



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ UYKU ÜNİTESİNE
BAŞVURAN HASTALARDA SENDROM Z SIKLIĞI VE
SONUÇLARI**

Dr. Abdulvahap GÖKTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR - 2019



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ UYKU ÜNİTESİNE
BAŞVURAN HASTALARDA SENDROM Z SIKLIĞI VE
SONUÇLARI**

**Dr. Abdulvahap GÖKTÜRK
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Süreyya YILMAZ**

DİYARBAKIR - 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet COŞKUNSEL, Prof. Dr. M. Recep IŞIK, Prof. Dr. Ayşe Füsün TOPÇU, Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT, Doç. Dr. Süreyya YILMAZ, Doç. Dr. Hadice Selimoğlu ŞEN, Doç. Dr. Cengizhan SEZGİ, Doç. Dr. Mahşuk TAYLAN ve Öğretim Üyesi Dr. Melike DEMİR’e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vaktini ayıran değerli hocalarım başta Doç. Dr. Süreyya YILMAZ olmak üzere Doç. Dr. Hadice Selimoğlu ŞEN’e, çalışmamın istatistik kısmını üstlenen abim Dr. Suut GÖKTÜRK’e,

Veri toplama aşamasında desteklerinden dolayı başta Göğüs Hastalıkları A.B.D asistan arkadaşlarıma, uyku ünitesi hemşirelerimize ve solunumsal yoğun bakım ünitesi hemşirelerimize,

Her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, yetişmemde büyük emekleri olan çok değerli aileme ve eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdolvahap GÖKTÜRK

DİYARBAKIR - 2019

ÖZET

Amaç: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Ünitesine başvuran hastalarda Sendrom Z sıklığının araştırılması, bu hastalarda Metabolik Sendrom ve Uyku apnesi prevalansının hesaplanması, uyku apnesi ile santral obezite, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu-DM, yüksek kan trigliserit seviyesi ve düşük HDL-C arasındaki ilişkinin gösterilmesi.

Materyal-Metot: Prospektif olarak yürütülmüş olan çalışmamıza 31.10.2018 ile 13.02.2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Ünitesine yatan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve 15 yaşından büyük bütün hastalarımız dahil edilmiştir. Polisomnografi testine tabi olacak hastalarımızdan işlem günü ve işlem öncesi uygun detaylı anamnez alınmıştır. Hastalardan 5 dakika arayla iki defa istirahat tansiyon değerleri mm-Hg cinsinden ölçüldü, her iki ölçümün sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin aritmetik ortalaması baz alındı. İşlem günü hastaların üzerlerinde ince bir elbise olacak şekilde kilogram cinsinden ağırlıkları ölçüldü. Hastaların bel ve boyun çevreleri santimetre cinsinden ölçüldü. Test sonrası aç karna poliklinik müracaatı önerilen hastalardan aç karna serum glukoz ve lipit paneli değerleri ölçüldü. Metabolik Sendrom kriterleri olarak Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; **NCEP-ATP III**) kriterleri baz alınmıştır. Polisomnografi test sonuçlarına göre hastalar Apne-Hipopne İndeksi (AHI) <5/h(basit horlama), 5-15/h(hafif uyku apnesi), 16-30/h(orta uyku apnesi) ve >30/h(ağır uyku apnesi) olarak gruplandırılmıştır. İstatistik verilerinin hesaplanmasında SPSS 22 programı kullanıldı. İstatistik anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplamda 94 erkek ve 48 kadın hasta üzerinde yürütülmüş olan çalışmamızda yaş, ağırlık, BMI ve bel çevreleri oranları artmış uyku apnesi oranları ile ilişkili bulunmuştur. Tüm hastalar baz alındığında 79 tanesi Sendrom Z kriterlerini karşılayıp tüm hastalar arasında Sendrom Z sıklığı %55,6 olarak bulunmuştur. Sendrom Z prevalansı OSAS hastalarında %59,8, Metabolik Sendromlu hastalarda ise %96,3 olarak değerlendirilmiştir. Metabolik Sendrom hastaların 82'sinde (%57,7), OSAS ise hastaların 132'sinde (%93) pozitif bulunmuştur. Santral obezite 100 hastada, hipertansiyon 74 hastada, bozulmuş açlık glukozu-DM 45 hastada, yüksek

kan trigliserit seviyesi 82 hastada ve düşük HDL-C seviyesi 83 hastada mevcut bulunmuştur. Tüm hastalar arasında 10 hasta basit horlama, 21 hastada hafif OSAS, 32 hasta orta OSAS ve 79 hasta ise ağır OSAS olarak değerlendirilmiştir. Uyku apneli hastalarda santral obezite, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz metabolizması-DM riskinde artış olduğu gösterilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özellikle diyastolik tansiyon değerinin OSAS'lı hastalarda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Uyku apnesi ile yüksek trigliserit, düşük HDL-C seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Metabolik parametreler AHİ derecesi ile ilişkili görülmemiştir. Çalışmamızda GAUH ile uyku apnesi ve Metabolik Sendrom parametreleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda da görüldüğü üzere OSAS'lı hastalarda artan hipertansiyon, obezite ve DM oranlarının olması, Metabolik Sendromlu hastalarda çok yüksek oranlarda OSAS görülmesi (%96,3) OSAS ile Metabolik Sendrom ilişkisini güçlendirmektedir. Her iki durumda da ciddi oranlarda artan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski olması nedeniyle OSAS ile Metabolik Sendrom ilişkisinin bilinmesi önem kazanmaktadır. Metabolik Sendrom kriterleri dahilinde olan lipit panelinin OSAS ve AHİ ile ilişkili bulunmamış olmasının nedeni olarak OSAS negatif hasta sayısının önemli derecede az olması gösterilebilir. Daha büyük hasta grupları ile yürütülecek yeni çalışmalar ile bu ilişki daha net bir şekilde gösterilebilir.

ABSTRACT

Aim: To determine the prevalence of Metabolic Syndrome, Sleep apnea and Syndrome Z in patients presenting to the sleep clinic of Dicle University school of Medicine. In addition to that, the relationship between sleep apnea and central obesity, hypertension, impaired fasting glucose-DM, high blood triglyceride level and low HDL-C was planned to investigate in this study.

Material and Method: This was a prospective study. All Patients who were admitted into sleep clinic of our hospital between 10.31.2018 to 02.13.2019 and accepted to participate were included in the study. A detailed history was taken from our patients who would be subject to polysomnography test on the day of the procedure. The resting blood pressures were measured two times in mm-Hg with 5-minute intervals from the patients, and the arithmetic mean of these systolic and diastolic blood pressures were taken as basis. On the day of the procedure, the weight of the patients was measured in kilograms on a thin dress. The waist circumference and the neck circumference of the patients were measured in centimeters. Fasting serum glucose, and lipid panel were measured from all patients after the procedure. The criterias of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) were used for diagnosis of Metabolic syndrome. According to the results of polysomnography test, Patients were grouped into four different categories as per Apnea-Hypopnea Index (AHI) which were simple snoring ($AHI < 5/h$), Mild Sleep Apnea ($AHI; 5-15/h$), Moderate Sleep Apnea ($AHI: 15-30/h$) and Severe Sleep Apnea ($AHI > 30/h$) respectively. SPSS 22 program was used to calculate the statistical data. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: 142 (94 Male) patients were included into the study. Age, weight, BMI and waist circumference were associated with an increase in risk of OSAS. 79/142 patients met the syndrome Z criterias and the frequency of the syndrome Z was found to be 55.6% among all patients. The rate of Syndrome Z was 59.8% in OSAS patients and 96.3% in patients with Metabolic Syndrome. The prevalence of Metabolic syndrome and OSAS were 57.7% ($n=82$) and 93% ($n=132$) respectively. Central obesity was present in 100 patients while hypertension in 74 patients, impaired

fasting glucose-DM in 45 patients, high blood triglyceride levels in 82 patients and low HDL-C levels in 83 patients. Of all patients, 10 patients had simple snoring, 21 had Mild sleep apnea, 32 had Moderate sleep apnea and 79 had Severe sleep apnea. Central obesity, hypertension and impaired glucose metabolism-DM risk were increased in patients with sleep apnea and this differences were statistically significant ($p < 0.05$). In regards of hypertension, especially diastolic blood pressures were higher in patients with OSAS. No significant relationship was found between sleep apnea and high triglyceride levels or low HDL-C levels ($p > 0.05$). Metabolic parameters also were not found to be associated with AHI in the study. Finally, There was no significant relationship between GAUH and sleep apnea or Metabolic Syndrome parameters.

Conclusion : It has been shown that there is increased hypertension, obesity and DM rates in patients with OSAS in this study. Given very high rates of OSAS in patients with Metabolic Syndrome (96.3%) reinforce the relationship between OSAS and Metabolic Syndrome. It is important to know the relationship between OSAS and metabolic syndrome because of the increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in both situation. The lipid panel within the criterias on metabolic syndrome was not found to be associated with OSAS and AHI which was probably due to significant low number of OSAS negative patients in our study. New studies with larger patient numbers may show more clearly this relationship in the future

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Fizyopatoloji	3
2.1.3.1. Anatomik Faktörler	4
2.1.3.2. Mekanik Faktörler	6
2.1.3.3. Nöromusküler Fonksiyon	7
2.1.3.4. Solunum Kontrol İnstabilityesi	8
2.1.3.5. Genetik Faktörler	10
2.1.4. Risk Faktörleri	10
2.1.5. Klinik Bulgular	11
2.1.6. Uyku Evrelerinin Skorlanması	14
2.1.7. Obstrüktif Uyku Apnesi Tanısı	14
2.1.7.1. Polisomnografi Endikasyonları	15
2.1.7.2. Polisomnografide Solunumsal Olayların Skorlanması	17
2.1.8. Farklı Obstrüktif Uyku Apnesi Tipleri ve Tanımları	20
2.1.9. Polisomnografi Dışı Tanı Yöntemleri, Anketler	21
2.1.10. Obstrüktif Uyku Apnesi Tedavi Algoritması	23
2.1.11. Obstrüktif Uyku Apnesi Komplikasyonları ve Sonuçları	26
2.2. Metabolik Sendrom	31
2.2.1. Metabolik Sendrom Tanım	31

2.2.2. Epidemiyoloji	31
2.2.3. Tanı Kriterleri	32
2.2.4. Tedavi Yaklaşımları	34
2.3. Sendrom Z	35
2.3.1. Sendrom Z Tanım	35
2.3.2. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Obezite	36
2.3.3. Obstrüktif Uyku Apnesi ve İnsülin Direnci	38
2.3.4. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Hipertansiyon	40
2.3.5. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Dislipidemi	41
3. MATERYAL VE METOD	42
4. BULGULAR	44
4.1. Temel İstatistik Veriler ve Sendrom Z Sıklığı	44
4.2. Demografik Verilerin Obstrüktif Uyku Apnesi ve Apne-Hipopne İndeksi ile İlişkisi	46
4.3. Metabolik Parametrelerin Obstrüktif Uyku Apnesi ve Apne-Hipopne İndeksi İle İlişkisi	51
4.4. Hastaların Uyku Verileri Ortalamaları.....	58
4.5. Gündüz Aşırı Uykululuk Halinin Metabolik Parametreler ve Polisomnografik Veriler Üzerindeki Etkisi	59
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	61
6. KAYNAKÇA	68

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfalar
Tablo 1: Uykuda görülen solunum bozuklukları	2
Tablo 2: Horlama oluşturabilen çeşitli fizyopatolojik durumlar	12
Tablo 3: OSAS tanı kriterleri	15
Tablo 4: OSAS evrelemesi	17
Tablo 5: Dünya sağlık örgütü metabolik sendrom tanı kriterleri.....	32
Tablo 6: NCEP ATP-III metabolik sendrom tanı kriterleri.....	32
Tablo 7: Uluslararası diyabet federasyonu metabolik sendrom tanı kriterleri.....	33
Tablo 8: Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği metabolik sendrom tanı kriterleri.....	34
Tablo 9: Uyku apne sendromunda insülin direnci gelişiminde olası mekanizmalar.....	39
Tablo 10: Hastaların OSAS ağırlık dereceleri sayısal verileri ve yüzdeleri.....	44
Tablo 11: Hastaların başlıca demografik özelliklerinin farklı gruplardaki ortalamaları.....	46
Tablo 12: Yaş ve ağırlık faktörlerinin AHİ ilişkisi.....	46
Tablo 13: OSAS farklı grupları arasında yaş faktörünün karşılaştırılması.....	47
Tablo 14: BMİ, bel çevresi ve boyun çevresinin AHİ ile ilişkisi.....	47
Tablo 15: BMİ, bel çevresi faktörlerinin OSAS grupları arasında karşılaştırılması.....	48
Tablo 16: Farklı OSAS gruplarında bulunan erkek hastaların bel ve boyun çevreleri ortalamları.....	48
Tablo 17: Farklı OSAS gruplarında bulunan kadın hastaların bel ve boyun çevreleri ortalamları.....	49
Tablo 18: OSAS'ı olan ve OSAS'ı olmayan hastaların demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	49
Tablo 19: Cinsiyet-OSAS ilişkisi.....	50
Tablo 20: SBP ve DBP değerlerinin AHİ ile ilişkisi.....	51
Tablo 21: OSAS'ı olan ve OSAS'ı olmayan hastaların SBP ve DBP ortalamlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 22: Açlık kan şekeri-AHİ ilişkisi.....	52

Tablo 23: OSAS'ı olan ve OSAS'ı olmayan hastaların açlık kan şekeri ortalamalarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 24: Serum lipit paneli- OSAS ilişkisi.....	53
Tablo 25: Metabolik Sendrom parametreleri-AHI ilişkisi.....	54
Tablo 26: Santral obezite- OSAS ilişkisi.....	54
Tablo 27: Hipertansiyon-OSAS ilişkisi.....	55
Tablo 28: Bozulmuş açlık glukozu-DM/OSAS ilişkisi.....	55
Tablo 29: Hipertrigliseridemi/OSAS ilişkisi.....	56
Tablo 30: Düşük HDL-C/OSAS ilişkisi.....	56
Tablo 31: Metabolik Sendrom-OSAS ilişkisi.....	57
Tablo 32: OSAS var/yok hasta gruplarının polisomnografi verileri ortalamaları ve istatistiksel değerleri.....	58
Tablo 33: Gündüz aşırı uykululuk durumu olan ve olmayan hasta sayıları ve yüzdeleri.....	59
Tablo 34: GAUH olan hastalar ve olmayan hastalar arasında metabolik verilerin sayısal ortalamalarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 35: Metabolik Parametreler- GAUH ilişkisi.....	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfalar
Şekil 1: OSAS'ta görülen maksillofasiyal ve yumuşak doku değişiklikleri	6
Şekil 2: Örnek Polisomnografi	16
Şekil 3: Friedman Dil Pozisyonu	24
Şekil 4: Ağız içi mandibula destekleyici araç ve dil sabitleyici cihaz	25
Şekil 5: Mandibuler destekleyici ağız içi araç uygulama örneği	26
Şekil 6: OSAS'ta hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan faktörler	41
Şekil 7: AHİ'ne göre hastaların gruplar arasındaki dağılımı	45
Şekil 8: AHİ'ne göre hastaların gruplar arasındaki dağılımı	45



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
ABD	: Abdominal hareket
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AHI	: Apne-hipopne indeksi
AI	: Apne İndeksi
AMP kinaz	: Adenozin monofosfat kinaz
ANP	: Atrial natriüretik peptit
BMİ	: Body mass indeksi, vücut kitle indeksi
BPAP	: Bilevel positive airway pressure
CO₂	: Karbondiyoksit
COMP-SAS	: Kompleks Uyku Apne Sendromu
CPAP	: Continue positive airway pressure
CRP	: C-reaktif protein
dB	: Desibel
DBP	: Diyastolik arteriyel tansiyon
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EEG	: Elektro-ensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyelografi
EOG	: Elektro-okülografi
GAUH	: Gündüz aşırı uykululuk hali
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HDL-C	: Yüksek dansiteli lipoprotein
Hs-CRP	: Yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
Hz	: Hertz
IL-6	: İnterlökin 6
İDF	: Uluslararası diyabet federasyonu
KAH	: Koroner arter hastalığı

KBB	: Kulak-burun-boğaz
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL-C	: Düşük dansiteli lipoprotein
Mm-Hg	: Milimetre cıva
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
NO	: Nitrik oksit
NonREM	: Non Rapidly eye movements
ODİ	: Oksijen desatürasyon indeksi
OSAS	: Obstrüktif uyku apnesi
OVS	: Overlap Sendromu
PaCO₂	: Parsiyel karbondiyoksit basıncı
PAP	: Positive airway pressure
PSG	: Polisomnografi
PTT	: Pulse transit time, kalp atımı ile nabız alınması arası geçen süre
REM	: Rapidly eye movements
RERA	: Respiratory Effort Related Arousal
RİP	: Respiratuar indüktans pletismografi
SBP	: Sistolik arteriyel tansiyon
SO₂	: Oksijen satürasyonu
SREBP-1	: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1
THO	: Torasik hareketler
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa
UARS	: Upper airway resistance syndrome
ÜSY	: Üst solunum yolu
VLDL-C	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu(OSAS), uyku sırasında tekrarlayıcı kısmi ya da total üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Tıkanıklık sırasında giderek artan solunum çabası söz konusudur. Gelişen hipoksi sonucu hipopne ve apne ile uyku bölünmeleri görülebilir. OSAS; uykuda görülen solunum bozukluklarının en sık görülen formudur. OSAS'ta kaliteli uyku uyuyamama sonucu ciddi gündüz iş kaybı ile özellikle hastalıktan etkilenen sürücülere bağlı artan trafik kazaları sonrası OSAS'a bağlı artan mortalite oranları söz konusudur.

Metabolik Sendrom; obezite, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi hastalıklarının kombinasyonundan oluşur. Bu hastalık gruplarından herhangi birisinin bir bireyde var olması bir diğerinin gelişimi için risk faktörüdür. Metabolik Sendromda artan ateroskleroz riski sonucu kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık görülme sıklığı artmaktadır. Metabolik Sendromda artan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ciddi morbidite ve mortalite sebebidir.

OSAS'ın Metabolik Sendromun bir komponenti olabileceği kavramı ilk olarak 1998 yılında Wilcox ve ark tarafından öne sürülmüştür. Çalışmada Metabolik Sendrom ile OSAS yakın ilişkisini tanımlamak için sendrom Z terimi kullanılmıştır. Metabolik sendrom; hipertansiyon, obezite, insülin direnci, hiperlipidemi bileşimi ve etkileşimini ele alan bir klinik tanımlamadır. Bu çalışmada OSAS'ın da bu hastalık grubunun bir komponenti olabileceği belirtilmektedir.

Sendrom Z; OSAS ve Metabolik Sendrom birlikteliği ve/veya ilişkisi olarak tanımlanmaktadır. Daha sonraki yıllarda Sendrom Z ile ilgili yeterli çalışmada bulunulmamış olması, hem OSAS hem de Metabolik Sendrom'un önemli derecede morbidite ve mortalite sebebi olması, OSAS-Metabolik Sendrom ilişkisinin ve olası mekanizmalarının aydınlatılması her iki hastalık grubu için erken tanı ve tedavi imkanı sunabileceğinden bu çalışmayı yürütmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanım

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu(OSAS), uyku sırasında tekrarlayıcı kısmi ya da total üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Tıkanıklık sırasında giderek artan solunum çabası söz konusudur. Gelişen hipoksi sonucu hipopne ve apne ile uyku bölünmeleri görülebilir.

OSAS; uykuda görülen solunum bozukluklarının en sık görülen formudur. Üst solunum yolu direnç sendromu benzer patofizyolojiye sahiptir.

Tablo 1: Uykuda görülen solunum bozuklukları

Uykuda solunum bozuklukları	• Obstrüktif Uyku Apne Sendromu • Santral Uyku Apne Sendromu • Uykuya ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendromlar • Uykuya ilişkili diğer solunum bozuklukları
-----------------------------	---

Apne; termal sensörle ölçülen hava akımının en az 10 saniye süreyle %90 ve daha fazla azalması olarak tanımlanmaktadır. Obstrüktif tip apnede hava akımı kısıtlanması ile birlikte artan solunum çabası mevcut olup santral apnede solunum çabası yoktur. Mikst tip apnede hava akımı kesilmesi ile birlikte bir süre solunum çabası olmayıp daha sonra başlayan ve giderek artan bir solunum çabası söz konusudur.

Hipopne; hava akımının en az 10 saniye süreyle %30 veya daha fazla azalması ile birlikte oksijen satürasyon değerinde %3-%4 düzeylerindeki düşme veya arousal gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır.

Arousal; uyku sırasında, daha yüzeysel bir uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir [1], [2].

Oksijen desatürasyon indeksi(ODİ); uykuda saat başına düşen >%4 arteriyel oksihemoglobin desatürasyonunun atak sayısı olarak tanımlanır [3].

Solunum çabasını ölçmek için özofagus manometresi kullanılmaktadır. Nazal kanül veya indüktans pletismografisi solunum çabasını değerlendirmede tercih edilebilecek diğer seçeneklerdir [1], [2].

2.1.2. Epidemiyoloji

Obstruktif Uyku apnesi her yaştan bireyleri etkileyebilmektedir. Ancak özellikle 40-60 yaş arası erişkinlerde daha yaygın görülmektedir [4]. OSAS; 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 sıklığında görülür [5]. 40 yaşından sonra ve kadınlarda postmenopozal dönemde sıklığı artmaktadır [6]. İleri yaş ile birlikte(65 yaş ve üstü) OSAS prevalansı artar. Huzurevinde 65 yaş üstü yaşlılarda yapılan bir araştırmada OSAS prevalansı %62 olarak bildirilmiştir [7]. Yaşlılarda santral apne sıklığı genç bireylere oranla daha sık görülmektedir [8]. Gündüz aşırı uyukluluk durumu(GAUH), Epworth uyukluluk ölçeği baz alınarak değerlendirilmekte olup anket sonucu puanlama değeri 10'dan yüksek olan bireylerde gündüz aşırı uyuklama durumu var kabul edilir [9].

Premenopozal dönemde OSAS sıklığı erkeklerde belirgin olarak daha fazladır. Bu durum özellikle seks hormonlarına bağlı değişen yağ dağılımı ile ilişkilendirilmiştir. Cinsiyete bağlı OSAS prevalansı farklılığını açıklamak için mesleki ve çevresel etkenler, üst solunum yolu yapısı, yağ dağılımı farklılıkları ileri sürülmüş, ancak bunlarla ilgili kesin kanıt bulunmamıştır. Üst solunum yolu açıklığını sağlamada önemli olan serotonin reseptör polimorfizmi ile ilgili bir araştırmada erkeklerde kadınlara göre daha kısa süreli serotonin etkinliğine karşılık gelen LL daha sık, daha uzun süreli serotonin etkinliğine karşılık gelen SS ise daha az bulunmuştur [10].

