- X. Bölgesel Bilimsel Toplantısı, Sınıf III Maloklüzyonun Tedavisinde Konvansiyonel ve Yeni Yöntemler, Nazan Küçükkeleş, Mayıs 2014, KKTC.
- Türk-Alman 2014 Bilim Yılı Bilimsel Etkinliği, 29 Mayıs-03 Haziran 2014, Ankara, Türkiye.
- Türk Ortodonti Derneği Bilimsel Toplantısı kapsamında Prof. Dr. Mustafa Ülgen semineri, Haziran 2014, Ankara, Türkiye.
- 14.Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Kongresi. 25-29 Ekim 2014, Ankara, Türkiye.

- 15.Uluslararası Türk Ortodonti Derneği Sempozyumu. 1-3 Kasım 2015, Eskişehir, Türkiye.

Kurs Katılımları

- 'Everything You Should Know About the Herbst Appliance', Hans Pancherz 28 Ekim 2010, Ankara, Türkiye
- Self Ligating, Paolo Manzo, September 09, 2011, Ankara, Türkiye.
- İskelet Ankrajda Son Yenilikler-Mini Vidalar, Björn Ludwig. 17 Ekim 2011, İzmir, Türkiye.
- Lingual Straight-Wire Teknik, Guiseppe Scuzzo. 20 Ekim 2011, İzmir, Türkiye.
- eClinger Certification Course. 2 Aralık 2011, İstanbul, Türkiye.
- Obstruktif Sleep Apnea Sendromuna Farklı Bakış, 10 Mayıs 2011, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye
- Gömülü Dişlerde Ortodontik Tedavi Uygulaması. Prof.Dr. Adrian Becker, Prof.Dr. Stella Chaushu, 5 Kasım, 2013, İstanbul, Türkiye.
- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Merkezinde Home Sleep Study (HSS) kayıt okuma kursu, Prof. Dr. Oğuz Köktürk (Eylül 2013-Ekim 2013), Ankara, Türkiye.
- Klinik Uygulamalar İçin İndirekt Bonding Tekniği: Pratik Uygulama Prof.Dr. Ömür Polat Özsoy 25 Ekim 2014, Ankara.
- İnterdisipliner Ortodonti. Dr. Alan Bagden. 25 Ekim 2014, Ankara
- Diagnosis, Treatment Planning and Treatment Mechanic. Dr. Richard P. McLaughlin. 12-13 May 2014, İstanbul, Turkey.
- Prof. Dr. Mustafa Ülgen Konferansı. Türk Ortodonti Derneği Bilimsel Etkinlikleri. Haziran 1, 2014. Ankara, Türkiye.
- Comprehensive course on understanding the Damon System Dr. Andrey Tikhonov 20-21.10.2015, Ankara, Turkey
- Impression in Bioprogressive Therapy by Dr Nelson J. Oppermann 15th and 16th October 2015, Ankara, Turkey