2.1.3. Fizyopatoloji

OSAS patofizyolojisine katkıda bulunan faktörler bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. OSAS patolojisi tümüyle anlaşılamamış olsada OSAS'a katkıda bulunan faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir.

2.1.3.1. Anatomik Faktörler

Üst solunum yolu; konuşma, yutma ve solunum gibi farklı fonksiyonların gerçekleştiği oldukça kompleks, kollabe olmaya eğilimli müsküler bir tüptür. Temel olarak yumuşak dokulardan oluşan farenksin, insanlarda en üst (burun) ve en alt(larenks) uçları dışında rijit bir desteği bulunmamaktadır. Bu nedenle faringeal kesit alanı yüksek oranda lümen içi basınç ile çevre dokuların oluşturduğu basınç ve dilatör kas aktivitesine bağlıdır [11], [12].

Üst Solunum Yolunun en gevşek bölgesi olan farenks; nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere 4 anatomik segmentten oluşmaktadır. Farenksin burun kanatlarından sert damağa kadar olan kısmı nazofarenks, sert damak ile yumuşak damak arasındaki segmenti velofarenks, yumuşak damak ucu ile dil kökü arasındaki segmenti orofarenks ve epiglottis ile larenks arasındaki segmentide hipofarenks olarak isimlendirilmektedir. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere göre üst solunum yolunda önemli farklılıklar bulunmaktadır ve hava yolu kollapsı hastaların %75'inden fazlasında velofarengal/retropalatal bölgede meydana gelmektedir [11].

Bazı OSAS'lı hastalarda maksilla ve mandibulanın retropozisyonu, kısa mandibular rami gibi kraniofasial yapılarda farklılıklar bulunmaktadır. ÜSY'nin kesit alanında azalmaya neden olan bu değişiklikler, OSAS gelişimine katkıda bulunabilmektedir [11], [12].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ÜSY'nin kontrollere kıyasla daha küçük ve lateral çapın, ön-arka çapa göre daha dar olduğu saptanmıştır. ÜSY'nin lateral darlığı, parafarengal yağ dokusunda ve müsküler farengal duvarda kalınlaşmaya bağlıdır. Dil ve total yumuşak doku hacminde de artış bulunmaktadır ve ÜSY'deki yumuşak doku hacmi OSAS şiddeti ile koreledir [11], [12]. Ayrıca makroglossi ve tonsiller hipertrofi de OSAS patogenezinde rol almaktadır [11].

Mekanik (septal deviasyon, nazal polipler) ya da inflamatuvar/vazomotor(akut ve kronik rinit) nedenlere bağlı nazal obstrüksiyonun OSAS'a katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nazal obstrüksiyon varlığında, hava akım direncinde artış meydana gelmektedir. Sonuçta ÜSY rezistans artışı, rijit destekten yoksun kollabe olmaya eğilimli segmentte basıncın düşmesine neden olarak, nazal obstrüksiyon bölgesinden

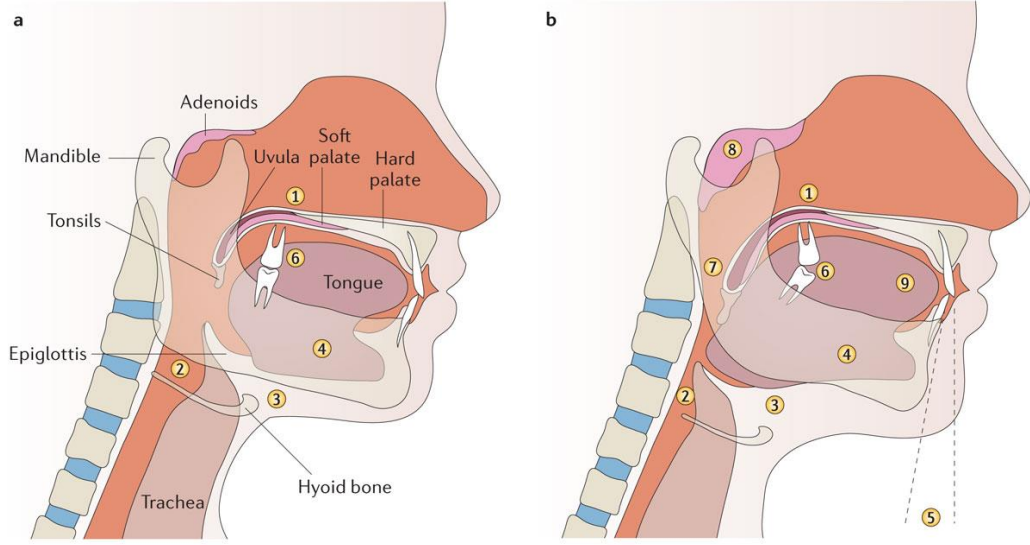
daha alt segmentte hava yolunda kollapsa yol açmaktadır. Ayrıca, nazal obstrüksiyon varlığında, nöromusküler tonüsün devam ettirilmesi için gerekli afferent reflekslerin azaldığı, ağzın açık kalması ile faringeal hava yolunda stabilizasyon kaybı ve yüzey geriliminin artış görülür [11], [12].

Bireyin postürü, yerçekiminin etkisi ile ÜSY'nin kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve böylece OSAS'ın pozisyonel değişkenliğine neden olmaktadır. Özellikle sırtüstü yatış, direkt olarak dil ve palatal yapıların arkaya doğru yer değiştirmesine, dolaylı olarak da akciğer hacminin azalmasına yol açarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır [11], [12]. Supin pozisyon aynı zamanda ÜSY'nin daha sirküler bir şekil almasına neden olarak hava yolunun daha kolay kollabe olmasına da yol açmaktadır. Obstrüktif olayların süresi, eşlik eden oksijen desatürasyonunun derecesi ile horlamanın şiddeti supin pozisyonda kötüleşmektedir [11].

Akciğer hacmi arttıkça, trakeanın aşağıya doğru yer değiştirmesi, faringeal duvarın katılaşmasını sağlayarak, ÜSY kesit alanının artmasına ÜSY rezistansının azalmasına, kapanma basıncının azalmasına ve sonuç olarak ÜSY'nin daha az kollabe olmasına neden olmaktadır. Obezite varlığında ya da sırt üstü yatış durumunda ortaya çıkan akciğer hacmindeki azalmalar, faringeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olmaktadır [11]–[13]. Uzun bir hava yolunun kollabe olma riski daha fazladır ve hava yolu uzunluğu OSAS şiddeti ile koreledir. Erkeklerde kadınlara göre hava yolunun daha uzun olması, erkeklerde OSAS prevalansının daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak görülmektedir [11], [12].

Üst solunum yolu kollapsı, dilatör kas aktivitesinin ve pozitif lümen içi basıncın olmadığı hem ekspirasyon sonunda hem de negatif intralüminal basıncın belirgin olduğu inspirasyon başlangıcında meydana gelebilir. Havayolu kollapsı birkez gelişince de apne sona erinceye kadar devam eder [11].

Sonuç olarak, anatomik açıdan bakıldığında, dar bir ÜSY geniş bir hava yolundan daha fazla kollabe olma eğilimindedir ve özellikle hava yolunu çevreleyen yumuşak dokular, ÜSY kollapsı için risk oluşturmaktadır.



Şekil 1: OSAS'ta görülen maksillofasiyal ve yumuşak doku değişiklikleri: a-)

Normal anatomi b-) OSAS'ta görülen tipik anatomik değişiklikler. 1-) Uzun

yumuşak damak ve genişlemiş uvula. 2-) Dilkökü arkası farenks açıklığında daralma.

3-) Hyoid kemik-mandibula arası mesafede artış olması. 4-) Kısa ve vertikal seyirli mandibula. 5-) Mandibula'nın arkaya doğru yer değiştirmesi (retrognathia). 6-) Üst ve alt dişlerin ağız kapatıldığında aynı seviyede bulaşamaması. 7-) Tonsiller hipertrofi.

8-) Adenoid hipertrofi. 9-) Makroglossi.

2.1.3.2. Mekanik Faktörler

Hava yolu yüzeyini örten sıvının yüzey gerilimi hava yolu erken kapanması ile yakından ilişkilidir. OSAS'lı hastalarda normal olgulara kıyasla apne sırasında gelişen mukozal travma, ağız solunumu gibi nedenlerle yüzey geriliminin arttığı bildirilmiştir [11].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda ÜSY hem mukozal dokuda hem de kas yapısında inflamasyonda artış söz konusudur. Horlamaya ile birlikte oluşan titreşim dalgaları, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. Asit-pepsin reflüsü, alkol, sigara, allerjik inflamasyon ve sistemik inflamasyonun etkileri OSAS'da diğer olası proinflamatuvar faktörlerdir. Tekrarlayan ya da devamlı bir hal alan ÜSY inflamasyonun hava yolu yapı ve fonksiyonlarında önemli sonuçları

bulunmaktadır. ÜSY’de mekanik travma ya da oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtlar, öncelikle doku onarımı ile yararlı etkilere sahipken, daha sonra bu durum doku hasarına ve fibrozise neden olmaktadır. OSAS’lı hastalarda hem ÜSY mukozasında hem de bazı hastalarda ÜSY kaslarında konnektif doku artışı bulunmaktadır. ÜSY’deki konnektif doku içeriğindeki değişiklikler hava yolu kompliyanısında değişikliklere neden olmaktadır [11].

2.1.3.3. Nöromüsküler Fonksiyon

Üst solunum yolunda hava yolu açıklığını etkileyen 20’den fazla kas bulunmaktadır. Bu kaslar uyku sırasında havayolunun açıklığını devam ettirebilmek için koordineli bir şekilde çalışmaktadır. Üst solunum yolunun en önemli dilatör kası genioglossus kasıdır [11], [12]. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda ÜSY obstrüksiyonu, sadece uyku sırasında ortaya çıkmaktadır. Yani uyanıklık sırasında ÜSY kasları, hava yolu açıklığını sağlayabilirken, uyku sırasında bunu gerçekleştirmede yetersiz kalmaktadır. ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalma NREM(yavaş dalga uykusu hariç) ve REM uykusu sırasında progresif olarak daha belirginleşmektedir. Uyanıklık sırasında OSAS’lı hastalarda, kontrollere kıyasla genioglossus ve tensor palatin kaslarının EMG aktivitesinde artış bulunmaktadır. Uyku başlangıcı ile birlikte OSAS’lı hastalarda genioglossus kas EMG aktivitesinde kontrollere kıyasla çok daha belirgin düşüş izlenmektedir. Bu bulgular, OSAS’da uyanıklık sırasında anatomik sorunu kompanse etmek için, ÜSY kaslarına giden uyarının artmış olduğunu ve kas aktivitesinde uyku ile ilişkili azalma meydana geldiğinde bu kompanzasyonun, hava yolu açıklığının sağlanmasında yeterli olmadığını ve sonuçta ÜSY’de kapanmanın geliştiğini düşündürmektedir [11]. Sonuçta, faringeal anatomi ile uyku sırasında azalmış ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki ilişki OSAS patogenezinde yer alan mekanizmalardan biridir [13].

Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin major bileşenlerinden birisi santral solunum uyarısı dışında, negatif intralüminal basınç ile ilişkili mekanoreseptör aktivasyonudur. Negatif lüminal basınca yanıt olarak lokal yönlendirilen ve ÜSY’de bulunan mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kası refleks olarak aktive olur. Uyanıklık sırasında aktif olan bu koruyucu refleks, NREM uykusu sırasında normal kişilerde bile azalmakta ya da kaybolmaktadır [11]–[13]. Çeşitli yayınlar,

ÜSY'deki ya da kaslardaki duysal sinirlerin hasarına bağı olarak fareneal kasların negatif basınç refleksi yanıtının bozulduğunu göstermektedir [12].

Obstrüktif Uykü Apne Sendromu için katkıda bulunan faktörlerden birisi de bozulmuş ÜSY afferent sinir fonksiyonu sonucunda; intralüminal basınç ile ilişkili bilgi iletiminin azalmasıdır. OSAS'da ÜSY duysal bozukluğun, OSAS şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Horlama ve apneyle ilişkili mekanik travma, hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili oksidatif stres ve her ikisinden kaynaklanan inflamasyon, OSAS'da bulunan ÜSY nöropatisinin nedenleridir [11].

Obstrüktif Uykü Apne Sendromu'nda değişmiş nöromekanik yanıtlara katkıda bulunan potansiyel başka bir mekanizma, ÜSY dilatör kaslarının kontraktıl fonksiyonunun bozulmasıdır. OSAS'da ÜSY kasları hipoksik koşullar altında çalışmaktadır. Bu koşullarda iskelet kasları lif fenotiplerinde değişiklikler meydana gelir. Bu modifikasyon ile iskelet kas lifleri yorgunluk dirençli tip I liflerinden, glikolitik özellikli, artmış güç oluşturan ama yorgunluğa dirençli olmayan tip II liflerine kayar. Böylece OSAS'da kas kontraktilesi korunsu da yorgunluk artmaktadır. Artmış yükün altında adaptif olarak çalışan kasta, sonuçta kontraktilete fonksiyonunu bozan kas hasarı ve inflamasyonu gelişebilir. Lokal olarak artan proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres kas disfonksiyonunu indükleyebilir. İlginç olarak hasara karşı adaptasyon dengesi, kas disfonksiyonu olan hastalar arasında oldukça değişkendir, bazılarında adaptasyon yanıtı çok önemli rol oynarken, diğerlerinde önemsiz olabilmektedir [11].

2.1.3.4. Solunum Kontrol İnstabilitesi

OSAS patogeneğinde solunum kontrol instabilitesinin rolüne ait bilgiler giderek artmaktadır. Apneye neden olan en düşük PaCO₂ düzeyi(apneik eşik) uykuda, uyanıklık apneik değerinin tipik olarak 1-2 mmHg altındadır. Kişideki PaCO₂ düzeyi uykü sırasında apneik değerin altında ise apne gelişir. Arousal ile birlikte tipik olarak apne ya da hipopnenin sonlandırılmasında görülen solunumdaki ani artış, hipokapni gelişmesine neden olur. Hasta tekrar uykuya geçtiği için PaCO₂ düzeyi apneik eşigin altında kalır ve başka bir apne gelişir. Bu mekanizma santral apne patogeneğinde önemlidir ve uykü-uyanıklık instabilitesi ile birlikte olan solunumsal instabiliteden sorumludur. Solunum sonrası aşırı yanıt, ÜSY'ye giden uyarı kaybına neden olarak

hava yolu kollapsına ve obstrüktif olayın başlamasına yol açabilir. Ayrıca postapneik hiperpne vagal stimulus ile solunumun inhibisyonu, santral ya da obstrüktif apnelere de neden olabilir [11].

Beyin sapındaki santral solunum merkezi kemoreseptör ve mekanoreseptörleri kandaki oksijen ve karbondioksit düzeyleri tarafından uyarılmaktadır. Bu şekilde, kan gazının dar limitler içinde idame ettirilebilmesi için, solunumun derinliği ve paternini ayarlayabilen stabil bir solunum sistemine ihtiyaç vardır. ‘Loop gain’ terimi bir negatif feedback döngüsünün sensitivitesini tanımlamaktadır. Bir bozukluk karşısında, yüksek loop gain’li bir sistem hızlı ve kuvvetli bir yanıt verirken, düşük loop gain’li bir sistem ise yavaş ve zayıf bir yanıt verir. Solunum kontrol sistemi bakımından loop gain, solunumsal karışıklığa ya da PaCO₂ düzeyindeki değişikliğe karşılık ventilasyonun nasıl cevap vereceğini ifade etmektedir [11]–[13]. Solunum kontrol sistemi için yüksek loop gain, PaCO₂’daki ufak bir değişiklik karşısında sistemin abartılı ve hızlı bir solunum yanıtı vereceği anlamına gelir ki bu da CO₂’in hızlıca apneik eşiğin altına düşmesine neden olarak, solunumun duraklamasına ve daha sonra da CO₂ retansiyonuna yol açar. Sonuçta bu durum, uyanıklık ve uykuda solunum stabilizasyonunu bozar. Ağır OSAS’lı hastalarda hafif olgulara kıyasla NREM uykusunda loop gain’in daha yüksek olduğu gösterilmiştir [12]. Öte yandan düşük loop gain ise daha stabil bir solunum kontrolü anlamına gelmektedir. Yüksek loop gain’nin bazı hastalarda OSAS patogeneze katkıda bulunduğunu destekleyen gözlemler bulunmaktadır [11], [12].

Obstrüktif apne ve hipopnelerin büyük kısmında olayın sonlanması, havayolunun yeniden açılması; postapneik hiperpne ile birlikte uykudan arousal’a geçiş ile olur. Üstelik daha ciddi solunumsal olaylar daha uzun arousal’la sonuçlanır [11], [13]. Kortikal arousal’lar ile sonlanan solunumsal olaylar nedeniyle, OSAS’lı hastalar gece boyu uyanıklık ve uyku arasında gidip geldiği için, bu durum, hastanın ÜSY dilatör kas aktivitesinin artmış olduğu derin yavaş uyku evresine geçişini engellenmektedir [13]. Ayrıca, OSAS’lı hastalarda arousal yanıtı genellikle bozulmuştur. Arousal yanıtı, asfiksi stimulusuna karşı hayat koruyucu bir yanıt olsa da düşük arousal eşiği, solunumu destabilize ederek, tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Yani, erken yada gereksiz arousal’lar, stabil

solunumun sağlanmasıdan ziyade abartılı solunum yanıtına yol açarken, yüksek arousal eşiği olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir [11], [13].

2.1.3.5. Genetik Faktörler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun genetik bir komponentinin olduğuna dair çok fazla delil bulunmaktadır. Obeziteye ailesel predispozisyon, ÜSY yumuşak dokularının hacmi, kısa maksilla ve mandibulayı içeren kraniofasial sorunlar, uyku sırasında solunumsal kontrol ve yanıt gibi pek çok OSAS ile ilişkili faktör ortak bir genetik kökeni paylaşmaktadır [11]. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda fenotipindeki çeşitlilik nedeniyle aday genlerin araştırılması zorluklar taşımaktadır.

Sonuç olarak, OSAS'lı hastalar normal kişilere göre daha küçük ve daha kolay kollabe olma eğiliminde olan bir hava yoluna sahiptir. Ayrıca, uykuda dilatör kas aktivitesindeki azalmayı içeren nöromüsküler fonksiyonlardaki sorunlar, düşük arousal eşiğini içeren solunum kontrol instabilitesi de OSAS patogenezinde değişen derecelerde rol almaktadır.

2.1.4. Risk Faktörleri

Üst solunum yolu genişliğini azaltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OSAS'a eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri erkek cinsiyet ve obezitedir. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu sıklığının artan yaş ile birlikte arttığı bildirilmektedir [14]. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan eşlik eden hastalıkların üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı sanılmaktadır. Obezite, OSAS'a eğilimi arttırmaktadır. OSAS riski $BMİ > 29$ olanlarda yaklaşık 10 kat artmıştır. Santral tip obez bireylerde ve $BMİ > 40$ 'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir. Boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır [15]. $BMİ$ ve boyun çevresi OSAS için önemli risk faktörleridir [16].

Diğer risk faktörleri içinde ırk, sigara içme, alkol, sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı, genetik faktörler, eşlik edebilen hastalıklar sayılabilir [17].

OSAS'lı hastalarda benzodiazepin, narkotik ajan ve kas gevşetici ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar, üst havayolu dilatör kas aktivitesini azaltarak uykuda solunum bozukluğunu arttırabilirler. OSAS tanılı hastalarda özellikle kullanılmaması önerilen ilaçlar; baklofen, diazepam, lorazepam, klonazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam, triazolam, ketiapin, metadon, morfin, zolpidem şeklinde sıralanabilir. Ayrıca testosteron replasman tedavisinin AHI'yi arttırdığı bildirilmiştir [18], [19]. Sigara ve çevresel maruziyetin havayolu inflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromüsküler aktivitesini azaltarak OSAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir [14], [20]. Yaşla birlikte erkek ve kadınlarda üst havayollarının kesitsel çapının azaldığı ve erkeklerde sırt üstü yatıldığında hava yollarının kapanabilirliğinin arttığı bildirilmiştir [21]. Anatomik anormallikler özellikle çocukluk çağında görülen klinik durumlardır. Özellikle adenotonsiller büyüme, fasiyal dimorfizm ya da mandibuler anormallikler (Down sendromu, Apert's sendromu, Marfan sendromu, Pierre –Robin sendromu, Treacher Collins sendromu, Akondroplazi gibi). Mikroganatti özellikle OSAS ile birliktedir. Burada küçük çeneye ve geriye yerleşme pozisyonuyla dil kökü posteriyor farenks duvarına yaklaşır ve farenks daralır. Spesifik anatomik bozukluklar çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür [22]. Üst solunum yolu anormallikleri, yapısal akciğer hastalıkları (KOAİ vb.), endokrin (Diyabetes mellitus, Hipotroidi, Akromegali, Cushing), Marfan Sendromu, psikiyatrik ve nöromüsküler (Amyotrofik Lateral Skleroz, Multiple Skleroz) birçok hastalıkta OSAS daha sık görülmektedir [23].

2.1.5. Klinik Bulgular

En sık rastlanılan semptomlar horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur [24]. OSAS semptomları patofizyolojik olarak ana hatları ile uyku bozukluğuna bağlı ve sistemik semptomlar olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Horlama, sıklıkla doktora başvurma'nın ilk sebebidir. Genellikle sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkar.

Tablo 2: Horlama oluştıran çeşitli fizyopatolojik durumlar

Horlamayı arttıran çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlar 	• Yorgunluk • Cinsiyet • Yaş • Anatomik nedenler (büyük tonsil, adenoid vejetasyon, septal deviasyon) • Obezite, hipotiroidi, akromegali • Alkol • İlaç kullanımı
---	---

Üst solunum yolunun daralması solunum işinin artmasına, sık arousal nedeniyle uykunun tekrarlayan bölünmesine, dinlenilmemiş uykuya ve gündüz nöro-kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olur. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında her zaman horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apneler nedeniyle kesilir [25]. Tanıklı apne hastaların doktora başvurmasındaki en önemli neden sayılabilir. Nadiren hastalar apne periodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler. Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, arousal'lar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler [25]–[27]. Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerileri azalır, hafıza zayıflar, refleks davranışlar ve dikkatte azalma gelişir [28]–[30]. Gündüz Aşırı Uyuklama Hali (GAUH) toplumda %5 oranında görülür. Ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilir [29], [30]. OSAS'lı olgularda GAUH sık görülen ancak spesifik olmayan bir semptomdur [13]. Semptomlar tek tek önemli olsa da tanıda bu üç semptomun birlikte olması (horlama+tanıklı apne+GAUH) OSAS için belirleyicidir [24].

Kardiyopulmoner semptomlar

Bu hastaların bir kısmı gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. OSAS'lı olgular uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrının genellikle apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı

olabileceği bildirilmiştir [26]. OSAS'lı olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler OSAS'lı hastalarda sık (%50) görülür. Hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Bradikardinin derecesi apne sırasındaki hipokseminin derecesi ile sıkı ilişkilidir. Az sayıdaki hastada ventriküler taşikardiler veya ani ölümler görülebilir [26], [29].

Nöropsikiyatrik semptomlar

OSAS'lı olgularda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle uyandıklarında frontal ya da diffüz baş ağrısından yakınırırlar [26], [27], [31]. Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, impotans, karakter ve kişilik değişiklikleri geliştirir. Çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete ya da depresyona yol açabilir. OSAS'lı olguların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır [27], [31].

İnsomni

Uykuda solunum bozukluklarındaki insomni şikayetinin primer insomniden ayırt edilmesi gerekir. Apne ve arousal nedeniyle uyku bölünmesi sonucu hasta kendini hiç uyumamış gibi hisseder. Özellikle santral uyku apneli hastalar ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bu şikâyet yaygındır [28].

İlaç Kullanma

Hastanın kullandığı ilaçlar hastanın uyanıklık ve uyku programını etkiler. Örneğin teofilin ve bronkodilatör ilaç grubu direkt olarak etkiler. Diüretik grubu ajanlar idrara çıkmayı artırarak indirekt etkiler. Hipnotik ve sedatiflerin devamlı kullanılması bunlara bağlı uyku problemlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Sedatif ve hipnotik ajanlar kullanılması var olan uyku apne sendromunu ağırlaştırır. Alkol de aynı mekanizmayla OSAS'ı ağırlaştırır. Bunun yanı sıra beta blokerler, antihistaminikler OSAS'ın kötüleşmesine katkıda bulunabilir [32].

2.1.6. Uyku Evrelerinin Skorlanması

2007 yılında American Academy of Sleep Medicine uyku ve ilişkili olayların skorlanmasına ilişkin kurallar, terminoloji ve teknik özelliklere yönelik bir broşür yayınlamıştır. Günümüzde bu skorlama kriterleri esas alınmaktadır. Buna göre toplam uyku 4 evreye ayrılmaktadır [33]–[35].

- Uyanıklık (W)

- NonREM evre 1 (N1)- %2-5

- NonREM evre 2 (N2)- %45-55

- **NonREM evre 3 (N3)- %20-25:** Bu evrelere derin uykuda denilmektedir. Bu evrede kişiyi uyandırmak zordur. NREM uykusu fiziksel dinlenmeyi sağlar.

- **REM (R) evreleri- %20-25:** NREM evre 1'e benzer. Kas tonüsü tamamen kaybolmuştur. EEG'de hızlı göz hareketleri bu dönemde görülür. Hafıza ve öğrenme sürecinde önemli rol oynamaktadır. Bu dönemde kişinin uyandırılması kolaydır. Rüyaer en çok REM döneminde görülür. Otonom sinir sisteminin aktive olması nedeniyle REM döneminde kalp hızı, solunum sayısı, kan basıncı artar ve düzensizleşir.

2.1.7. Obstrüktif Uyku Apnesi; Tanı

Polisomnografi (PSG), OSAS tanısı için “altın standart” kabul edilen tanı yöntemidir. PSG sadece OSAS tanısı için değil aynı zamanda tedavi kararında ve ödemelerinde de kullanılan bir değerlendirme metodudur [36]. OSAS, uyku sırasında üst solunum yolunda ortaya çıkan tam ya da kısmi tıkanıklığa bağlı olarak oluşan apne, hipopne veya solunumsal arousal ile karakterize bir sendromdur [37].

PSG: Elektroensefalografi (EEG), Elektrookülografi (EOG), Elektromyografi (EMG-submentalis, tibialis), Oro-nazal hava akımı, Torakoabdominal hareketler, Oksijen satürasyonu (SO₂), Elektrokardiyografi (EKG), Vücut pozisyonu standart polisomnografi parametreleridir.

Elektroensefalografi, elektrookülografi ve submental elektromyografi ile uykunun evreleri tespit edilir. Oro-nasal hava akımı ve torakoabdominal solunum hareketlerinin değerlendirilmesiyle apne-hipopne sayısı belirlenir. Oksijen satürasyonu ile postapneik veya nonapneik desatürasyonların olup olmadığı, varsa hangi derecede olduğu ve süresi belirlenir. Kalp ile ilgili patolojiler (myokard iskemisi,

ventriküler hipertrofi, aritmi) nabız ve elektrokardiyografi kaydı ile belirlenir. Elektromyografi tibialis ile uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri değerlendirilir [38].

2.1.7.1. Polisomnografi Endikasyonları

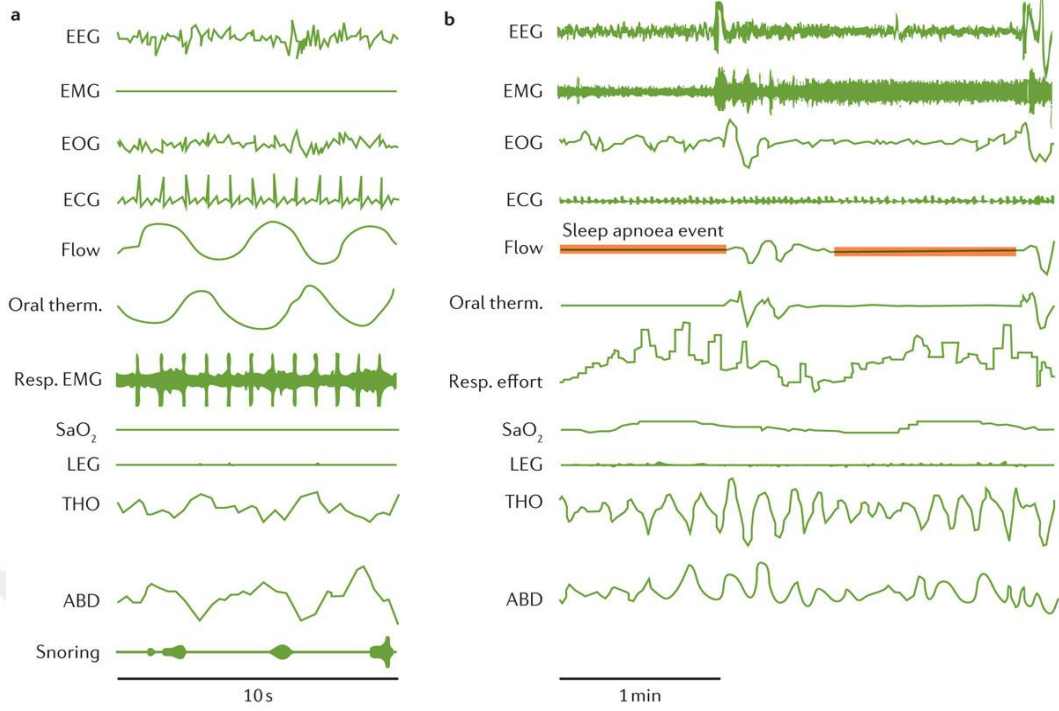
AASM'nin (American Academy of Sleep Medicine) 2005'te yeniden düzenlediği rapora göre aşağıdaki durumlarda PSG endikedir [1].

- Uykudaki solunum bozuklukları tanısında
- Uykuda solunum bozuklukları tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
- CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda
- CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde
- Narkolepsi
- Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler
- Huzursuz bacak sendromu ve periyodik ekstremitte hareketleri hastalığı
- İnsomni ile birlikte olan depresyon
- Sirkadiyen ritm bozuklukları

OSAS tanısı için; aşağıdaki kriterlerden **1+2+4** veya **3+4** olması yeterlidir.

Tablo 3: OSAS tanı kriterleri

1-) Aşağıdaki kriterlerin en az biri: i-) Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içi uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk ii-) Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması iii-) Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi
2-) Polisomnografi(PSG): i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 5 /sa ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi)
3-) Polisomnografi(PSG): i-) Apne-hipopne veya RERA ≥ 15 ii-) Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası
4-) Başka bir açıklayıcı nedenin olmaması(uyku bozukluğu, nörolojik hastalık, ek sistemik hastalık, ilaç veya madde kullanımı)



Şekil 2: Örnek Polisomnografi. a-) Normal bir bireyin polisomnografi örneği, Basit horlama. b-) OSAS'lı bir hastanın Polisomnografi örneği. İki apne atağını görüldüğü örnekte apne epizotları sırasında hava akımının durduğu, eş zamanlı oksijen satürasyon değerinde düşüş izlenmektedir. Solunum çabası, torasik ve abdominal hareketlerin devam ediyor olması apnenin obstrüktif tipte olduğunu gösterir. Ayrıca EEG, EMG ve EOG grafilerinde apnenin son bulduğu noktalarda görülen arousal dikkat çekmektedir. Arousal ile birlikte apnenin sonlandığı görülmektedir. Elektroensefalogram: (EEG), elektromyogram: (EMG), elektrookülogram: (EOG), abdominal hareket: ABD, Elektrokardiyogram: ECG, nasal hava akımı: Flow, bacak hareketleri: Leg, ağız solunumu: Oral therm, solunum çabası: Resp effort, oksijen sat: SaO₂, torasik hareketler: THO [23].

Apne-Hipopne İndeksi; test sırasında görülen saat başına düşen toplam apne veya hipopne sayısıdır.

Tablo 4: OSAS evrelemesi [1], [2].

AHI: <5/h	Basit horlama
AHI: 5-15/h	Hafif düzeyde OSAS
AHI: 16-30/h	Orta düzeyde OSAS
AHI: >30/h	Ağır düzeyde OSAS

2.1.7.2. Polisomnografide Solunumsal Olayların Skorlanması

Uyku evreleri skorlanırken kaydın tümü sayfalara bölünür, bu sayfaların her birine bir epok adı verilir, süresi genellikle 30 sn olarak alınır ve her epok ayrı ayrı skorlanır [34].

AASM'ye göre uyku evreleri skorlanırken aşağıdaki kurallar geçerlidir [33].

- Uygunun skorlanması, uygunun başlangıcından itibaren 30 saniyelik epoklarla yapılmalıdır.
- Her epok ayrı ayrı evrelendirilmelidir.
- Bir epokta iki ya da daha fazla uyku evresi varsa, epogun çoğunluğunu oluşturan evre skorlanmalıdır.

Alfa ritmi: Frekansı 8-13 Hz arasında değişen ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Gözler kapalı uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Beta aktivitesi: Frekansı 13 Hz'den fazla olan, daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklindedir. Gözler açık uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite (teta aktivitesi): En çok görülen uyku EEG dalgasıdır. Frekansı 4-7 Hz arasında değişir, amplitüdü için belirli sınırlar yoktur. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır.

Verteks keskin dalgaları (V dalgaları): 0.5 sn'den kısa süreli, keskin kontürlü, en iyi santral bölgeden kaydedilen dalgalar ve arka plandaki aktiviteden kolaylıkla ayrılabilir.

K kompleksi: Belirgin keskin negatif dalgayı takip eden bir pozitif komponentten oluşur. Toplam süresi 0.5 saniyeden uzundur ve en yüksek amplitüd frontal derivasyonlarda saptanır. Bir arousalın K kompleksine eşlik eden arousal kabul

edilebilmesi için, arousalun K kompleksinin bitiminden sonra en fazla 1 saniye içinde gelişmiş olması gereklidir.

Uyku iğciği (sleep spindle): Genellikle 12-14 Hz'lik(11-16 Hz), 0.5 saniye ya da daha uzun süren, en yüksek amplitüdün santral derivasyonlardan alındığı peşpeşe küçük dalgalar.

Yavaş dalga aktivitesi(delta dalgaları): Frontal bölgeden yapılan ölçümde en az 75 µV amplitüdlü, 0.5-2 Hz frekansında dalgalar.

Testere dişi dalgalar: En yüksek amplitüdü santral bölgeden kaydedilen, 2-6 Hz'lik keskin kenarlı ya da üçgenimsi, inişli çıkışlı, testere dişi şeklinde dalgalar. Her zaman olmasa da genellikle REM göz hareketlerine eşlik ederler [33].

Son olarak American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2007 yılında, "Manual for Scoring Sleep" adı altında, skorlama kurallarını oluşturmuştur. AASM'nin "Manual for Scoring Sleep" adlı skorlama kuralları şu şekildedir [33].

Apneler; oronazal termal sensörlerle, hipopneler; intranazal basınç ölçerle, solunum çabası; özofagus manometresi veya respiratuar indüktans pletismografi (RIP) ile, oksijen satürasyonu; pulse oksimetre ile kaydedilmelidir.

Apne Skorlama Kriterleri

- Hava akımı amplitüdü en az %90 oranında azalmış olmalı.
- Bu solunumsal olay en az 10 saniye sürmeli.
- Solunumsal olayın en az %90'ında amplitütte azalma olmalı.

Apnelerin Sınıflandırılması

Obstrüktif apne: Apne ile eş zamanlı olarak solunum çabası devam eder ya da artar.

Santral apne: Apne ile eş zamanlı olarak solunum çabası durur.

Mikst apne: Apne ile eş zamanlı olarak solunum çabası önce durur sonra henüz apne sonlanmadan yeniden başlar.

Hipopne Skolama Kriterleri

- Hava akımı amlitüdü en az %30 oranında azalmış olmalı
- Bu solunumsal olay en az 10 saniye sürmeli
- Oksijen satürasyonu en az 4 birim azalmalı
- Solunumsal olayın en az %90'ında amplitütte azalma olmalı.

Alternatif

- Hava akımı amlitüdü en az %50 oranında azalmış olmalı.
- Bu solunumsal olay en az 10 saniye sürmeli.
- Oksijen satürasyonu en az 3 birim azalmalı.
- Solunumsal olayın en az %90'ında amplitütte azalma olmalı.

Solunum Çabasında Artış İle İlişkili Arousal(Respiratory Effort Related Arousal) (RERA) Skolama Kriteri

En az 10 saniye süren ve solunum çabasında artış veya hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir solunum paterninden sonra gelişen arousal, apne veya hipopne kriterlerine uymadıkça RERA olarak skorlanır. OSAS'a benzer sonuçları olması nedeniyle mutlak tedavi edilmelidir.

Hipoventilasyon Skolama Kriteri

Uykuda hipoventilasyon, uyanıklık supin pozisyonundaki değerine göre, uyku sırasında PaCO₂'de en az 10 mmHg'lık artış ve apne/hipopnelerle açıklanamayan desatürasyon olarak tanımlanabilir [33].

Normal SaO₂, her uyku evresi ve her pozisyonda %90'ın üzerinde olan SaO₂'yi ifade eder. SaO₂'nin kısa süreli olarak %90'ın altına düşmesi genellikle REM süresi boyunca görülür. Supin pozisyon veya artefaktlara bağlı olarak da görülebilir. Uzun süreli SaO₂'nin %90'ın altında olması genellikle kronik akciğer hastalıklarına işaret eder. Uyku süresince tekrarlayan desatürasyonlar yani desatürasyon ve reoksijenasyon fenomeni, üst solunum yolu obstrüksiyonlarında görülür. Hangi nedenle olursa olsun desatürasyonların REM uykusunda derinleştiği unutulmamalıdır. Apne, SaO₂ veya arousal göz önüne alınmaksızın skorlanır. Nazal basınç ölçer ile hava akımı plato çizer, termistör ile hava akımı amplitüdünün en fazla

%10'unun kaldığı gösterilmelidir. Ağız solunumunda termistör kullanılmalıdır, çünkü nazal basınç ölçer sadece burundan alınan hava akımı için uygundur. Hipopnelerin kaydında nazal basınç ölçer kullanılmalıdır. Termistör ile hava akımında azalma varsa ve bu durum arousal ya da desatürasyon ile son buluyorsa hipopne olarak kabul edilebilir. Nazal basınç ölçer ile ise hava akımındaki azalma net %30 olarak görülmelidir [33].

2.1.8. Farklı Osas Tiplerinde Tanı Kriterleri

Pozisyon İlişkili OSAS

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan bir olguda, nonsupin-AHI'nin normal sınırlarda olması(<5) şartıyla, supin-AHI'nin nonsupin-AHI'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur [39].

REM İlişkili OSAS

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan bir olguda, NonREM-AHI'nin normal sınırlarda olması(<5) şartıyla, REM-AHI'nin NonREM-AHI'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur [40].

Pozisyon ve REM İlişkili OSAS

Pozisyon ve REM bağımlı OSAS tablolarının bir arada bulunmasını ifade etmektedir. Bu durumda en yüksek AHI değeri REM döneminde ve supin pozisyonda yatarken görülmektedir [40].

Kompleks Uyku Apne Sendromu (COMP-SAS)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı nedeniyle PAP tedavisi uygulanan bazı olgularda, PAP tedavisi sonrası daha önceden olmayan santral apnelerin veya Cheyne-Stokes solunum paterninin meydana gelmesi ile karakterize bir klinik tablodur. İlk tanı gecesi değil, tedavi sonrası konulan bir tanıdır [41].

Gizli OSAS (OCCULT OSAS)

Klinik olarak OSAS düşünölen, ancak PSG negatif bulunan bir olguda yakınmalarının devam etmesi nedeniyle 6 ay içinde uygulanan bir başka PSG'nin pozitif bulunması durumudur. OSAS tanı kriterleri bu tablo içinde geçerlidir [42].

OVERLAP SENDROMU

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliğı için kullanılan bir terimdir. En sık birlikteliğın KOAH'la görülmesi nedeniyle OVS denildiğinde daha çok OSAS+KOAH birlikteliğı anlaşılmaktadır [43].

ÜST SOLUNUM YOLU REZİSTANSI SENDROMU (UPPER AIRWAY RESİSTANCE SYNDROME-UARS)

Apne veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu, toraks içi başınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir uykuda solunum bozukluğu tablosudur. Tabloda yer alan ilk 4 kriterin mutlaka birlikte bulunması ile tanı konur [44].

UARS Tanı Kriterleri

- GAUH • AHİ<5 • RERA>10 • ODİ<5 • PAP tedavisine yanıt alınması

2.1.9. Polisomnografi Dışı Tanı Yöntemleri-Anketler

Epworth Uykululuk Ölçeğı

Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder.

Epworth Uykululuk Ölçeği Soruları

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

- Oturur durumda gazete veya kitap okurken
- Televizyon seyredirken
- Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı)
- Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken
- Öğleden sonra uzanınca
- Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken
- Birisi ile konuşurken
- Araç kullanırken birkaç dakika trafik durduğunda(kırmızı ışık, kalabalık trafik...)

Epworth uykululuk testinin gündüz uyku halini göstermede etkin olduğu bildirilmiştir [29].

Stanford Uykululuk Ölçeği

Stanford uykululuk ölçeği ise gündüz uyku halinin düzeyini saptamada kullanılan subjektif bir ankettir. Gündüz uyku hali en hafif 1 ve en ağır 7 olmak üzere derecelendirilmiştir [45].

Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

Subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir [46].

Berlin Anketi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. 3 ayrı kategori çerçevesinde değerlerindirilen ankette her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa Berlin anketine göre OSAS riski yüksek kabul edilmektedir [47].

STOP ve STOP-BANG Anketleri

Preoperatif değerlendirmede OSAS araştırılması için sıklıkla anesteziistler tarafından kullanılan bir ankettir. Çok basit 4 soruyu içerir. OSAS'ın üç major semptomu ile beraber hipertansiyon varlığı sorgulanır. Dört soruda 2 veya daha fazla evet yanıtı anlamlı(yüksek riskli) olarak kabul edilir. STOP-BANG anketi ise STOP anketine 4 soru daha eklenerek elde edilen ve yine preoperatif değerlendirmede kullanılması önerilen bir ankettir [48].

STOP, STOP-BANG Anketleri Sorulan Sorular

S-Snore: Yüksek sesle horlamanız var mı?

T-Tired: Gündüzleri yorgun ve uykulu musunuz?

O-Observed: Uykuda nefesinizin durduęunu söyleyen oldu mu?

P-Pressure: Kan basıncı ykseklіęi nedeni ile ilaç kullandınız mı?

B-BMI: Beden kitle indeksi $>35 \text{ kg/m}^2$

A-Age: Yaş >50

N-Neck: Boyun evresi $> 40 \text{ cm}$

G-Gender: Erkek cinsiyet

2.1.10. Osas Tedavi Algoritması

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun altın standart tanı yöntemi “polisomnografi”dir. Bu yöntemle tanısı konulan ve ağırlığı belirlenen uykuda solunum bozuklukları tablosu basit horlamadan orta-ağır dereceli OSAS'a kadar geniş bir spektrum içermektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ağırlığı ne olursa olsun, tedavide ilk adım genel önlemlerin (Kilo verme, yatış pozisyonu, alkol ve sedatiflerden sakınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi vb.) uygulanmasıdır.

İkinci adım; KBB konsültasyonu istenerek, st solunum yolunda obstrüksiyona neden olan patolojilerin ve varsa cerrahi tedavi endikasyonunun belirlenmesidir [49], [50].

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda burun muayenesi hem burun tıkanıklığı şikayetine neden olabilecek problemlerin varlığını araştırmak hem de nazal

yolla PAP cihazı kullanmayı tercih eden olgularda cihaz uyumunu engelleyecek olası sorunların tespiti amacıyla yapılır. Rinoskopik muayenede internal-external nasal valv sorunları, septum eğrilikleri, konka sorunları veya polip gibi kitlesel lezyonlar ve rinosinüzit gibi mukozal hastalıkların varlığı değerlendirilmelidir. Nazofarenks muayenesinde aynı zamanda endoskopiden faydalanılabilir. Oral kavite muayene edilirken; dilin ağız içindeki konumu, boyutu, maksilla ve mandibulanın genişliği, bireyin kullanmış olduğu protezler ve oklüzyon durumu dikkatle değerlendirilmelidir. Protez kullanan olgularda protezler çıkartılarak muayene yapılmalıdır. Fizik muayene esnasında dilin ağız içindeki boyutu, sert ve yumuşak damakla ilişkisi değerlendirilmelidir. Dilin yumuşak damakla ilişkisi hem dilin boyutu hem de olası velofaringeal cerrahilere karar vermek açısından yararlıdır. Bu değerlendirme için Friedman dil pozisyonu kullanılabilir. Hastanın dili ile yumuşak damak-tonsillapalatina ilişkisi I den IV'e kadar numaralandırılır [51].

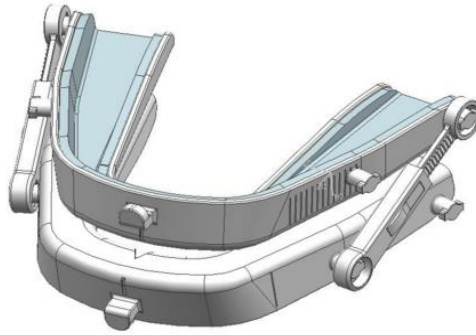


Şekil 3: Friedman Dil Pozisyonu

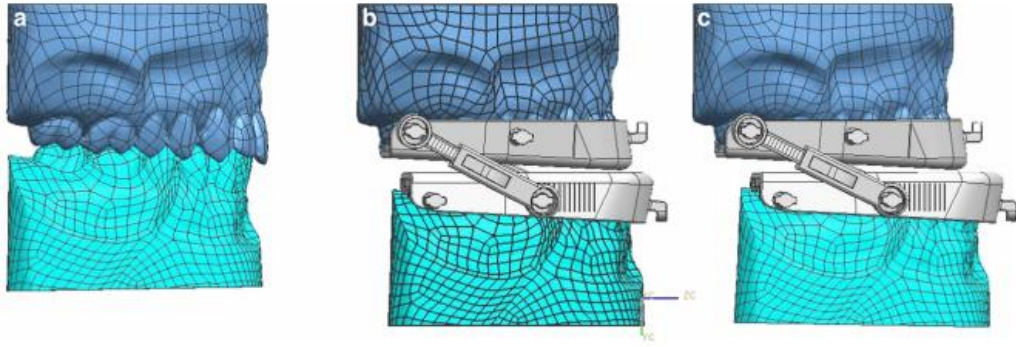
Yapılan çalışmalarda OSAS'lı olgularda hastalığın şiddeti arttıkça Friedman Dil Pozisyonu skorlarının da arttığı tespit edilmiştir [52]. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, farenksin uyku esnasında hava akımını sağlayacak kadar açık kalamamasına bağlı olarak oluşan bir hastalıktır. Dolayısıyla farenks muayenesi hem lümen genişliği açısından hem de mukozal ve çevresel organlar açısından değerlendirilmelidir. OSAS'lı olgularda farenks muayenesi esnasında hem hastalığa neden olan faktörlerin tespiti hem de olası tedavi planı açısından değerlendirilme yapılmaktadır. OSAS'ın polisomnografik olarak ağırlığı arttıkça farenksde çok seviyeli sorunların olduğu bilinmektedir. Farenk muayenesi laringoskop ve endoskop eşliğinde kolayca yapılabilir [52].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda altın standart tedavi yöntemi PAP tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OSAS'lı olgularda ($AHI > 15$) önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa ($AHI: 5-15$), semptomları belirgin veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir. Ancak güncel bilimsel uygulamaların aksine, ülkemizde CPAP/BPAP gibi cihazların rapor edilebilmesi için "Apne indeksinin (AI) en az 16 veya apne-hipopne indeksinin (AHI) en az 30 olması şart koşulmaktadır.

Ağız içi araç tedavisi veya cerrahi tedavi için en uygun hasta grupları basit horlaması veya hafif dereceli OSAS'ı olan olgulardır. Orta veya ağır dereceli olsalar bile PAP tedavisini tolere edemeyen veya kabul etmeyen olgularda da bu tedavi yöntemleri uygulanabilir. Amaç tam bir tedavi sağlanamasa bile hastalığın verdiği zararın en aza indirilmesidir.



Şekil 4: Ağız içi mandibula destekleyici araç ve dil sabitleyici cihaz



Şekil 5: Mandibuler destekleyici ağız içi araç uygulama örneği

a-) Normal maksillomandibuler pozisyon. b-c) destekleyici araç ile mandibulanın farklı derecelerde öne doğru yer değiştirmiş hali.

Algoritmanın son aşaması ise; tedavi yöntemi ne olursa olsun hastanın takibe alınmasıdır. Bu şekilde tedavi yanıtı izlenebilmekte ve OSAS sonuçları ortaya çıkmadan hastanın hayatını idame ettirmesi sağlanmaktadır [49], [50].

2.1.11. Osas; Sonuç ve Komplikasyonları

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

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

a-) Hipertansiyon

OSAS'lılarda sistemik HT %30-50 oranında görülür. OSAS'lı obezlerde bu risk, non-obezlerin 4,3 katıdır. OSAS'lılarda HT Mekanizmaları:

- Hipoksemi
- İntratorasik basınç dalgalanmaları
- Baroreseptör fonksiyonu
- Vasküler disfonksiyon
- Yüksek plazma adenosin düzeyi

Hipertansiyon hastalarına OSAS'ın sık görülen semptomlarının sorulması gerekir. Semptom olmasa bile;

-24 saatlik monitorizasyonda kan basıncında nokturnal %10 veya daha fazla artış varsa

-Holterde belirgin sinüs taşikardisi varsa

-Sekonder nedenler ekarte edildikten sonra HT medikal tedaviye yanıt vermiyorsa OSAS düşünülmelidir [53], [54].

b) Kardiyak Aritmiler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlarının yarısında aritmiler görülebilir. Sinüs bradikardisi(%7), atriyoventriküler blok (%11), ventriküler prematür atımlar, ventriküler taşikardi (%1-3), sinüs taşikardisi (%1-3) görülür. Kardiyak aritmiler OSAS'a bağlı ani ölüm nedenleri arasında sayılır [55], [56].

c) Sol Kalp Yetmezliği

Kapalı hava yoluna karşı yapılan inspiryum; intratorasik negatif basıncını ve sağ kalbe venöz dönüşü arttırır, interventriküler septumda sola kaymaya, sol ventrikül dolum yetersizliğine ve sol ventrikül atım volümünde azalmaya neden olur. Bu duruma bradikardi eklenince kardiyak output %30-50 azalır. Artmış sol ventrikül ardyükü ve kardiyak iş yükü artışı ile birlikte sistemik HT ve sol kalp yetmezliğine yol açar. Sol kalp yetmezliği olanların %50'sinde OSAS bulunurken, OSAS'da konjestif kalp yetmezliği riski 2,38 kat artar [57], [58].

d) Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sistemik HT ve artmış sempatik aktivite ateroskleroza kolaylaştırmaktadır. OSAS'lı hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/ reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak, endotel fonsiyon kaybına neden olur. Endotel fonksiyon kaybı ateroskleroza zemin hazırlar. Oksidatif stres OSAS'da mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizmalardandır. Anjiyografi ile KAH tespit edilen kadın hastaların %30'unda, erkek hastaların %37'sinde OSAS saptanmıştır. KAH olan hastaların ise %50'sinde OSAS görülmektedir. İskemik kalp

hastalıkları ve akut koroner sendrom OSAS'a bağılı ani ölümlerin nedenlerinden biridir [59].

e) Sağ Kalp Yetmezliği ve Pulmoner HT

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve remodelling sonucu pulmoner HT gelişebilir. Görölme sıklığı %20-41'dir. Overlap sendromunda sıklığı artar [60].

f) Serebrovasküler Hastalık

İnmeli hastaların %45-90'nında OSAS saptanmıştır. Normal uykuda NREM'de serebral kan akımı ve intrakranial basınç azalır, REM'de artar. OSAS'lılarda ise hipoksi ve apne süresi ile bağılantılı olarak arteriyel ve intrakranial kan basıncı artar ve hiperkapninin yol açtığı serebral vazodilatasyonla serebral kan akımı azalır. Ancak frontal bölgede kortikal arousallara bağılı olarak serebral kan akımı artmaktadır [61].

Pulmoner Komplikasyonlar

Overlap sendromu, OSAS ve diğfer solunum sistemi hastalıkları (KOAİ, astım, kistik fibrozis ve interstisiyel akciğfer hastalığı) ile birlikteliğı ifade eder. OSAS ve KOAİ birlikteliğı, tek tek hastalıkların klinik durumundan daha ağırdır. OSAS'lı hastalarda KOAİ seyri, hızlı ve prognozu kötüdür. OSAS, noktürnal astım patogeneğinde rol oynar. OSAS ve bronş astımı olan olgularda astım ataklarını başlatabilir. CPAP tedavisi, astımda noktürnal atakları kontrol altına alır ve bronş aşırı duyarlılığını azaltır [62].

Diyabetes Mellitus

OSAS'ta var olan kronik aralıklı hipokseminin pankreas beta hücresi disfonksiyonu ve insülin direncine yol açtığı bilinmektedir [63], [64]. OSAS diğfer risk faktörlerinden bağımsız olarak insülin direncine katkıda bulunur [65]. Artan AHI düzeyleri ile korele olarak insülin direnci seviyesinde artış görölmüştür [66]. OSAS'ta desatürasyon şiddeti ile korele olarak glukoz intoleransı derecesi de artar [67].

Obezite

Normalde yavaş dalga uykusunda salınan büyüme hormonu, OSAS'lılarda derin uyku kaybı nedeniyle supresedir, lipoliz bozulur ve obezite artar. OSAS'lı çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği görülebilir [68].

Nefrolojik Komplikasyonlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlularda apne sırasında tekrarlayan hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki dalgalanmalar sonucunda sağ atrium duvarında oluşan gerilmelerle atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar. ANP, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar, böylece idrar ve sodyum atılımını arttırır. Noktüri %28 oranında olup, oldukça sıktır. Noktüri miktarı AHI ile doğru orantılıdır. Hastalarda proteinüri ve noktürnal enürezis de görülebilir [69].

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Üst solunum yolu obstrüksiyonu sırasında, artmış solunum çabası ve abdominal basınçla gastrik basınç artışı gastroözefajeal reflüye neden olur. Geceleri göğüste yanma yakınması belirgindir. İntermittan hipoksemi, hiperlipidemi ve dolayısıyla hepatik steatoza yol açabilir [70].

Hematolojik Komplikasyonlar

Normalde uykuda eritropoetin azalırken, OSAS'lılarda bu azalma olmaz. Sekonder polisitemi %10 oranında görülür. Ayrıca trombosit agregasyonunda artma oluşur. Fibrinogen ve faktor VII düzeylerinde bir artma görülür. Anormal fibrinolizis vardır [71].

Libido Azalması ve Empotans

Hipotalamik-hipofizer-testiküler fonksiyon bozukluğuna bağlı olup, %28-50 oranında görülür ve AHI ile koreledir [72].

Nöro-Psikiyatrik Komplikasyonlar

-Depresyon (%30)

-Anksiyete ve ajitasyon

-Bilişsel bozukluk

-Karar verme yeteneğinde azalma, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması

-Kişilik değişiklikleri

-Diğer psikolojik bozukluklar (somatizasyon, obsesyon-kompulsiyon, noktürnal panik ataklar, psikotik epizodlar [73].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, majör depresif bir epizodun semptomlarını kolaylıkla taklit edebilir. Depresyon, OSAS'da görülen en sık ruh durumu bozukluğudur. Kadınlarda depresif semptomlar daha fazladır. Ayrıca OSAS'da serebrovasküler hastalık, sabah baş ağrısı, noktürnal epilepsi ve huzursuz uyku görülebilir. Serebrovasküler olay riski OSAS'lılarda 2 kat artmıştır [74].

Sosyo-ekonomik Sonuçlar

-Trafik ve iş kazaları

-Ekonomik kayıplar

-İş kaybı

-Evlilik sorunları

-Yaşam kalitesinde azalma

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlularda %22-75 oranında gündüz uykululuğu görülür. Trafik kazası yapma oranı normal popülasyondan 2-7 kat fazladır. OSAS'lı olguların %47.7'sinin en az bir kez trafik kazası yaptığı ve riskin 6.1 kat artmış olduğu saptanmıştır [75].

Diğer Komplikasyonlar

- İşitme kaybı

- Glokom

- Horlama sonucu işitme kaybı (gürültü şiddeti 65 dB) görülebilir. Tekrarlayan apneler sırasında intrakranial basınç artışı sonucu göz içi basınç artabilir. Özellikle tedaviye dirençli glokomlarda OSAS düşünülmelidir [76].

Sonuç olarak, tedavi edilmediği takdirde OSAS morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık olup, ciddi toplumsal sorunlara yol açar.

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. Tanım

Metabolik Sendrom terimi ilk olarak 1977 yılında Haller tarafından hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve bozulmuş glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılmıştır [77]. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır [78]. Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir [79]. Metabolik sendrom aterosklerotik kardivasküler hastalıkları risk faktörlerinin kombinasyonundan oluşmaktadır [80]. Metabolik sendromda ayrıca hiperkoagülabilite, mikroalbuminüri ve endotel disfonksiyonu söz konusudur [81], [82].

2.2.2. Epidemiyoloji

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen metabolik sendromun sıklığı farklı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişmekle birlikte, küresel bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir [83].

Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan bir çalışmada 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) [84]. 2010 yılında ülkemizde 4057 birey üzerinden yapılan bir çalışmada, bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, 60-64 yaşlarındaki

bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır [85]. Modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir [86]. Postmenapozal dönem, sigara içme, düşük gelir düzeyi, yüksek karbonhidrat diyeti, fiziksel inaktivite metabolik sendrom sıklığını arttıran diğer nedenlerdir [87].

2.2.3. Tanı Kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü 1998 yılında metabolik sendromu aşağıdaki şekilde tanımlamıştır [78];

Tablo 5: Dünya sağlık örgütü metabolik sendrom tanı kriterleri

• Diyabet • Bozulmuş açlık glukozu ile bozulmuş glukoz toleransı • İnsülin direnciyle	Aşağıdakilerden en az ikisi: • Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg) • Hiperlipidemi • Santral obezite • Mikroalbuminüri
---	--

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) 2001 yılında yetişkinlerde aşağıdaki kriterlerden 3'ünün varlığının metabolik sendrom tanısı için yeterli olduğunu bildirmiştir [79];

Tablo 6: NCEP ATP-III metabolik sendrom tanı kriterleri

• Abdominal obezite (Erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm) • Hiperglisemi (Açlık kan şekeri ≥ 110 mg /dl) • Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mm-Hg) • Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) • Düşük HDL (Erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl))

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise 2005 yılında farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin baz alındığı global bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre santral obezite ve yüksek trigliserid düzeyleri insülin direncini göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite olması koşulu aranmalıdır şeklinde tanımlanmıştır. Bu kılavuzda DSÖ ve NCEP-ATP III kılavuzlarından farklı olarak santral obezite için farklı ırklar için farklı eşik değerler kabul edilmiştir. Santral obezite bel çevresinin Avrupalı erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm; Japon erkeklerde 85 cm, kadınlarda 80 cm'in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır [88].

Tablo 7: Uluslararası diyabet federasyonu metabolik sendrom tanı kriterleri

Santral obezite(Avrupalı erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm) 	Aşağıdakilerden en az ikisi: • Yüksek açlık glukozu (≥ 100 mg/dl) • Hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg) • Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) • HDL Kolesterol erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
--	--

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri ise aşağıdaki gibidir (2005) [89].

Tablo 8: Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri: • Diabetes mellitus • Bozulmuş glukoz toleransı • İnsülin direnci	Aşağıdakilerden en az ikisi: • Hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 130 , diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) • Dislipidemi (trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m ² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda 80 cm)
--	--

2.2.4. Metabolik Sendromda Tedavi Yaklaşımları

Genetik özellikler dışında, çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olan Metabolik Sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Amaç diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesidir. Metabolik Sendromda dolaşımda yüksek trigliserit ve serbest yağ asitleri düzeyleri söz konusudur [90]. Uygun bir beslenme ve egzersiz programıyla sağlanan kilo kaybı, Metabolik Sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Metabolik Sendromun önlenmesinde ve tedavisinde yaşam tarzının düzenlenmesi en öncelikli ve etkili yaklaşımdır. Bunun yanında insülin direncini azaltan, kan basıncını ve serum lipid profilini düzelten, tip 2 diyabet gelişimini ve aterotrombotik olayları önlediği kanıtlanmış, farmakolojik ajanlarında tedavide yeri vardır [91].

2.3. Sendrom Z

2.3.1. Tanım

OSAS'ın Metabolik Sendromun bir komponenti olabileceği kavramı ilk olarak 1998 yılında Wilcox ve ark tarafından öne sürülmüştür. Çalışmada Metabolik Sendrom ile OSAS yakın ilişkisini tanımlamak için Sendrom Z terimi kullanılmıştır. Metabolik Sendrom; hipertansiyon ($\geq 130/85$ mm-Hg), Santral obezite (E >102 cm, K >88 cm), insülin direnci (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl), hipertrigliseridemi (açlık kan trigliserit ≥ 150 mg/dl) ve düşük açlık kan HDL-C seviyesi (E <40 mg/dl, K <50 mg/dl) bileşimi ve etkileşimini ele alan bir klinik tanımlamadır. Bu parametrelerden 3 tanesinin bulunması Metabolik Sendrom varlığı için yeterlidir. Metabolik Sendromlu bir hastada OSAS varlığı Sendrom Z olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada OSAS'ın da bu hastalık grubunun bir komponenti olabileceği belirtilmektedir [92]. Bariyatrik cerrahi için bekleyen hastalar üzerinden Sendrom Z sıklığının araştırılması amaçlı yürütülmüş bir çalışmada orta-şiddetli OSAS hastalarında sistolik tansiyon ve insülin direnci oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun yanında OSAS'lı hastalarda Metabolik Sendromun bütün parametreleri yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada vücut kitle indeksi ile yaş bakımından OSAS'lı hastalar anlamlı fark göstermemiş olup boyun ve bel çevresi OSAS'lı hastalarda daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. Çalışmada Sendrom Z prevalansı %75,8 olarak bulunmuştu [93]. Akut koroner sendrom ile başvuran ve Metabolik Sendrom tanısı alan 61 hasta üzerinde yapılmış olan bir çalışmada Sendrom Z prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir(%34) [94]. Bunlara ek olarak yapılmış birçok çalışmada Metabolik Sendrom ile OSAS birlikteliğinin yüksek oranlarda olduğunu göstermektedir [95]–[98]. Xu ve ark tarafından yürütülmüş bir çalışmada Metabolik Sendrom ve OSAS arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir [99]. Başka bir başka çalışmada OSAS hastalarında Metabolik Sendrom sıklığı %51 olarak bulunmuş olup orta-şiddetli OSAS gruplarına farklı Metabolik Sendrom bileşenlerinin eşlik ettiği görülmüştür. Çalışmada hafif OSAS grubundaki hasta gruplarında genellikle Metabolik Sendrom bileşenlerinin eşlik etmediği görülmüştür [100].

OSAS'ta görülen aralıklı hipokseminin obezite olmaksızın visseral adipoz doku inflamasyonu ile Metabolik Sendrom bulgu ve semptomlarına yol açtığı birtakım hayvan çalışmalarında gösterilmiştir [63]. OSAS'ta tekrarlayan uyku bölünmeleri,

aralıklı hipoksi ve hiperkapni periyotları oksidatif stres oluşumuna yol açar [101]. OSAS; Oksijen desatürasyon ve reoksijenizasyon atakları artmış oksidatif stres, artan endotelin düzeyleri, azalmış NO seviyesi, artmış kan sitokin seviyeleri (CRP, IL-6, TNF-alfa) ile ilişkilidir [102]. Artmış oksidatif stres; vasokonstriksiyon, trombosit adesyonunda artış, sistemik inflamasyon ve hiperkoagülasyona yol açar [103]. OSAS lı hastalarda yüksek TNF-alfa düzeyleri söz konusudur ve etkili CPAP tedavisi ile TNF-alfa düzeylerinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir [104]. Dolaşımdaki yüksek TNF-alfa düzeylerinin erken ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu ve koroner kalp hastalığı ve KKY gelişimi için risk uyarıcısı olabileceği belirtilmektedir [105]. CRP; IL-6 ya yanıt olarak karaciğerde üretilen bir enflamasyon belirteçidir [106]. CRP ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan sistemik inflamasyon biyobelirteçlerindendir. Yüksek duyarlılıklı CRP(hs-CRP) kardiyovasküler risk değerlendirilmesi için en yaygın kullanılan belirteçtir [107]. Obstruktif Uyku Apnesinde, uyku fragmantasyonu ve sağlıklı uyku uyuyamama durumu metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol almaktadır [108]. OSAS'ta hastalık şiddeti ile korele olarak Metabolik Sendrom sıklığı, insülin direnci ve hs-CRP seviyesi artmış bulunmuştur [109]. OSAS şiddetindeki artış santral obezite, diyastolik kan basıncı, hs-CRP ve açlık glukoz seviyelerinde artış ile uyumlu görülmüştür [110]. Daha önceden yürütülmüş birtakım hayvan çalışmalarında nokturnal hipokseminin oksidatif ve inflamatuvar yolları aktive edip nöronal apoptozu ve nörobilişsel disfonksiyonunu tetikleyebildiği gösterilmiştir. Bu durumun uyanıklığı kontrol eden beyin bölgelerinde nöral hasara yol açabildiği ve OSAS'ta var olan GAUH durumunun bundan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Bu durumun otonom sinir sisteminde düzensizlik, hipotalamo-hipofiziyer adrenal aks aktivitesi üzerinde değişiklikler ve artmış sistemik inflamasyona katkıda bulunabileceği ve Metabolik Sendrom gelişimine yol açabileceği unutulmamalıdır [111].

2.3.2. OSAS ve Obezite

Son yıllarda obezite, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artan bir yaygınlık ile dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Fiziksel aktivite azlığı, artan yüksek yağ açısından zengin diyetlerin tüketimi, yüksek kalorili diyetler ile beslenme bunun sebepleri arasında sayılabilir.

Obezite farengeal hava yolu daralmasına yol açarak OSAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır [112]. OSAS sıklıkla dil ve parafarengeal bölge yağ birikimi, farengeal dilatatör kaslarında tonus kaybı nedeniyle üst hava yollarının daraldığı obez bireylerde görülür [113]. OSAS sıklığı %3-7 arasındadır ve obezite dominant bir risk faktörüdür [114]. Vücut ağırlığında %10'luk bir artışın OSAS riskini 6 kat arttırdığı gösterilmiştir [115]. OSAS; BMI'den ziyade artmış bel çevresi oranı ile ilişkilidir [116]. Bel çevresi çapında artış OSAS insidansında artış ile ilişkilidir. Santral obezite, periferik obezitenin aksine boyundaki yağ birikimi ile daha yakından ilişkilidir. Bu durum uykuda üst hava yolunun daha belirgin bir şekilde daralmasına yol açar [117]. Artmış bel çevresi oranları obez olmayan bireylerde bile OSAS insidansında artış ile ilişkilidir. Bel çevresinde yaklaşık 15 cm lik bir artışın OSAS riskini 4 kat arttırdığı gösterilmiştir [118]. Adipoz doku tarafından salınan bir dizi sitokin ve inflamatuvar faktör glukoz ve lipid metabolizması homeostazisini düzenler. Adipoz doku tarafından salınan leptin iştah, obezite ve insülin duyarlılığını düzenler [119]. Leptin, iştahı ve enerji kullanımını düzenleyen adiposit orjinli bir hormondur. OSAS'lı hastalarda kilo alımına katkıda bulunan leptin direnci söz konusudur [120]. Leptin salınımı hipoksi ve stres ile uyarılır ve bu süreçte hipotalamo-hipofiziyer adrenal aks aktif rol alır [121]. Leptin reseptörleri solunum yolları bronş epitel hücreleri üzerinde bulunur [122]. Yüksek leptin seviyeleri solunum yollarında güçlü bir proinflamatuvar yanıt oluşturur [123]. Leptin yüksek bronşiyal hiperreaktivite ile ilişkilidir [124]. Leptin direnci aynı zamanda kilo alımını arttırıp hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk teşkil etmektedir [125]. Yapılmış birtakım çalışmada artmış kan leptin seviyelerinin OSAS'lı hastalarda uzamış hipoksemi ve artmış AHİ düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [126]. Yine başka bir çalışmada sürekli pozitif hava yolu basıncı ile tedavi edilen hastalarda plazma leptin düzeylerinde belirgin bir şekilde azalma görüldüğü gösterilmiştir [127]. Adipoz dokudan salınan bir başka protein olan adiponektin düzeylerinin OSAS'lı hastalarda azaldığı gösterilmiştir [128]. Adiponektin AMP kinaz ve diğer sinyal yollarını aktive ederek insülin duyarlılığı, glukoz ve lipid metabolizması dengesini korumada kritik bir rol oynar [129]. Düşük kan adiponektin düzeyleri Metabolik Sendrom ve Diyabetes Mellitus gelişimi ile ilişkilidir [130]. Adiponektin düzeyleri obez bireylerde normal bireylere oranla daha düşüktür. OSAS'lı hastalarda bu düzeyin daha da azalmış olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca bu çalışmalarda azalmış adiponektin düzeylerinin AHİ ile negatif korelasyon ilişkisi içerisinde olduğu gösterilmiştir [131]. Bir başka adipokin olan resistin in OSAS'lı obez hastalarda artmış olduğu görülmüştür [132]. Resistin; TNF-alfa, IL-6 ve diğer inflammatuar sitokinlerin salınımını destekler [133]. Adipoz doku makrofajları TNF-alfa ve IL-6 için önemli bir kaynak oluşturur. Her iki mediatöründe insülin direncinde rol alabileceği ve Metabolik Sendromlu bireylerde bu proinflammatuar mediatör düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri aynı zamanda OSAS'lı hastalardada yüksek bulunmuştur. OSAS'lı hastalarda inflammatuar sitokinler (TNF-alfa ile IL-6) gündüz aşırı uyku hali ile ilişkili bulunmuştur. Obezite; OSAS'lı hastalarda artmış sitokin üretimi ile birlikte inflammatuar kaskadı aktive edebilir ve metabolik sürece katkıda bulunabilir. Bunun yanından OSAS'lı hastalarda obeziteden bağımsız olarak bu sitokinlerin arttığı ve inflammatuar sitokinlerin OSAS'lı hastalarda artışının sadece adipozite ile ilişkili olmadığı aynı zamanda OSAS'ın bu duruma yol açabildiği görülmüştür [120]. Adipoz dokunun dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin önemli bir kısmının sağlayıcısı olduğu belirtilmektedir [134]. Yüksek IL-6 düzeyleri ayrıca lipolizi inhibe eder ve adipogenezi uyarır [135]. Obez bireylerin yağ dokusunda artmış TNF-alfa, adiponektin üretimini azaltabilir [136]. Bunun yanında adiponektin de TNF-alfa üretimini ve aktivitesini azaltır [137]. Midede üretilen bir peptit olan ghrelin iştahı düzenlemede etkili olup obez bireylerde salınımı azalır. Kilo kaybı ile birlikte salınımı artar, böylece iştahı uyandırır [138]. OSAS'lı hastalarda Ghrelin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve 2 günlük CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir [139].

2.3.3. OSAS ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, Metabolik Sendrom patogenezinde merkezi bir role sahiptir [140]. OSAS'ta var olan kronik aralıklı hipokseminin pankreas beta hücresi disfonksiyonu ve insülin direncine yol açtığı bilinmektedir [63], [64]. OSAS diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak insülin direncine katkıda bulunur [65]. Artan AHİ düzeyleri ile korele olarak insülin direnci seviyesinde artış görülmüştür [66]. OSAS'ta desatürasyon şiddeti ile korele olarak glukoz intoleransı derecesi de artar [67]. Daha önce yüksek irtifaya bağlı hipoksinin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir. Bu

hipoksinin tek başına insülin direncine yol açabildiğinin kanıtıdır [141]. OSAS hastalarında Tip 2 Diyabet prevalansı daha yüksektir ve CPAP tedavisinin takiplerde HbA1c düzeylerini azalttığı gösterilmiştir [142]. Aralıklı hipoksemi ve oksidatif stresin insülin direncine yol açan temel faktörler olabileceği belirtilmiştir. Muhtemel mekanizmalar aşağıdaki gibidir [143], [144];

Tablo 9: Uyku apne sendromunda insülin direnci gelişiminde olası mekanizmalar

- Hipokseminin pankreas beta hücre ATP sentezi inhibisyonu ile insülin sekresyonunda azalmaya neden olması
- Hipokseminin insülin reseptör tirozin kinaz forforilasyonunu engellemesi ve insülin reseptör hassasiyetinde azalmaya yol açması
- Hipokseminin sempatik yolak aktivitesinde artış ile glikojenoliz ve glikoneogenezi aktive etmesi
- Hipoksemi ve hiperkapninin kemoreseptörler aracılığıyla insülinin biyolojik etkilerini antagonize edebilen epinefrin ve glukokortikoid salınımında artışa yol açması
- Hipoksemi ve oksidatif stresin inflamasyon artışı ile insülin direncine katkıda bulunması

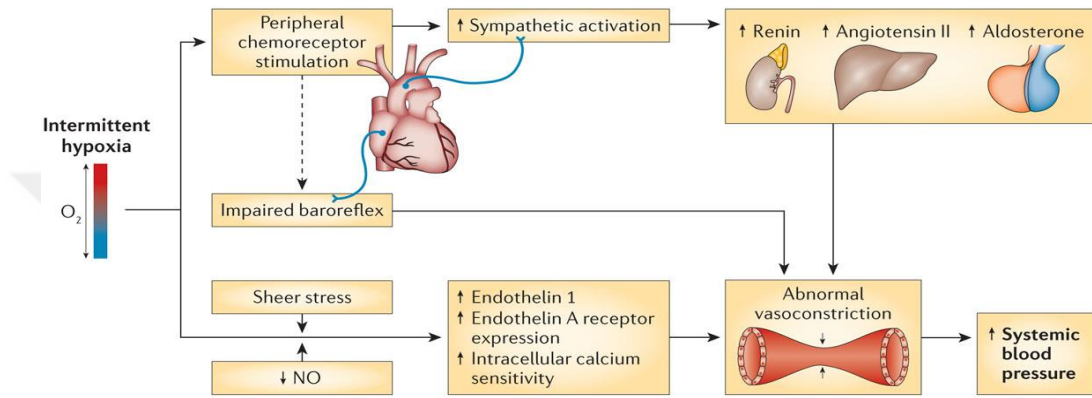
OSAS'ın bağımsız olarak Metabolik Sendromun bir bileşeni olan insülin direncine yol açtığı açıktır. OSAS'ta hipokseminin sempatik aktivite artışından sorumlu tutulduğu ve artan kortizol, epinefrin, norepinefrin seviyelerinin insülin direnci gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir. Ek olarak OSAS'ta sistemik proinflamatuvar belirteçlerde eşzamanlı bir yükselme vardır(TNF-alfa ve IL-6). OSAS'lı hastalarda artmış hs-CRP seviyeleri mevcut olup artmış proinflamatuvar mediatörler insülin direnci ile doğrudan ilişkili bulunmuştur [145]. OSAS'ta var olan aralıklı hipoksinin sempatik ve hipotalamo-hipofiziyer aks aktivasyonu sonucu insülin direnci ve hiperglisemiye yol açtığı belirtilmiştir [146]. Hipoksemi ile birlikte artan sempatik aktivite glikojenoliz ve glikoneogenezi arttırarak glukoz homeostazisini bozar ve insülin direnci geliştirir [147]. Uyku yoksunluğu pulsatil kortizol salınımına yol açar [148]. Kesitsel veriler hipergliseminin ve insülin direncinin OSAS'lı

hastalarda obeziteden bağımsız olarak görüldüğünü göstermektedir [114], [120]. Sempatik aktivitede artış lipolizi artırır ve artan kan serbest yağ asitleri yüzdesi insülin direncini artırır [149]. Metabolik Sendromda artmış olan kan serbest yağ asitleri kas hücreleri tarafından kullanılır. Postprandiyal glukozun ana kullanım yeri olan kas hücreleri glukozu kullanamaz duruma geldiğinden glukoz dolaşımında kalır ve hiperglisemi tablosu gelişir [150].

2.3.4. OSAS ve Hipertansiyon

Uyku apnesinin hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu daha önce çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [151]. Uyku apneli hastaların yaklaşık %40 kadarında hipertansiyon görülebilmektedir. Ayrıca hipertansif hastalarında %30 oranında gizli uyku apnesinin görüldüğü belirtilmiştir [152]. OSAS'ta hipertansiyon gelişim nedenleri arasında sempatik aktivasyon, inflamasyonda artış, hiperleptinemi, insülin direnci, endotel disfonksiyonu, oksidatif strese artış ve baroreseptör duyarlılığında azalma sayılabilir [153]–[155]. OSAS'lı hastalarda artmış sempatik aktivite serum ve idrar katekolamin düzeylerindeki artış ile gösterilmiş, bu düzeylerin CPAP tedavisine yanıt olarak azaldığı görülmüştür [156]. Renin-angiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu OSAS'lı hastalarda hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir [157]. Bunun yanında azalmış baroreseptör duyarlılığı ile artan kan TNF-alfa düzeyleri de hipertansiyona katkıda bulunabilir [158]. Hayvanlarda leptin replasmanının artmış kan basıncı düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [159]. Hipoksemi periferel kemoreseptörler aracılığı ile sempatik sistem aktivasyonu ve hipertansiyon ile ilişkilidir [160]. Hipoksemi ve uyku fragmentasyonu hipotalamo-hipofiziyer adrenal aks işlevini değiştirir. Bu değişim gelişen hipertansiyonun nedenleri arasında sayılabilir [161]. Strese sekonder Hipotalamo-hipofiziyer adrenal aks aktivasyonu ile birlikte artmış ACTH ve aldosteron seviyelerinin dirençli hipertansiyon ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir [162]. CPAP tedavisinin OSAS'lı hastalarda dirençli hipertansiyonda iyileştirmeye yol açtığı ve kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir [163], [164]. OSAS hastalarında kan endotelin seviyelerinde artış ve NO seviyelerinde azalma söz konusudur, bunun kan basıncı üzerinde olumsuz sonuçları olmaktadır. CPAP düzenli tedavisi ile kan endotelin ve NO seviyelerinin normale döndüğü gösterilmiştir [165]. Metabolik Sendromlu hastalarda artan hipertansiyon

oranlarının nedenleri arasında insülin direnci nedeniyle insülinin vazodilatatör etkinliğinin azalması sayılabilir. İnsülin vasküler endotelden potent vazodilatatör etkinliği olan NO'nun salınımını artırır [166], [167]. Bir başka çalışmada dolaşımda var olan fazla serbest yağ asidi oranlarının vasküler yapılar üzerinde konstriktif bir etkisinin olduğu ve bununla hipertansiyon gelişmesinde katkıda bulunabileceği belirtilmektedir [168].



Şekil 6: OSAS'ta hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan faktörler [169].

2.3.5. OSAS ve Dislipidemi

Daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalar OSAS'ın dislipidemi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [170]. Sendrom Z'li hastalarda kan HDL kolesterol seviyelerinin diğer bireylere oranla daha düşük olduğu belirtilmiştir [171]. OSAS'lı hastalarda kontrol gruplar ile kıyas edildiğinde daha yüksek okside LDL seviyeleri ve daha yüksek HDL disfonksiyonunun görüldüğü izlenmiştir [170]. İspanyada yürütülmüş bir çalışmada uyku fragmantasyonu ve oksijen desatürasyonu düşük HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur [172]. İnternal hipokseminin lipoprotein sekresyonunu arttırdığı, lipit sentezinde kilit rol oynayan sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1(SREBP-1) ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir [173], [174]. Obezite ile korele olarak kan trigliserit seviyelerinde artış görülürken yüksek dansiteli lipoprotein oranlarında ise azalma görülür [175].

3. MATERİYAL ve METOD

Prospektif olarak yürütölmüş olan çalışmamıza 31.10.2018 ile 13.02.2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Faköltesi Hastanesi Uyku Ünitesine yatan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 15 yaşından büyük bütün hastalarımız dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Tıp Faköltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onam alınmıştır. Çalışmaya dahil olmak isteyen bütün hastalarımızdan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onam alındı. Polisomnografi testine tabi olacak hastalarımızdan işlem günü ve işlem öncesi uygun detaylı anamnez alınmıştır. Bilinen kronik hastalık öyküsü, antihipertansif ilaç kullanımı, antidiyabetik ilaç kullanımı, lipit düzenleyici ilaç kullanımı, ek ilaç kullanım öyküsü, horlama-tanıklı apne-gündüz aşırı uykululuk durumu, sigara-alkol kullanım durumu sorgulanmıştır. Hastaların ayrıca Epworth Uykululuk Skalası ile gündüz aşırı uykululuk düzeyleri skorlaması yapılmıştır. Hastalardan 5 dakika arayla iki defa istirahat tansiyon değerleri mm-Hg cinsinden ölçöldü, her iki ölçümün sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin aritmetik ortalaması baz alındı. İşlem günü hastaların üzerlerinde ince bir elbise olacak şekilde kilogram cinsinden ağırlıkları ölçöldü. Hastaların boyları, anterior-superior iliyak krest-12. kaburga alt sınırı orta noktasından olacak şekilde bel çevreleri, laringeal prominens seviyesinden boyun çevreleri santimetre cinsinden ölçöldü. Test sonrası aç karna poliklinik müracaatı önerilen hastalardan aç karna serum glukoz, total kolesterol, LDL-C, VLDL-C, HDL-C, trigliserit değerleri ölçöldü. Açlık kan şekeri ve serum lipit paneli Biyokimya Architect c16000 cihazları aracılığıyla spektrofotometrik yöntemle ölçölmüştür. Çalışmaya dahil edilmiş olan 54 hasta kontrol kan değeri çalışmadığı için, 23 hastada da yetersiz uyku kalitesi nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır.

Metabolik Sendrom kriterleri olarak Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; **NCEP-ATP III**) kriterleri baz alınmıştır. Bu kriterlerden 3 tanesini karşılayan hastalar Metabolik Sendrom olarak kabul edilmiştir (Tablo 7).

Uygulanan İşlem: 44 kanallı, dijital videolu polisomnografi ile uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre EEG, EOG, çene ve her iki pretibial EMG, EKG, pulse oksimetre, PTT, torako-abdominal solunum çabası, oro-nazal hava akımı, horlama

sesi, nabız ve vücut pozisyonu kayıtları ile tüm gece polisomnografisi çalışıldı. Kayıt sırasında bir uyku teknisyeni bütün çekim süresince hazır bulundu. Polisomnografi test sonuçlarına göre hastalar Apne-Hipopne İndeksi (AHI) $<5/h$ (basit horlama), $5-15/h$ (hafif uyku apnesi), $16-30/h$ (orta uyku apnesi) ve $>30/h$ (ağır uyku apnesi) olarak gruplandırılmıştır.

İstatistik verilerinin hesaplanmasında SPSS 22 programı kullanıldı. İstatistik anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Öncelikle demografik verilerin ortalamaları ve gruplar arası farkları hesaplandı. Sayısal ve nominal verilerin ortalamaları hesaplandı. İstatistik işlemleri yapılmadan önce sayısal verilerin dağılımına Kolmogorov Smirnow testi ile bakıldı. Normal dağılan verilerin istatistik işlemleri parametrik testler ile yapıldıktan sonra non-parametrik testler ile doğrulandı. Normal dağılmayan verilerin analizi non-parametrik testler ile yapıldı. Bağımsız ikili gruplar arasındaki sayısal veriler normal dağıldığında, bu sayısal verilerin ortalamalarının kıyaslanmasında Student t testi kullanıldı, ayrıca Mann Whitney U testi ile doğrulandı. Normal dağılmayan verilerde sadece Mann Whitney U testi kullanıldı. Çoklu sayısal verilerin kıyaslanmasında One Way Anova ve bunun non parametric versiyonları olan Kruskal-Wallis H (normal dağılan veriler için) ve Jonckheere-Terpstra (normal dağılmayan veriler için) kullanıldı. Çoklu gruplar arasında anlamlı fark çıkan durumlarda bu farkın nereden kaynaklandığı daha sonra ikişerli gruplar arasında istatistik yapılarak tespit edildi. Bağımsız gruplar arasındaki oranların kıyaslanmasında Ki Kare testi kullanıldı.

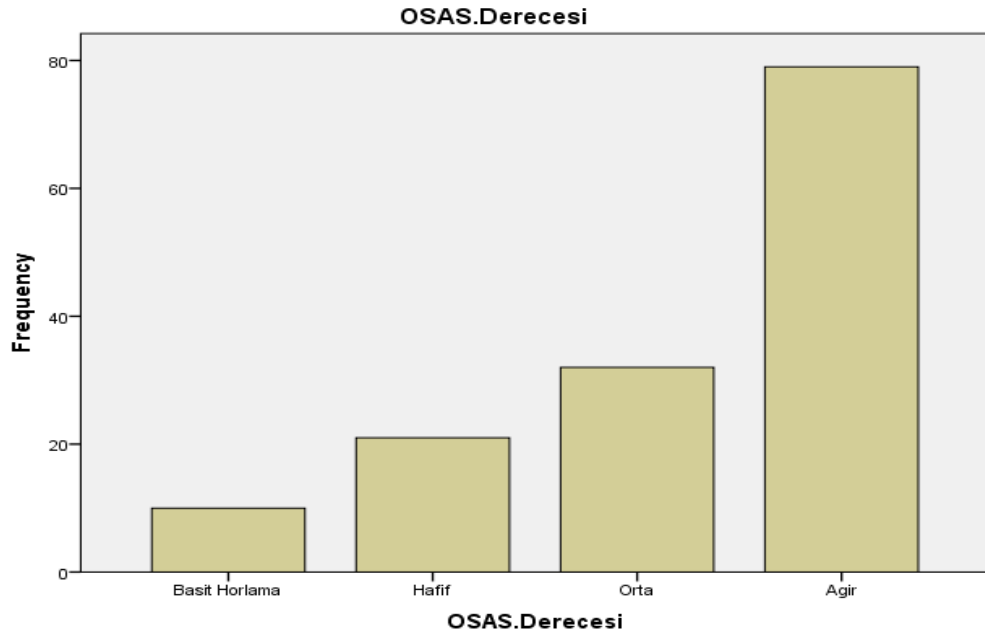
4. BULGULAR

4.1. Uyku Apneli Hastalarda Sendrom Z Sıklığı ve Birtakım İstatistiksel Veriler

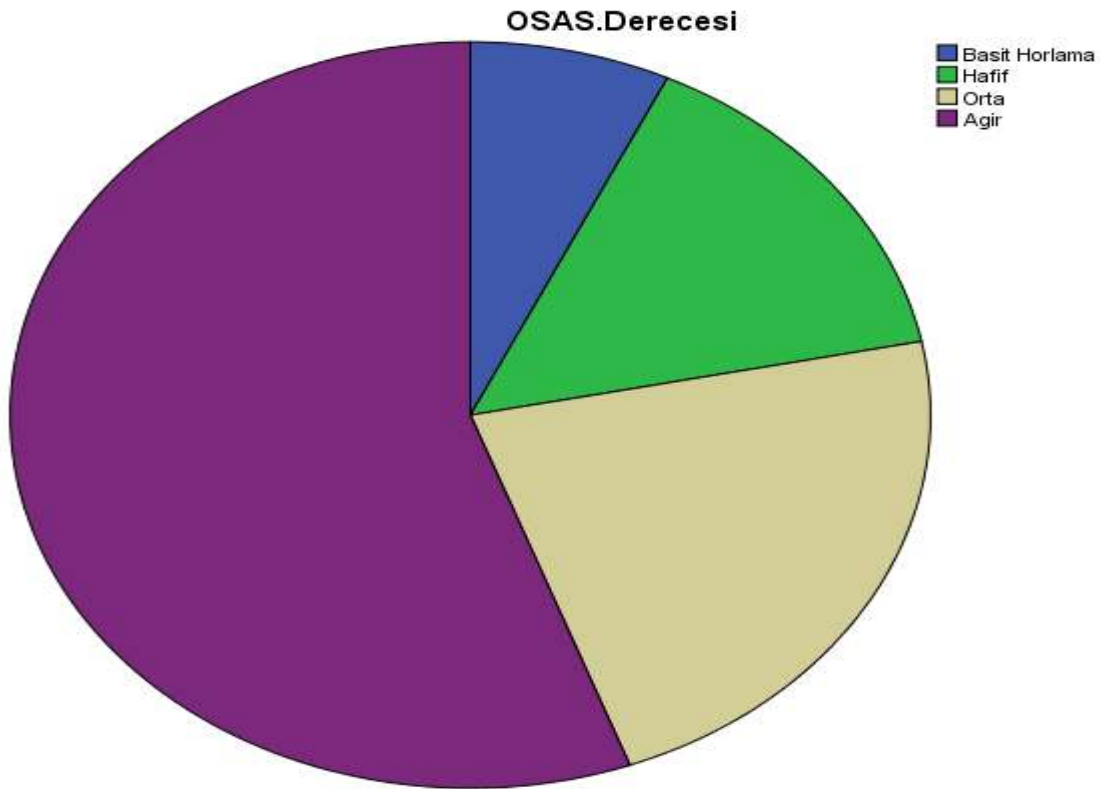
Çalışmaya dahil edilen ve çalışma şartlarını karşılamış olan toplam 142 hasta üzerinde çalışmamızı yürüttük. Hastalarımızın 94 tanesi erkek 48 tanesi kadınlardan oluşmaktadır. Hastalarımızın 10 tanesi basit horlama, 21 tanesi hafif OSAS, 32 tanesi orta OSAS ve 79 tanesi ağır OSAS olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar arasında 132 hasta OSAS olarak değerlendirilmiş olup çalışmada OSAS sıklığı %92,9 olarak değerlendirilmiştir. Basit horlama hasta sayısının belirgin bir şekilde daha az olması çalışmamızı istatistiksel verimlilik açısından önemli derecede etkilemiş olabilir. Metabolik Sendrom kriterleri olarak Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; **NCEP-ATP III**) kriterlerinin baz alınmıştır. Hipertansiyon ($\geq 130/85$ mm-Hg), santral obezite ($E > 102$ cm, $K > 88$ cm), insülin direnci (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl), hipertrigliseridemi (açlık kan trigliserit ≥ 150 mg/dl) ve düşük açlık kan HDL-C seviyesi ($E < 40$ mg/dl, $K < 50$ mg/dl) kriterlerinin 3'ünü karşılayan hastalar Metabolik Sendrom olarak değerlendirildi. Metabolik Sendromlu bir hastada OSAS varlığı Sendrom Z olarak tanımlanmaktadır. Toplamda 82 hasta Metabolik Sendrom kriterlerine uymakta olup hastalarımızda Metabolik Sendrom prevalansı %57,7 olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar baz alındığında 79 tanesi Sendrom Z kriterlerini karşılayıp tüm hastalar arasında Sendrom Z sıklığı %55,6 olarak bulunmuştur. OSAS hastalarında Sendrom Z oranı %59,8, Metabolik Sendrom hastalarında ise Sendrom Z oranı %96,3 olarak bulunmuştur. Hastalardan 55 tanesi (%38,7) sigara içicisi olup, 12 tanesi ise (%8,5) alkol kullanmaktadır.

Tablo 10: Çalışmaya dahil olan hastaların OSAS ağırlık dereceleri sayısal verileri ve yüzdeleri

	Frequency	Percent%
Basit Horlama	10	7
Hafif OSAS	21	14,8
Orta OSAS	32	22,5
Ağır OSAS	79	55,6
Tüm Hastalar	142	100



Şekil 7: AHİ'ne göre hastaların gruplar arasındaki dağılım oranları, grafik halinde



Şekil 8: AHİ'ne göre hastaların gruplar arasındaki dağılım oranları, pasta dilimi şeklinde

4.2. Demografik Özelliklerin Uyku Apnesi Ağırlık Dereceleri ve Uyku Apnesi İle İlişkisi İlişkisi

Tablo 11: Hastaların başlıca demografik özelliklerinin farklı gruplardaki ortalamaları

		Tüm hastalar(n=142)	Basit Horlama(n=10)	Hafif OSAS(n=21)	Orta OSAS(n=32)	Ağır OSAS(n=79)
Yaş		47,45±12,9	36,1±15,4	42,2±9,4	49±9,9	49,5±13,6
Ağırlık (kg)		88,3±14,5	78,7±14,6	91,1±16,3	85,9±12,5	89,8±14,5
BMI (kg/m ²)		32,5±6,2	27,8±3,1	32,9±7	31,6±5,5	33,3±6,2
Boyun Çevresi (cm)	E(n=94)	39,3±2,7	38,7±1,9	38,4±2,7	39,1±2,8	39,7±2,8
	K(n=48)	37,6±3	33±4,2	38,1±2,9	37±1,8	38±3,1
Bel Çevresi (cm)	E(n=94)	104,6±10	100,1±6,8	101,4±10,8	103,8±10,6	106,3±9,7
	K(n=48)	112,4±17,3	82,5±12	114,3±14,1	109,8±10,9	115,1±18,9

Tablo 12: Yaş ve ağırlık faktörlerinin AHİ ilişkisi

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Yaş	Between Groups	2298.212	3	766.071	4.921	.003
	Within Groups	21484.942	138	155.688		
	Total	23783.155	141			
Ağırlık	Between Groups	1453.647	3	484.549	2.339	.076
	Within Groups	28591.817	138	207.187		
	Total	30045.465	141			
	Total	5426.442	141			

Yaş faktörü OSAS ağırlık derecesi ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 13: OSAS farklı grupları arasında yaş faktörünün karşılaştırılması

(I) OSAS.Derecesi	(J) OSAS.Derecesi	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Basit Horlama	Hafif	-6.186	4.794	.571	-18.65	6.28
	Orta	-12.994*	4.520	.024	-24.75	-1.24
	Ağır	-13.495*	4.188	.009	-24.39	-2.60
Hafif	Basit Horlama	6.186	4.794	.571	-6.28	18.65
	Orta	-6.808	3.504	.215	-15.92	2.30
	Ağır	-7.309	3.063	.085	-15.28	.66
Orta	Basit Horlama	12.994*	4.520	.024	1.24	24.75
	Hafif	6.808	3.504	.215	-2.30	15.92
	Ağır	-.501	2.615	.997	-7.30	6.30
Ağır	Basit Horlama	13.495*	4.188	.009	2.60	24.39
	Hafif	7.309	3.063	.085	-.66	15.28
	Orta	.501	2.615	.997	-6.30	7.30

Bu fark temel olarak basit horlama-orta OSAS ve basit horlama ağır OSAS hasta grupları arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

Tablo 14: BMİ, bel çevresi ve boyun çevresinin AHİ ile ilişkisi

	N	Mean	Std. Deviation	Asymp. Sig.
BMİ	142	32.494	6.2072	0,021
Boyun Çev.	142	38.77	2.948	0,71
Bel Çevresi	142	107.25	13.432	0,008

OSAS ağırlık dereceleri üzerine etkinlik

- BMİ ile bel çevresi faktörleri açısından istatistiksel anlamlılık var, Boyun Çevresi oranları anlamlı değil.

BMİ ve bel çevresinin OSAS ağırlık derecesi üzerine etkinlik derecesi istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 15: BMİ ile bel çevresi faktörlerinin farklı OSAS grupları arasında karşılaştırılması

Dependent Variable	(I) OSAS.Derecesi	(J) OSAS.Derecesi	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
BMI	Basit Horlama	Hafif	-5.1005	1.8421	.057
		Orta	-3.8225	1.3952	.062
		Agir	-5.5518*	1.2197	.001
	Hafif	Basit Horlama	5.1005	1.8421	.057
		Orta	1.2780	1.8339	.982
		Agir	-.4513	1.7042	1.000
	Orta	Basit Horlama	3.8225	1.3952	.062
		Hafif	-1.2780	1.8339	.982
		Agir	-1.7293	1.2073	.641
	Agir	Basit Horlama	5.5518*	1.2197	.001
		Hafif	.4513	1.7042	1.000
		Orta	1.7293	1.2073	.641
BelÇevresi	Basit Horlama	Hafif	-9.781	4.407	.201
		Orta	-9.306	3.809	.150
		Agir	-12.780*	3.645	.022
	Hafif	Basit Horlama	9.781	4.407	.201
		Orta	.475	3.523	1.000
		Agir	-2.999	3.345	.941
	Orta	Basit Horlama	9.306	3.809	.150
		Hafif	-.475	3.523	1.000
		Agir	-3.473	2.504	.672
	Agir	Basit Horlama	12.780*	3.645	.022
		Hafif	2.999	3.345	.941
		Orta	3.473	2.504	.672

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

BMİ ve bel çevreleri açısından gruplar arası farklılığı değerlendirilmesinde ağır OSAS ile basit horlama hasta grupları arasında farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Tablo 16: Farklı OSAS gruplarında bulunan erkek hastaların bel ve boyun çevreleri ortalamaları

Erkek

OSAS ağırlık derecesi	Boyun çevresi(p=0,102)	Bel çevresi(p=0,031)
Basit horlama	38,7(n=8)	100,1(n=8)
Hafif	38,4(n=13)	101,4(n=13)
Orta	39,1(n=21)	103,8(n=21)
Ağır	39,7(n=52)	106,3(n=52)
Tüm hastalar	39,3(n=94)	104,6(n=94)

Tablo 17: Farklı OSAS gruplarında bulunan kadın hastaların bel ve boyun çevreleri ortalamaları

Kadın

OSAS ağırlık derecesi	Boyun çevresi	Bel çevresi
Basit horlama	33,0(n=2)	82,5(n=2)
Hafif	38,1(n=8)	114,3(n=8)
Orta	37,0(n=11)	109,8(n=11)
Ağır	38,0(n=27)	115,1(n=27)
Tüm hastalar	37,6(n=48)	112,4(n=48)

Bel Çevresi ile Boyun Çevresi faktörlerinin hastalar cinsiyet faktörüne göre ayrı ayrı ele alındığında etkinliği: Bel Çevresi oranları Erkek hastalarda OSAS ağırlık derecesi üzerine etkili bulunmuştur ($p=0,031$). Boyun Çevresi p değeri ise 0,102 olarak değerlendirilmiştir. (Boyun Çevresi erkeklerde OSAS ağırlık derecesi üzerine etkili bulunmamıştır. Kadın hastalarda Bel ve Boyun Çevrelerinin OSAS ağırlık dereceleri üzerine etkinliği basit horlama hasta grubunda toplamda 2 hasta olduğundan dolayı değerlendirilememiştir (Bir faktörün istatistiksel etkinliğinin değerlendirilmesi için en az 5 adet veri olmalıdır).

Tablo 18: OSAS'ı olan ve OSAS'ı olmayan hastaların demografik özelliklerin karşılaştırılması

Demografik faktörler OSAS varlığı ile ilişkili mi?

	OSAS.varmı	N	Mean	Std. Deviation	Sig. p value
Yaş	YOK	10	36.10	15.495	0,014
	VAR	132	48.31	12.429	
Ağırlık (kg)	YOK	10	78.70	14.606	0,038
	VAR	132	89.11	14.388	
BMİ	YOK	10	27.790	3.1438	0,003
	VAR	132	32.851	6.2429	
Boyun Çevresi (cm)	YOK	10	37.60	3.273	0,369
	VAR	132	38.86	2.916	
Bel Çevresi (cm)	YOK	10	96.60	10.373	0,005
	VAR	132	108.06	13.322	

Hastalar OSAS ve OSAS olmayan hastalar olarak iki ayrı grup halinde değerlendirildiğinde ise yaş, ağırlık, BMI ve bel çevreleri oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 19: Cinsiyet-OSAS ilişkisi

Cinsiyet/Uyku Apnesi ilişkisi

			Cinsiyet		Total	Exact Sig. (1-sided)
			ERKEK	KADIN		
OSAS.varmi	YOK	Count	8	2	10	.280
		Expected Count	6.6	3.4	10.0	
		% within OSAS.varmi	80.0%	20.0%	100.0%	
		% within Cinsiyet	8.5%	4.2%	7.0%	
	VAR	Count	86	46	132	
		Expected Count	87.4	44.6	132.0	
		% within OSAS.varmi	65.2%	34.8%	100.0%	
		% within Cinsiyet	91.5%	95.8%	93.0%	
Total		Count	94	48	142	
		Expected Count	94.0	48.0	142.0	
		% within OSAS.varmi	66.2%	33.8%	100.0%	
		% within Cinsiyet	100.0%	100.0%	100.0%	

4.3. Metabolik Parametrelerin OSAS Ağırlık Derecesi ve OSAS Üzerine Etkinliği

Sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin uyku apnesi ağırlık derecesi üzerinde etkisi var mıdır?

Tablo 20: SBP ve DBP değerlerinin AHİ ile ilişkisi. Kruskal Wallis Test

		N	Mean	Std. Deviation	Asymp. Sig.
SBP	Basit	8	113.75	9.161	0,141
	Orta	19	126.32	16.059	
	Hafif	23	122.61	17.114	
	Agir	54	122.96	15.343	
	Total	104	122.79	15.592	
DBP	Basit	8	68.75	8.345	0,129
	Orta	19	76.84	10.569	
	Hafif	23	77.83	8.505	
	Agir	54	74.72	10.020	
	Total	104	75.34	9.835	

Antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olmayan 104 hastamızın Sistolik ve Diyastolik tansiyon ortalamalarının OSAS ağırlık dereceleri üzerine etkisi. Hem sistolik tansiyon hem de diyastolik tansiyonun OSAS ağırlık derecesi üzerine etkinliği görülmemiştir.

Sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin uyku apnesi üzerindeki etkisi nedir?

Tablo 21: OSAS'ı olan ve OSAS'ı olmayan hastaların SBP ve DBP ortalamalarının karşılaştırılması

	OSAS var mı?	N	Mean	Std. Deviation
SBP	YOK	8	113.75	9.161
	VAR	96	123.54	15.810
DBP	YOK	8	68.75	8.345
	VAR	96	75.89	9.787

	SBP	DBP
Mann-Whitney U	237.500	227.500
Wilcoxon W	273.500	263.500
Z	-1.847	-2.019
Asymp. Sig. (2-tailed)	.065	.044

Antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar arasında SBP ve DBP ortalamalarının OSAS varlığı ile ilişkisi var mıdır? DBP iki hasta grubu arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur. SBP açısından istatistiksel anlamlılık derecesinde fark görülmemiştir.

Yüksek açlık kan şekeri değerinin uyku apnesi ağırlık derecesi üzerinde etkisi var mıdır?

Tablo 22: Açlık kan şekeri-AHI ilişkisi

OSAS.Derecesi	Mean	N	Std. Deviation
Basit Horlama	93.00	10	9.615
Hafif	99.25	20	17.764
Orta	103.97	29	19.220
Ağır	102.83	65	21.286
Total	101.73	124	19.606

	Açlık Kan Şekeri
Chi-Square	1.893
df	3
Asymp. Sig.	.595
a. Kruskal Wallis Test	

Antidiyabetik ilaç kullanım öyküsü olmayan 124 hastamızın açlık kan şekeri ortalamalarının OSAS ağırlık dereceleri üzerine etkisi. Gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır.

Yüksek açlık glukozunun uyku apnesi üzerindeki etkisi nedir?

Tablo 23: OSAS'ı olan ve OSAS'ı olmayan hastaların açlık kan şekeri ortalamalarının karşılaştırılması

	OSAS.var mi?	N	Mean	Std. Deviation
Açlık Kan Şekeri	YOK	10	93.00	9.615
	VAR	114	102.49	20.092

	Açlık Kan Şekeri
Mann-Whitney U	427.500
Wilcoxon W	482.500
Z	-1.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.191

Antidiyabetik ilaç kullanım öyküsü olmayan 124 hastamızın açlık kan şekeri ortalamalarının OSAS varlığı üzerine etkisi. Gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır.

Serum lipit paneli değerlerinin uyku apnesi ağırlık derecesi üzerinde etkisi var mıdır?

Lipit düzenleyici ilaç kullanım öyküsü olmayan 137 hastamızın açlık lipit değerleri ortalamalarının OSAS ağırlık dereceleri üzerine etkisi. Veriler gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 24: Serum lipit paneli- OSAS ilişkisi. Independent samples test

OSAS.varmi		Trigliserit	TotalKolesterol	LDL	VLDL	HDL
YOK	Mean	148.30	186.20	115.70	29.40	39.90
	N	10	10	10	10	10
	Std. Deviation	89.755	61.566	46.975	17.796	13.723
VAR	Mean	173.54	201.12	125.14	34.81	41.67
	N	127	127	127	127	127
	Std. Deviation	75.996	40.684	38.399	15.164	12.089
Total	Mean	171.70	200.03	124.45	34.42	41.54
	N	137	137	137	137	137
	Std. Deviation	76.989	42.421	38.964	15.362	12.169
Sig (2-tailed)		0,407	0,469	0,549	0,372	0,7

OSAS'lı hastaların lipit profili ortalamaları OSAS'ı olmayan hasta gruplarından istatistiksel anlamlılık derecesinde yüksek bulunmamıştır.

Metabolik parametrelerin OSAS ağırlık dereceleri üzerine etkinliği.

Tablo 25: Metabolik Sendrom parametreleri-AHI ilişkisi

	Tüm Hastalar(n=142)	Basit Horlama (n=10)	Hafif OSAS (n=21)	Orta OSAS (n=32)	Ağır OSAS (n=79)	Asymp. Sig. (2-sided)
Santral Obezite	100(%70,4)	4(%40)	14(%66,7)	22(%68,8)	60(%75,9)	0,148
Hipertansiyon	74(%52,1)	2(%20)	11(%52,4)	16(%50)	45(%57)	0,177
Bozulmuş Açlık Glukozu-DM	45(%31,7)	0(%0)	4(%19)	11(%34,4)	30(%38)	0,052
Yüksek Kan Triglicerit	82(%57,7)	4(%40)	14(%66,7)	21(%65,6)	43(%54,4)	0,37
Düşük HDL-C	83(%58,5)	6(%60)	13(%61,9)	19(%59,4)	45(%57)	0,978
Metabolik Sendrom	82(57,7)	3(%30)	13(%61,9)	19(%59,4)	47(%59,5)	0,331

Tablo 26: Santral obezite- OSAS ilişkisi

Santral Obezite/OSAS ilişkisi						
			SantralObezite		Total	Exact Sig. (1-sided)
			YOK	VAR		
OSAS.varmi	YOK	Count	6	4	10	0,038
		Expected Count	3.0	7.0	10.0	
		% within OSAS.varmi	60.0%	40.0%	100.0%	
		% within SantralObezite	14.3%	4.0%	7.0%	
	VAR	Count	36	96	132	
		Expected Count	39.0	93.0	132.0	
		% within OSAS.varmi	27.3%	72.7%	100.0%	
		% within SantralObezite	85.7%	96.0%	93.0%	
Total		Count	42	100	142	
		Expected Count	42.0	100.0	142.0	
		% within OSAS.varmi	29.6%	70.4%	100.0%	
		% within SantralObezite	100.0%	100.0%	100.0%	

Santral obezite kriterlerini karşılayan hastalarda uyku apnesi sıklığı daha fazla bulunmuştur.

Tablo 27: Hipertansiyon-OSAS ilişkisi

Hipertansiyon/OSAS ilişkisi						
			Hipertansiyon		Total	Exact Sig. (1-sided)
			YOK	VAR		
OSAS.varmi	YOK	Count	8	2	10	0,036
		Expected Count	4.8	5.2	10.0	
		% within OSAS.varmi	80.0%	20.0%	100.0%	
		% within Hipertansiyon	11.8%	2.7%	7.0%	
	VAR	Count	60	72	132	
		Expected Count	63.2	68.8	132.0	
		% within OSAS.varmi	45.5%	54.5%	100.0%	
		% within Hipertansiyon	88.2%	97.3%	93.0%	
Total		Count	68	74	142	
		Expected Count	68.0	74.0	142.0	
		% within OSAS.varmi	47.9%	52.1%	100.0%	
		% within Hipertansiyon	100.0%	100.0%	100.0%	

Hipertansiyonu olan hastalarda uyku apnesi sıklığı daha fazladır.

Tablo 28: Bozulmuş açlık glukozu-DM/OSAS ilişkisi

Bozulmuş açlık glukozu-DM/OSAS ilişkisi						
			DiyabetesMellitus		Total	Exact Sig. (1-sided)
			YOK	VAR		
OSAS.varmi	YOK	Count	10	0	10	0,019
		Expected Count	6.8	3.2	10.0	
		% within OSAS.varmi	100.0%	0.0%	100.0%	
		% within DiyabetesMellitus	10.3%	0.0%	7.0%	
	VAR	Count	87	45	132	
		Expected Count	90.2	41.8	132.0	
		% within OSAS.varmi	65.9%	34.1%	100.0%	
		% within DiyabetesMellitus	89.7%	100.0%	93.0%	
Total		Count	97	45	142	
		Expected Count	97.0	45.0	142.0	
		% within OSAS.varmi	68.3%	31.7%	100.0%	
		% within DiyabetesMellitus	100.0%	100.0%	100.0%	

Uyku apnesi sıklığı bozulmuş açlık glukozu-DM olan hastalarda daha fazla bulunmuştur.

Tablo 29: Hipertrigliseridemi/OSAS ilişkisi

Hipertrigliseridemi/OSAS ilişkisi						
			High.TG.Düzeyi		Total	Exact Sig. (1-sided)
			YOK	VAR		
OSAS.varmi	YOK	Count	6	4	10	.198
		Expected Count	4.2	5.8	10.0	
		% within OSAS.varmi	60.0%	40.0%	100.0%	
		% within High.TG.Duzey	10.0%	4.9%	7.0%	
	VAR	Count	54	78	132	
		Expected Count	55.8	76.2	132.0	
		% within OSAS.varmi	40.9%	59.1%	100.0%	
		% within High.TG.Duzey	90.0%	95.1%	93.0%	
Total		Count	60	82	142	
		Expected Count	60.0	82.0	142.0	
		% within OSAS.varmi	42.3%	57.7%	100.0%	
		% within High.TG.Duzey	100.0%	100.0%	100.0%	

Tablo 30: Düşük HDL-C/OSAS ilişkisi

Düşük HDL-C/OSAS ilişkisi						
			Low.HDL.Duzey		Total	Exact Sig. (1-sided)
			YOK	VAR		
OSAS.varmi	YOK	Count	4	6	10	0,596
		Expected Count	4.2	5.8	10.0	
		% within OSAS.varmi	40.0%	60.0%	100.0%	
		% within Low.HDL.Duzey	6.8%	7.2%	7.0%	
	VAR	Count	55	77	132	
		Expected Count	54.8	77.2	132.0	
		% within OSAS.varmi	41.7%	58.3%	100.0%	
		% within Low.HDL.Duzey	93.2%	92.8%	93.0%	
Total		Count	59	83	142	
		Expected Count	59.0	83.0	142.0	
		% within OSAS.varmi	41.5%	58.5%	100.0%	
		% within Low.HDL.Duzey	100.0%	100.0%	100.0%	

Uyku apneli hastaların açlık kan trigliserit seviyeleri ve açlık kan HDL-C seviyeleri diğer hastaların ortalama değerlerinden istatistiksel anlamlılık derecesinde farklı bulunmamıştır.

Tablo 31: Metabolik Sendrom-OSAS ilişkisi

Metabolik Sendrom/OSAS ilişkisi					
			MetabolikSendrom		Exact Sig. (1-sided)
			YOK	VAR	
OSAS.varmi	YOK	Count	7	3	0,066
		Expected Count	4.2	5.8	
		% within OSAS.varmi	70.0%	30.0%	
		% within MetabolikSendrom	11.7%	3.7%	
	VAR	Count	53	79	
		Expected Count	55.8	76.2	
		% within OSAS.varmi	40.2%	59.8%	
		% within MetabolikSendrom	88.3%	96.3%	
Total	Count		60	82	
	Expected Count		60.0	82.0	
	% within OSAS.varmi		42.3%	57.7%	
	% within MetabolikSendrom		100.0%	100.0%	

Çalışmamıza göre metabolik sendromlu hastalarda uyku apnesi daha sık izlenilmektedir. Fakat bu fark istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır.

4.4. Hastalarımızın Uyku Verileri Ortalamaları

Tablo 32: OSAS var/yok hasta gruplarının polisomnografi verileri ortalamaları ve istatistiksel değerleri

Group Statistics					
	OSAS (var/yok)	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Epworth.Uyku.Olcegi	YOK	10	11.20	5.029	1.590
	VAR	132	9.11	5.793	.504
ToplamUykuSüresi	YOK	10	358.900	56.9058	17.9952
	VAR	132	342.920	60.0423	5.2260
NREM1	YOK	10	2.090	1.3860	.4383
	VAR	132	2.723	2.8627	.2492
NREM2	YOK	10	42.840	14.9259	4.7200
	VAR	132	51.659	16.7148	1.4548
NREM3	YOK	10	50.150	16.2947	5.1528
	VAR	132	40.442	17.2477	1.5012
REM	YOK	10	4.920	4.0163	1.2701
	VAR	132	5.412	4.2827	.3728
UykuEtkinligi	YOK	10	86.650	10.4867	3.3162
	VAR	132	84.003	10.1620	.8845
Apne.Indeksi	YOK	10	.200	.4643	.1468
	VAR	132	9.897	14.8203	1.2899
Obst.Apne.Indexi	YOK	10	.070	.0949	.0300
	VAR	132	7.787	11.8118	1.0281
Santral.Apne.Indexi	YOK	10	.120	.3795	.1200
	VAR	132	1.389	5.3696	.4674
Mixt.Apne.Indexi	YOK	10	.020	.0632	.0200
	VAR	132	.728	2.3501	.2045
Hipopne.Indeksi	YOK	10	2.180	1.3959	.4414
	VAR	132	29.302	16.5761	1.4428
Apne.Hipopne.Indeksi	YOK	10	2.380	1.4211	.4494
	VAR	132	38.719	23.1674	2.0165
NREM.AHI	YOK	10	2.310	1.4977	.4736
	VAR	132	38.942	23.5584	2.0505
REM.AHI	YOK	10	1.990	3.7884	1.1980
	VAR	132	33.401	32.6434	2.8412
ODI.Indeksi	YOK	10	3.700	1.8421	.5825
	VAR	132	42.610	25.0601	2.1812
En.Dusuk.SatO2	YOK	10	82.90000	17.678927	5.590567
	VAR	132	75.84091	13.918426	1.211444

4.5. GAUH/Metabolik Parametreler ve Uyku Verileri İlişkisi

GAUH olan hastaların sayısal verileri ve ortalama değerleri

Tablo 33: Gündüz aşırı uykululuk durumu olan ve olmayan hasta sayıları ve yüzdeleri

Gunduz.Asiri.Uyku.Hali					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	YOK	76	53.5	53.5	53.5
	VAR	66	46.5	46.5	100.0
	Total	142	100.0	100.0	

Tablo 34: GAUH olan hastalar ve olmayan hastalar arasında metabolik verilerin sayısal ortalamalarının karşılaştırılması. İlaç kullanım öyküsü olan hastaların verileri dışarıda bırakılmıştır.

	Tüm Hastalar (mean)	GAUH-var (n=66, mean, std dev)	GAUH-yo (n=76, mean, std dev)	Asymp. Sig. (2- tailed)
SBP-mmHg	122,7 (n=104)	123,1 ±15(n=48)	122,5 ±16(n=56)	0,898
DBP-mmHg	75,3 (n=104)	75,6 ±10(n=48)	75 ±8(n=56)	0,728
Açlık Kan Şekeri -mg/dl	101,7 (n=124)	101,9 ±20(n=54)	101,5 ±19(n=70)	0,942
Trigliserit- mg/dl	171.7 (n=137)	177,3 ±86(n=63)	166,8 ±67(n=74)	0,722
Total Kolesterol	200 (n=137)	196,1 ±36(n=63)	203,3 ±46(n=74)	0,356
LDL-C-mg/dl	124.4 (n=137)	119 ±33(n=63)	129 ±42(n=74)	0,228
VLDL-C- mg/dl	34.42 (n=137)	35,7 ±17(n=63)	33,3 ±13(n=74)	0,619
HDL-C-mg/dl	41,5 (n=137)	40,5 ±13(n=63)	42,3 ±11(n=74)	0,312

Tablo 35: Metabolik Parametreler- GAUH ilişkisi

GAUH olan ve olmayan hastalarda birtakım verilerin karşılaştırılması

	GAUH-var (n=66)	GAUH-yok (n=76)	Exact Sig. (1- sided)
OSAS	60	72	0,287
Santral Obezite	45	55	0,359
Hipertansiyon	33	41	0,382
Diyabetes Mellitus	25	20	0,097
Hipertrigliseridemi	39	43	0,448
Düşük HDL-C	41	42	0,256
Metabolik Sendrom	37	45	0,417
Sendrom Z	35	44	0,34

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar tüm dünyada önemli mortalite nedenidir. Hem uyku apnesi hem de Metabolik Sendrom artan ateroskleroz riski nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar açısından önemli derecede risk taşımaktadır. Obstrüktif Uyku apnesinin; Sendrom Z adı altında Metabolik Sendrom tanımlamasına dahil edilebileceği ve bu sendromun diğer kolları ile direkt ilişkili olduğu ilk olarak 1998 de Wilcox ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür [92]. Daha sonraki dönemlerde OSAS'ın bu hastalıkları grubu ile olan ilişkisi birtakım çalışmalarla desteklenilmiştir. OSAS'ta aynı zamanda görülen gündüz aşırı uykululuk durumu da ciddi iş kazaları, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma, konsantrasyon kaybı nedeniyle önemli derecede morbidite, mortalite ve iş kaybına yol açmaktadır. Bu sebeple Dicle Üniversitesi Hastanesi Uyku Ünitesine yatırılan hastalarda Sendrom Z sıklığı ve her iki hastalık grubunun birbiri ile olan ilişkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı yapmayı planladık.

Tüm hastalar baz alındığında Sendrom Z 79 hastada saptanmış olup tüm hastalarda sendrom Z sıklığı %55,6 bulunmuştur. Morbid obez hastalar üzerinden Sendrom Z sıklığının araştırılması amaçlı yürütülmüş başka bir çalışmada Sendrom Z prevalansı %75,8 olarak bulunmuştur [93] Çalışmamızda hastaların 82 tanesi (57,7) Metabolik Sendrom olarak değerlendirilmiştir. OSAS'lı hastalarda Metabolik Sendrom ve Sendrom Z sıklığını %59,8 olarak değerlendirdik. OSAS'lı hastalarda Metabolik Sendrom prevalansı %60 olarak bildirilmiştir [176], [177]. Geniş bir Akdeniz popülasyonu üzerinden yürütülmüş bir başka çalışmada OSAS'lı hastalarda Metabolik Sendrom prevalansı %51-69 arasında değerlendirilmiştir [178]. Gaziantep'te 761 OSAS'lı hasta üzerinden retrospektif yürütülmüş bir çalışmada sendrom Z sıklığı %58 olarak değerlendirilmiştir [171]. Singapur'da hastane popülasyonu üzerinden yürütülmüş bir çalışmada Metabolik Sendrom tanılı hastalarda Sendrom Z sıklığı %96 olarak bulunmuştur [179]. Bizim çalışmamızda da Metabolik Sendromlu hastalarda Sendrom Z oranı %96,3 olarak değerlendirilmiş olup bu değer Singapur'da yürütülmüş olan çalışmanın sonucu ile benzer bulunmuştur. Bir başka çalışmada Metabolik Sendromlu hastalarda orta-şiddetli OSAS sıklığının %50-60 dolaylarında olduğu ve bu oranın çok yüksek olduğu belirtilmektedir [180]. Metabolik

Sendromlu hastalarda OSAS sıklığını değerlendirilen bir başka çalışmada OSAS prevalansı %50.1 olarak bulunmuştur [181]. Bizim çalışmamız Metabolik Sendromu olan hastalarda orta ve şiddetli OSAS hastaları sıklığı %79,2 gibi çok daha yüksek bir oran çıkmıştır.

Hastalar demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde yaş, BMİ ve bel çevresinin OSAS ağırlık derecesi üzerinde belirleyici olduğu gösterilmiştir. Ağırlık ve boyun çevreleri OSAS ağırlık derecesi ile birlikte belirgin farklılık göstermemiştir. Yaş faktörü temel olarak basit horlama-orta OSAS ve basit horlama-ağır OSAS hasta grupları arasında olup orta ve ağır OSAS hasta gruplarının belirgin bir şekilde daha yaşlı olduğu görülmektedir. Yine ağır OSAS hasta grubunun hafif OSAS hasta grubuna oranla daha yaşlı olduğu görülmekte olup bu fark istatistiksel anlamlılık derecesinde anlamlı görülmemiştir ($p=0,085$). BMİ ve bel çevreleri arasındaki farkın temel olarak basit horlama ve ağır OSAS hasta grupları arasında olduğu gösterilmiştir. Ağır OSAS hastalarının basit horlama hastalarına oranla daha yüksek BMİ ve bel çevreleri oranlarının olduğu görülmektedir. Bu veriler OSAS risk faktörleri arasında olan yaş faktörü ve obezitenin(BMİ ve bel çevresi-santral obezite) OSAS varlığı üzerinde belirleyici olduğunu doğrulamaktadır. Bel çevresi ve boyun çevresi değerlerinin erkek ve kadınlarda ayrı ayrı ele alındığında erkek hastalarda bel çevresinin yine OSAS ağırlık derecesi üzerinde etkili olduğu görülmüştür ($p=0,031$). Boyun çevresi erkek hastalarda OSAS ağırlık derecesi üzerinde etkili bulunmamıştır. Kadın hastalarda basit horlama hasta grubu sadece 2 hastadan oluştuğundan bel ve boyun çevrelerinin bu hasta grubunda etkinliğinin istatistiksel çalışması yapılamamıştır (veri sayısı <5 olan çalışmalarda düşük istatistiksel verimlilik nedeniyle istatistik çalışılamamaktadır).

Hastaların demografik özelliklerinin OSAS varlığı üzerinde etkileri incelendiğinde yaş, BMİ ve bel çevresi faktörlerine ek olarak ağırlığın da OSAS'lı hastalarda istatistiksel anlamlılık derecesine daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresi tüm hasta grupları ortalamaları baz alındığında iki hasta grubu arasında belirgin bir fark göstermemiştir. (NOT: Burada hastalar basit horlama, hafif-orta-ağır OSAS olarak 4 ayrı gruba değil OSAS var veya yok şeklinde 2 ayrı gruba ayrılarak istatistik yapılmıştır).

Cinsiyet faktörü olarak erkeklerde OSAS'ın daha yüksek oranlarda görüldüğü bilinmesine karşın bizim çalışmamızda kadın hastalarda daha yüksek oranlarda OSAS sıklığı görülmüştür. OSAS; erkek hastalarda %91,5, kadın hastalarda %95,8 oranında görülmüştür. Bu fark istatistiksel anlamlılık derecesinde değildir ($p=0,28$). Burada yine OSAS negatif kadın sayısının 2 olduğu ve bu faktörün çalışmanın verimliliğini etkileyebileceği unutulmamalıdır. Hastalardan 55 tanesi(%38,7) sigara içicisi olup, 12 tanesi ise(%8,5) alkol kullanmaktadır. OSAS oranı: Sigara içen hastalarda %92,7 sigara kullanmayan hastalarda %93,1, alkol kullanan hastalarda %83,3 alkol kullanmayan hastalarda %93,8 şeklinde görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bu oranların bilinenin aksine sigara ve alkol kullanıcısı olmayan hastalarda daha yüksek olması kafa karıştırmaktadır.

OSAS şiddetindeki artış santral obezite, diyastolik kan basıncı, ve açlık glukoz seviyelerinde artış görülmüştür [110]. OSAS'ta görülen hipertansiyonda özellikli olarak diyastolik tansiyon daha erken artar. Bu tip hipertansiyonda renal etki potansiyelinden ziyade kardiyak ve serebral etki riski daha fazladır [182]. Bizim çalışmamızda da OSAS olan ve olmayan hastalar arasında SBP, DBP, aç karna çalışılmış serum glukoz seviyesi, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri arasında sadece diyastolik tansiyon değerinin OSAS'lı hastalarda belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Sistolik tansiyon değeri OSAS'lı hastalarda daha yüksek izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,065$). Bu parametrelerin OSAS ağırlık derecesi üzerinde etkinliği gösterilememiştir.

Sendrom Z sıklığının araştırılması amaçlı yürütülmüş bir çalışmada OSAS'lı hastalarda Metabolik Sendromun bütün parametreleri yüksek bulunmuştur [93]. OSAS-Metabolik Sendrom ilişkisini değerlendiren bir başka çalışmada OSAS'lı hastalarda artmış obezite, hipertansiyon ve Metabolik Sendrom oranları mevcutken hiperglisemi ve dislipidemi açısından belirgin bir fark izlenmemiştir [177]. İspanyol popülasyon üzerinde yürütülmüş bir başka çalışmada OSAS'lı hastalarda AHI şiddeti ile korele olarak artmış Metabolik Sendrom sıklığı izlenmiştir. Bu çalışmada uyku bozukluğu ile abdominal obezite, insülin direnci, düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserit düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmada Metabolik Sendromlu hastalarda OSAS sıklığı %82 olarak bulunmuştur [172]. Bizim çalışmamızda OSAS'lı

hastalarda santral obezite, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransı-Diyabetes Mellitus daha yüksek oranlarda saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Uyku apneli hastaların yaklaşık %40 kadarında hipertansiyon görülebilmektedir [152]. Bizim çalışmamızda uyku apneli hastalarında hipertansiyon prevalansı %54 olarak değerlendirilmiştir. Daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalar OSAS'ın dislipidemi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [170]. OSAS'lı morbid obez hastalarda AHI indeksi ile düşük HDL kolesterol düzeyleri arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir [183]. Bizim çalışmamızda lipit profili hasta grupları arasında belirgin fark göstermemiştir. Çalışmamızda AHI şiddeti Metabolik Sendrom sıklığı ile korele görülmemiştir. Metabolik Sendrom-OSAS ilişkisi değerlendirilmesinde p değeri 0,066 olarak değerlendirilmiştir. Metabolik Sendromlu hastalarda OSAS oranı %96,3, Metabolik Sendrom olmayan hastalarda OSAS oranı %88,3 olarak değerlendirilmiştir. OSAS hastalarında Metabolik Sendrom oranı %59,8, OSAS olmayan hastalarda Metabolik Sendrom oranı %30 olarak değerlendirilmiştir.

Metabolik Sendrom parametrelerinden ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda dahil edildiğinde OSAS ağırlık derecesi üzerine etkinlik derecesi en fazla bozulmuş açlık glukozu-Diyabetes Mellitusu olan hastalarda görülmüştür ($p=0,052$). Bununla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Santral obezite, hipertansiyon, yüksek kan trigliserit seviyesi ve düşük HDL kolesterol düzeyleri olan hastalarda OSAS ağırlık derecesinin istatistiksel olarak anlamlılık derecesinde etkilenmediği görülmüştür.

Polisomnografik verilerin analizinde toplam uyku süresi, uyku etkinliği, NREM1, NREM2, NREM3 ve REM uyku verileri OSAS'ı olan ve olmayan hastalar arasında belirgin bir fark göstermemiştir. Yaşlı bireyler üzerinden Metabolik Sendrom ve OSAS birlikteliği ve etkileşimi açısından yapılmış bir çalışmada Metabolik Sendromlu bireylerde daha yüksek ODI ve AHI değerleri görülmüştür. Bu çalışmada OSAS ve Metabolik Sendrom birlikteliğinde hiperglisemi ve hipertansiyon parametrelerinin etkisi daha belirgin görülmüştür [184]. Bizim çalışmamızda da Metabolik Sendromlu hastalarda çok yüksek OSAS prevalansı(%96,3) ve dolayısıyla Metabolik Sendromlu hastalarda daha yüksek ODI ve AHI değerleri görülmüştür. ODI indeksi ve en düşük oksijen desatürasyon oranlarının hem OSAS varlığı hem de OSAS

ağırlık dereceleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Genel olarak oransal açıdan OSAS'lı hastalarda NREM2 evresinin(%51,6), OSAS olmayan hastalarda da NREM3 evresinin(%50,1) daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

OSAS, artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite ile ilişkilidir [185]. OSAS'ta artan sempatik aktivite sonucu ateroskleroz gelişimi riski artar [186]. Akut koroner sendrom ile başvuran ve Metabolik Sendrom tanısı alan 61 hasta üzerinde yapılmış olan bir çalışmada sendrom Z prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir(%34). Metabolik Sendrom olsun veya olmasın tüm hastalar baz alındığında çalışmada AKS hastalarında Sendrom Z sıklığı %2,17 olarak değerlendirilmiştir. Sendrom Z pozitif olgularda koroner arter hastalığı anjiyografik şiddeti yüksek bulunmuştur. Etkilenmiş ana epikardiyal damar sayısı ve damar başına düşen lezyon sayısı baz alınarak anjiyografik şiddet değerlendirilmiştir. Çalışmada orta ve şiddetli OSAS hastalarının tamamında koroner arterlerde çoklu damar tutulumu izlenmiştir. Ayrıca damar başında düşen lezyon sayısı birden fazla bulunmuştur [94]. Orta-şiddetli OSAS bozulmuş sol ve sağ ventrikül fonksiyonları ile ilişkilidir [187]. OSAS, koroner kalp hastalığı riskini %30 ve stroke riskini %60 kadar arttırabilmektedir [188]. OSAS'ta kardiyovasküler hastalıkların artış sebebi sürekli sempatik aktivasyon, hipoksi-reoksijenizasyon döngüsü, hiperkapni, oksidatif stres ile sürekli intratorasik basınç değişiklikleri sorumlu tutulabilir. Endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve enflamatuvar mediatörlerde artış olması da kardiyovasküler hastalık gelişimini tetikleyebilmektedir [189]. Aralıklı hipoksemi ve uyku fragmentasyonu sistemik ve pulmoner hipertansiyon, KKY, myokard enfarktüsü, ateroskleroz, serebrovasküler olaylar ve nokturnal disritmiler gibi çeşitli komorbid durumlara yol açmaktadır [190]. KKY olan OSAS'lı hastalarda sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi sistolik tansiyonu ve sol kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir [164], [191]. Yine başka bir çalışmada desatürasyon derecesi ile birlikte karotis duvar hipertrofisi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür [192].

OSAS hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada düzenli CPAP tedavisinin(>4 saat/gece) düzenli CPAP tedavisi kullanmayan hastalara oranla(<4 saat/gece) kan basıncı, trigliserit ve glukoz seviyeleri üzerinde olumlu sonuçlar sağladığı gösterilmiştir [193]. OSAS'ta artmış TNF-alfa seviyelerinin vasküler duvar

infiltrasyonu ile endotelial yüzeye monositik yapışmayı ve aynı zamanda çoklu aterosjenik sitokin üretimine yol açtığı gösterilmiştir [194]. İnflamasyonda salınan TNF-alfa, interferon-gama, lökosit adhezyon molekülleri(vasküler hücre adesyon molekülü-1), büyüme faktörleri(makrofaj koloni uyarıcı faktörler) ve kemoatraktan moleküllerin salınımında artış ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk oluşturmaktadır [195]. Sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin kan inflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [196], [197]. OSAS'ın endotel disfonksiyonu ile anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir [64]. CPAP tedavisi sonrası metabolik sendromlu OSAS hastalarında endotel disfonksiyonunun ve oksidatif stres biyobelirteçlerinin azaldığı gösterilmiştir [198].

Sonuç olarak çalışmamızda Sendrom Z prevalansı tüm hastalar arasında %55,6, OSAS hastalarda %59,8, Metabolik Sendromlu hastalarda ise %96,3 olarak değerlendirilmiştir. Demografik özellikler arasında yaş, ağırlık, BMI ve bel çevreleri faktörlerinin OSAS riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uyku apneli hastalarda santral obezite, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz metabolizması-DM riskinde artış olduğu gösterilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özellikle diyastolik tansiyon değerinin OSAS'lı hastalarda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Uyku apnesi ile yüksek trigliserit, düşük HDL-C seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda GAUH ile uyku apnesi ve Metabolik Sendrom parametreleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Uyku apne sendromu olan hastalarında koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler, serebrovasküler hastalık, pulmoner hipertansiyon, nokturnal enürezis, GÖRH ve depresyon olmak üzere birçok hastalık riskinde artış olması önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Ayrıca gündüz aşırı uykululuk haline bağlı artan trafik kazaları mortaliteyi arttıran bir başka nedendir. Bu hastalarda aynı zamanda hafızada zayıflama-unutkanlık, iş kaybı, evlilik sorunları ve yaşam kalitesinde azalma gibi birtakım problemler birey için ciddi sosyoekonomik sıkıntılara yol açabilmektedir. Obezite, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu veya DM, yüksek kan trigliserit seviyesi, düşük kan HDL-C seviyeleri hastalık gruplarından oluşan Metabolik Sendrom ise artan ateroskleroz riski ile tüm dünyada başlıca ölüm sebepleri arasında olan kardivasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk oluşturmaktadır. Metabolik Sendrom ve uyku apnesi ilişkisinin kanıtlanması

Metabolik Sendromlu veya uyku apneli bir birey için bir diğ er hastalığın gelişmemesi adına alınabilecek önlemler, erken tanı ve tedavi açısından önemli olacaktır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere OSAS'lı hastalarda artan hipertansiyon, obezite ve DM oranlarının olması, Metabolik Sendromlu hastalarda çok yüksek oranlarda OSAS görülməsi (%96,3) OSAS ile Metabolik Sendrom ilişkisini güçlendirmektedir. Her iki durumda da ciddi oranlarda artan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski olması nedeniyle OSAS ile Metabolik Sendrom ilişkisinin bilinmesi önem kazanmaktadır. Metabolik Sendrom kriterleri dahilinde olan lipid panelinin OSAS ve AHİ ile ilişkili bulunmamış olmasının nedeni olarak OSAS negatif hasta sayısının önemli derecede az olması gösterilebilir. Daha büyük hasta grupları ile yürütülecek yeni çalışmalar ile bu ilişki daha net bir şekilde gösterilebilir.

6. KAYNAKÇA

- [1] American Academy of Sleep Medicine, *The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- [2] C. A. Kushida vd., "Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005", *Sleep*, c. 28, sy 4, ss. 499-521, Nis. 2005.
- [3] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF., "The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st edn. American Academy of Sleep Medicine.", 2007.
- [4] M. S. Schechter ve Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome, "Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome", *Pediatrics*, c. 109, sy 4, s. e69, Nis. 2002.
- [5] T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, ve S. Badr, "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults", *N. Engl. J. Med.*, c. 328, sy 17, ss. 1230-1235, Nis. 1993.
- [6] G. Cizza vd., "Neck Circumference Is a Predictor of Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea in Short-Sleeping Obese Men and Women", *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, c. 12, sy 4, ss. 231-241, Şub. 2014.
- [7] S. Ancoli-Israel, D. F. Kripke, M. R. Klauber, W. J. Mason, R. Fell, ve O. Kaplan, "Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly", *Sleep*, c. 14, sy 6, ss. 486-495, Ara. 1991.
- [8] E. O. Bixler, A. N. Vgontzas, T. Ten Have, K. Tyson, ve A. Kales, "Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 157, sy 1, ss. 144-148, Oca. 1998.
- [9] M. W. Johns, "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale", *Sleep*, c. 14, sy 6, ss. 540-545, Ara. 1991.
- [10] M. Yılmaz vd., "Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome", *The Laryngoscope*, c. 115, sy 5, ss. 832-836, May. 2005.
- [11] G. E. Kimoff RJ, "Pathophysiology of OSA", *Eur Respir Mon*, c. 50, ss. 31-50, 2010.
- [12] T. Gharibeh ve R. Mehra, "Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options", *Nat. Sci. Sleep*, c. 2, ss. 233-255, 2010.
- [13] D. J. Eckert ve A. Malhotra, "Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea", *Proc. Am. Thorac. Soc.*, c. 5, sy 2, ss. 144-153, Şub. 2008.
- [14] J. R. Stradling, "Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history", *Thorax*, c. 50, sy 6, ss. 683-689, Haz. 1995.
- [15] R. J. Schwab ve A. N. Goldberg, "UPPER AIRWAY ASSESSMENT: Radiographic and Other Imaging Techniques", *Otolaryngol. Clin. North Am.*, c. 31, sy 6, ss. 931-968, Ara. 1998.
- [16] C. Guilleminault, M. Partinen, K. Hollman, N. Powell, ve R. Stoohs, "Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome", *Chest*, c. 107, sy 6, ss. 1545-1551, Haz. 1995.
- [17] J. W. Bloom, W. T. Kaltenborn, ve S. F. Quan, "Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity", *Chest*, c. 93, sy 4, ss. 678-683, Nis. 1988.
- [18] A. Qureshi ve T. L. Lee-Chiong, "Medical treatment of obstructive sleep apnea", *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, c. 26, sy 1, ss. 96-108, Şub. 2005.

- [19] S. Veasey, "Treatment of obstructive sleep apnoea", *Indian J. Med. Res.*, c. 131, ss. 236-244, Şub. 2010.
- [20] R. J. Schwab, K. B. Gupta, W. B. Geffer, L. J. Metzger, E. A. Hoffman, ve A. I. Pack, "Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 152, sy 5 Pt 1, ss. 1673-1689, Kas. 1995.
- [21] K. A. Ferguson, T. Ono, A. A. Lowe, C. F. Ryan, ve J. A. Fleetham, "The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea", *Chest*, c. 108, sy 2, ss. 375-381, Ağu. 1995.
- [22] F. Cozzi ve A. Pierro, "Glossoptosis-apnea syndrome in infancy", *Pediatrics*, c. 75, sy 5, ss. 836-843, May. 1985.
- [23] P. Lévy vd., "Obstructive sleep apnoea syndrome", *Nat. Rev. Dis. Primer*, c. 1, s. 15015, Haz. 2015.
- [24] D. Vaughn BV, "Cardinal manifestations of sleep disorder", *Princ. Pract. Sleep Med. 4th Ed Phila. WB Saunders*, ss. 594-601, 2005.
- [25] D. Schlosshan ve M. W. Elliott, "Sleep . 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome", *Thorax*, c. 59, sy 4, ss. 347-352, Nis. 2004.
- [26] L. Wiegand ve C. W. Zwillich, "Obstructive sleep apnea", *Dis.--Mon. DM*, c. 40, sy 4, ss. 197-252, Nis. 1994.
- [27] M. W. Johns, "Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard", *J. Sleep Res.*, c. 9, sy 1, ss. 5-11, Mar. 2000.
- [28] N. J. Douglas ve O. Polo, "Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome", *Lancet Lond. Engl.*, c. 344, sy 8923, ss. 653-655, Eyl. 1994.
- [29] B. Izci, S. Ardic, H. Firat, A. Sahin, M. Altinors, ve I. Karacan, "Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale", *Sleep Breath. Schlaf Atm.*, c. 12, sy 2, ss. 161-168, May. 2008.
- [30] D. Rodenstein, "Sleep apnea: traffic and occupational accidents--individual risks, socioeconomic and legal implications", *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.*, c. 78, sy 3, ss. 241-248, 2009.
- [31] E. C. Fletcher, "Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: experimental hypoxia and sympathetic activity", *Sleep*, c. 23 Suppl 4, ss. S127-131, Haz. 2000.
- [32] J. M. Fry, M. A. DiPhillipo, ve M. R. Pressman, "Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure", *Chest*, c. 96, sy 1, ss. 89-91, Tem. 1989.
- [33] H. Schulz, "Phasic or transient? Comment on the terminology of the AASM manual for the scoring of sleep and associated events", *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, c. 3, sy 7, s. 752, Ara. 2007.
- [34] R. A. Carskadon MA, "Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company", ss. 77, 1359, 2005.
- [35] Pressman MR, "Evaluating sleep stages. In: Primer of poly- somnogram interpretation. Pressman MR (ed). Philadelphia: Butterworth-Heinemann", ss. 17-46, 2002.
- [36] "American Academy of Sleep Medicine OSAS. In The inter- national classification of sleep disorders Revised diagnostic and coding manual", c. 8, s. 52, 2001.
- [37] T. Young, P. E. Peppard, ve D. J. Gottlieb, "Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 165, sy 9, ss. 1217-1239, May. 2002.

- [38] Köktürk O., "Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu.", *Tüberküloz Ve Toraks Derneği*, c. 46(2), ss. 187-92, Toraks 1998.
- [39] M. J. Mador, T. J. Kufel, U. J. Magalang, S. K. Rajesh, V. Watwe, ve B. J. B. Grant, "Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography", *Chest*, c. 128, sy 4, ss. 2130-2137, Eki. 2005.
- [40] A. Oksenberg, E. Arons, K. Nasser, T. Vander, ve H. Radwan, "REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position", *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, c. 6, sy 4, ss. 343-348, Ağu. 2010.
- [41] S. Javaheri, J. Smith, ve E. Chung, "The prevalence and natural history of complex sleep apnea", *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, c. 5, sy 3, ss. 205-211, Haz. 2009.
- [42] D. A. Hutter, B. K. Holland, ve H. Ashtyani, "Occult sleep apnea: the dilemma of negative polysomnography in symptomatic patients", *Sleep Med.*, c. 5, sy 5, ss. 501-506, Eyl. 2004.
- [43] R. L. Owens ve A. Malhotra, "Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome", *Respir. Care*, c. 55, sy 10, ss. 1333-1344; discussion 1344-1346, Eki. 2010.
- [44] C. Guilleminault ve V. D. Los Reyes, "Upper-airway resistance syndrome", *Handb. Clin. Neurol.*, c. 98, ss. 401-409, 2011.
- [45] null MacLean, null Fekken, null Saskin, ve null Knowles, "Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale", *J. Sleep Res.*, c. 1, sy 1, ss. 35-39, Mar. 1992.
- [46] D. J. Buysse vd., "Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample", *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, c. 4, sy 6, ss. 563-571, Ara. 2008.
- [47] A. Abrishami, A. Khajehdehi, ve F. Chung, "A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea", *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.*, c. 57, sy 5, ss. 423-438, May. 2010.
- [48] E. Senthilvel, D. Auckley, ve J. Dasarathy, "Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires", *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, c. 7, sy 1, ss. 41-48, Şub. 2011.
- [49] W. J. Randerath vd., "Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea", *Eur. Respir. J.*, c. 37, sy 5, ss. 1000-1028, May. 2011.
- [50] J. Fleetham vd., "Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing", *Can. Respir. J.*, c. 18, sy 1, ss. 25-47, Şub. 2011.
- [51] M. Friedman vd., "Clinical predictors of obstructive sleep apnea", *The Laryngoscope*, c. 109, sy 12, ss. 1901-1907, Ara. 1999.
- [52] M. Friedman, H. Ibrahim, ve L. Bass, "Clinical staging for sleep-disordered breathing", *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.*, c. 127, sy 1, ss. 13-21, Tem. 2002.
- [53] M. Hoffmann, K. Bybee, V. Accurso, ve V. K. Somers, "Sleep apnea and hypertension", *Minerva Med.*, c. 95, sy 4, ss. 281-290, Ağu. 2004.
- [54] A. S. M. Shamsuzzaman, B. J. Gersh, ve V. K. Somers, "Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease", *JAMA*, c. 290, sy 14, ss. 1906-1914, Eki. 2003.
- [55] C. Guilleminault, S. J. Connolly, ve R. A. Winkle, "Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome", *Am. J. Cardiol.*, c. 52, sy 5, ss. 490-494, Eyl. 1983.

- [56] F. Kawana ve T. Kasai, "Atrioventricular Block During the Phasic Events of REM Sleep in a Patient with Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *J. Clin. Sleep Med.*, c. 4, sy 3, s. 3, 2008.
- [57] M. A. Arias, F. García-Río, A. Alonso-Fernández, O. Mediano, I. R. Martínez, ve J. K. S. Villamor, "Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men.", *Circulation*, c. 112, sy 3, ss. 375-383, 2005.
- [58] A. Ursavaş ve E. Ege, "[Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases]", *Anadolu Kardiyol. Derg. AKD Anatol. J. Cardiol.*, c. 3, sy 2, ss. 150-155, Haz. 2003.
- [59] Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H., "Prevalance of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease.", *Coron Artery Dis*, c. 7, s. 541,5, 1996.
- [60] E. Bady, A. Achkar, S. Pascal, E. Orvoen-Frija, ve J. P. Laaban, "Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome", *Thorax*, c. 55, sy 11, ss. 934-939, Kas. 2000.
- [61] V. Mohsenin ve R. Valor, "Sleep apnea in patients with hemispheric stroke", *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, c. 76, sy 1, ss. 71-76, Oca. 1995.
- [62] J. L. Arter, D. S. Chi, G. M, S. M. Fitzgerald, B. Guha, ve G. Krishnaswamy, "Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease", *Front. Biosci. J. Virtual Libr.*, c. 9, ss. 2892-2900, Eyl. 2004.
- [63] S. Ryan, "Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction", *J. Physiol.*, c. 595, sy 8, ss. 2423-2430, Nis. 2017.
- [64] H. Kraiczi, K. Caidahl, A. Samuelsson, Y. Peker, ve J. Hedner, "Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling : association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep", *Chest*, c. 119, sy 4, ss. 1085-1091, Nis. 2001.
- [65] M. S. M. Ip, B. Lam, M. M. T. Ng, W. K. Lam, K. W. T. Tsang, ve K. S. L. Lam, "Obstructive Sleep Apnea Is Independently Associated with Insulin Resistance", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 165, sy 5, ss. 670-676, Mar. 2002.
- [66] M. S. M. Ip, B. Lam, M. M. T. Ng, W. K. Lam, K. W. T. Tsang, ve K. S. L. Lam, "Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 165, sy 5, ss. 670-676, Mar. 2002.
- [67] N. M. Punjabi, J. D. Sorkin, L. I. Katzel, A. P. Goldberg, A. R. Schwartz, ve P. L. Smith, "Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 165, sy 5, ss. 677-682, Mar. 2002.
- [68] A. Tal, A. Leiberman, G. Margulis, ve S. Sofer, "Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment", *Pediatr. Pulmonol.*, c. 4, sy 3, ss. 139-143, 1988.
- [69] A. A. Patwardhan vd., "Obstructive Sleep Apnea and Plasma Natriuretic Peptide Levels in a Community-Based Sample", *Sleep*, c. 29, sy 10, ss. 1301-1306, Eki. 2006.
- [70] V. Talwar ve J. S. de Caestecker, "What is the relationship between gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnoea?", *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, c. 38, sy 2, ss. 82-84, Şub. 2006.
- [71] F. A. Adatia ve K. F. Damji, "Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians", *Can. Fam. Physician Med. Fam. Can.*, c. 51, ss. 1229-1237, Eyl. 2005.
- [72] J. W. Cho ve J. F. Duffy, "Sleep, Sleep Disorders, and Sexual Dysfunction", *World J. Mens Health*, Ağu. 2018.
- [73] B. El-Ad ve P. Lavie, "Effect of sleep apnea on cognition and mood", *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl.*, c. 17, sy 4, ss. 277-282, Ağu. 2005.

- [74] M. R. Shepertycky, K. Banno, ve M. H. Kryger, "Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome", *Sleep*, c. 28, sy 3, ss. 309-314, Mar. 2005.
- [75] A. Sassani, L. J. Findley, M. Kryger, E. Goldlust, C. George, ve T. M. Davidson, "Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome", *Sleep*, c. 27, sy 3, ss. 453-458, May. 2004.
- [76] J. B. Choi vd., "Does obstructive sleep apnea increase hematocrit?", *Sleep Breath. Schlaf Atm.*, c. 10, sy 3, ss. 155-160, Eyl. 2006.
- [77] H. Haller, "[Epidermiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]", *Z. Gesamte Inn. Med.*, c. 32, sy 8, ss. 124-128, Nis. 1977.
- [78] K. G. Alberti ve P. Z. Zimmet, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation", *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, c. 15, sy 7, ss. 539-553, Tem. 1998.
- [79] Scott M. Grundy, Diane Becker, Luther T. Clark, Richard S. Cooper, Margo A. Denke, James Howard, Donald B. Hunninghake, D. Roger Illingworth, Russell V. Luepker, Patrick McBride, James M. McKenney, Richard C. Pasternak, Neil J., "National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report", *Circulation*, sy 106, ss. 3143-421, 2002.
- [80] Grundy Scott M. vd., "Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome", *Circulation*, c. 112, sy 17, ss. 2735-2752, Eki. 2005.
- [81] A. S. Gami ve V. K. Somers, "Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes", *Eur. Heart J.*, c. 25, sy 9, ss. 709-711, May. 2004.
- [82] J. O. Hill ve D. Bessesen, "What to Do About the Metabolic Syndrome?", *Arch. Intern. Med.*, c. 163, sy 4, ss. 395-397, Şub. 2003.
- [83] P. Zimmet, D. Magliano, Y. Matsuzawa, G. Alberti, ve J. Shaw, "The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition", *J. Atheroscler. Thromb.*, c. 12, sy 6, ss. 295-300, 2005.
- [84] O. Kozan vd., "Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults", *Eur. J. Clin. Nutr.*, c. 61, sy 4, ss. 548-553, Nis. 2007.
- [85] Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al., "The prevalence of metabolic syndrome in Turkey", *Obes. Rev.*, sy 11, s. 486, 2010.
- [86] Mehmet Ali Nahit Şendur, Gülay Sain Güven, "Metabolik Sendroma Güncel Bakış", *İç Hastalık. Derg.*, sy 18, ss. 125-131, 2011.
- [87] Y.-W. Park, S. Zhu, L. Palaniappan, S. Heshka, M. R. Carnethon, ve S. B. Heymsfield, "The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994", *Arch. Intern. Med.*, c. 163, sy 4, ss. 427-436, Şub. 2003.
- [88] "The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome", 2005.
- [89] "Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu", 2009.
- [90] S. Mook, C. J. M. Halkes, S. Bilecen, ve M. C. Cabezas, "In vivo regulation of plasma free fatty acids in insulin resistance", *Metabolism*, c. 53, sy 9, ss. 1197-1201, Eyl. 2004.
- [91] Oğuz A, Özata M, Yönm A, "Metabolik Sendrom, Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet", *İstanb. Med. Yayın.*, c. 1. baskı, ss. 550-565, 2006.

- [92] I. Wilcox, S. G. McNamara, F. L. Collins, R. R. Grunstein, ve C. E. Sullivan, "Syndrome Z': the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease", *Thorax*, c. 53 Suppl 3, ss. S25-28, Eki. 1998.
- [93] E. A. Perez vd., "Prevalence and severity of syndrome Z in women with metabolic syndrome on waiting list for bariatric surgery: a cross-sectional study", *Diabetol. Metab. Syndr.*, c. 9, sy 1, s. 72, Eyl. 2017.
- [94] R. Sethi vd., "Syndrome 'Z': A Predictor of Angiographic Severity of Coronary Artery Disease in Patients of Acute Coronary Syndrome", *Heart Lung Circ.*, Haz. 2018.
- [95] N. L. Nock, L. Li, E. K. Larkin, S. R. Patel, ve S. Redline, "Empirical evidence for 'syndrome Z': a hierarchical 5-factor model of the metabolic syndrome incorporating sleep disturbance measures", *Sleep*, c. 32, sy 5, ss. 615-622, May. 2009.
- [96] S. R. Coughlin, L. Mawdsley, J. A. Mugarza, P. M. A. Calverley, ve J. P. H. Wilding, "Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome", *Eur. Heart J.*, c. 25, sy 9, ss. 735-741, May. 2004.
- [97] I. Kostoglou-Athanassiou ve P. Athanassiou, "Metabolic syndrome and sleep apnea", *Hippokratia*, c. 12, sy 2, ss. 81-86, 2008.
- [98] D. W. Hudgel, "Sleep Apnea Severity Classification - Revisited", *Sleep*, c. 39, sy 5, ss. 1165-1166, 01 2016.
- [99] S. Xu vd., "The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis", *BMC Pulm. Med.*, c. 15, sy 1, s. 105, Eyl. 2015.
- [100] M. R. Bonsignore vd., "Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea", *Eur. Respir. J.*, c. 39, sy 5, ss. 1136-1143, May. 2012.
- [101] A. M. Adedayo vd., "Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism", *Sleep Breath.*, c. 18, sy 1, ss. 13-18, Mar. 2014.
- [102] N. Wiernsperger, P. Nivoit, ve E. Bouskela, "Obstructive sleep apnea and insulin resistance: a role for microcirculation?", *Clin. Sao Paulo Braz.*, c. 61, sy 3, ss. 253-266, Haz. 2006.
- [103] V. K. Vijayan, "Morbidities associated with obstructive sleep apnea", *Expert Rev. Respir. Med.*, c. 6, sy 5, ss. 557-566, Kas. 2012.
- [104] K. Minoguchi vd., "Elevated Production of Tumor Necrosis Factor- α by Monocytes in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *Chest*, c. 126, sy 5, ss. 1473-1479, Kas. 2004.
- [105] T. Skoog vd., "Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men", *Eur. Heart J.*, c. 23, sy 5, ss. 376-383, Mar. 2002.
- [106] Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, "Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs.", *Circulation*, sy 103, ss. 2531-2534, 2001.
- [107] N. Rifai, R. P. Tracy, ve P. M. Ridker, "Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay", *Clin. Chem.*, c. 45, sy 12, ss. 2136-2141, Ara. 1999.
- [108] R. Wolk ve V. K. Somers, "Sleep and the metabolic syndrome", *Exp. Physiol.*, c. 92, sy 1, ss. 67-78, Oca. 2007.
- [109] N. Peled vd., "The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome", *Respir. Med.*, c. 101, sy 8, ss. 1696-1701, Ağu. 2007.
- [110] Q.-C. Lin, L.-D. Chen, Y.-H. Yu, K.-X. Liu, ve S.-Y. Gao, "Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome and inflammation", *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.*, c. 271, sy 4, ss. 825-831, Nis. 2014.
- [111] G. Zhan vd., "NADPH Oxidase Mediates Hypersomnolence and Brain Oxidative Injury in a Murine Model of Sleep Apnea", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 172, sy 7, ss. 921-929, Eki. 2005.

- [112] R. L. Horner, S. A. Shea, J. Mcivor, ve A. Guz, "Pharyngeal Size and Shape During Wakefulness and Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnoea", *QJM Int. J. Med.*, c. 72, sy 2, ss. 719-735, Ağu. 1989.
- [113] P. Ronchi vd., "Effectiveness of maxillo-mandibular advancement in obstructive sleep apnea patients with and without skeletal anomalies", *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, c. 39, sy 6, ss. 541-547, Haz. 2010.
- [114] F. Ceccato, E. Bernkopf, ve C. Scaroni, "Sleep apnea syndrome in endocrine clinics", *J. Endocrinol. Invest.*, c. 38, sy 8, ss. 827-834, Ağu. 2015.
- [115] A. Svatikova, R. Wolk, A. S. Gami, M. Pohanka, ve V. K. Somers, "Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome", *Curr. Diab. Rep.*, c. 5, sy 1, ss. 53-58, Şub. 2005.
- [116] A. Onat vd., "Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance", *Sleep Breath.*, c. 11, sy 1, ss. 23-30, Mar. 2007.
- [117] I. L. Mortimore, I. Marshall, P. K. Wraith, R. J. Sellar, ve N. J. Douglas, "Neck and Total Body Fat Deposition in Nonobese and Obese Patients with Sleep Apnea Compared with That in Control Subjects", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 157, sy 1, ss. 280-283, Oca. 1998.
- [118] R. Grunstein, I. Wilcox, T. S. Yang, Y. Gould, ve J. Hedner, "Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension.", *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.*, c. 17, sy 9, ss. 533-540, Eyl. 1993.
- [119] H. Cui, M. López, ve K. Rahmouni, "The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity", *Nat. Rev. Endocrinol.*, c. 13, sy 6, ss. 338-351, 2017.
- [120] A. N. Vgontzas vd., "Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 85, sy 3, ss. 1151-1158, Mar. 2000.
- [121] D. A. Sandoval ve S. N. Davis, "Leptin: Metabolic control and regulation", *J. Diabetes Complications*, c. 17, sy 2, ss. 108-113, Mar. 2003.
- [122] A. Bruno vd., "Leptin and leptin receptor expression in asthma", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 124, sy 2, ss. 230-237, 237.e1-4, Ağu. 2009.
- [123] P. Mancuso, C. Canetti, A. Gottschalk, P. K. Tithof, ve M. Peters-Golden, "Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2γ) protein expression", *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.*, c. 287, sy 3, ss. L497-L502, Eyl. 2004.
- [124] O. Sideleva vd., "Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 186, sy 7, ss. 598-605, Eki. 2012.
- [125] S. Konstantinides, K. Schäfer, S. Koschnick, ve D. J. Loskutoff, "Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity", *J. Clin. Invest.*, c. 108, sy 10, ss. 1533-1540, Kas. 2001.
- [126] S. Zirlik, T. Hauck, F. S. Fuchs, M. F. Neurath, P. C. Konturek, ve I. A. Harsch, "Leptin, Obestatin and Apelin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome", *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, c. 17, sy 3, ss. CR159-CR164, Mar. 2011.
- [127] S. De Santis, J. Cambi, P. Tatti, L. Bellussi, ve D. Passali, "Changes in ghrelin, leptin and pro-inflammatory cytokines after therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) patients", *Otolaryngol. Pol. Pol. Otolaryngol.*, c. 69, sy 2, ss. 1-8, 2015.
- [128] H. Tilg ve A. R. Moschen, "Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity", *Nat. Rev. Immunol.*, c. 6, sy 10, ss. 772-783, Eki. 2006.
- [129] C. Greenhill, "Obesity: Adiponectin receptor agonists--possible therapeutic approach?", *Nat. Rev. Endocrinol.*, c. 10, sy 1, s. 4, Oca. 2014.

- [130] Y. Matsuzawa, "The metabolic syndrome and adipocytokines", *FEBS Lett.*, c. 580, sy 12, ss. 2917-2921, Nis. 2006.
- [131] D. Lacedonia vd., "Evaluation of adiponectin profile in Italian patients affected by obstructive sleep apnea syndrome", *Pulm. Pharmacol. Ther.*, c. 40, ss. 104-108, 2016.
- [132] I. A. Harsch vd., "Adiponectin, resistin and subclinical inflammation--the metabolic burden in Launois Bensaude Syndrome, a rare form of obesity", *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.*, c. 58 Suppl 1, ss. 65-76, Mar. 2007.
- [133] S. A. Polyzos, J. Kountouras, ve C. S. Mantzoros, "Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease", *Metabolism.*, c. 65, sy 8, ss. 1062-1079, 2016.
- [134] V. Mohamed-Ali vd., "Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 82, sy 12, ss. 4196-4200, Ara. 1997.
- [135] V. Mohamed-Ali, K. Bulmer, D. Clarke, S. Goodrick, S. W. Coppack, ve J. H. Pinkney, "beta-Adrenergic regulation of proinflammatory cytokines in humans", *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.*, c. 24 Suppl 2, ss. S154-155, Haz. 2000.
- [136] G. Fantuzzi, "Adipose tissue, adipokines, and inflammation", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 115, sy 5, ss. 911-919, May. 2005.
- [137] T. Masaki vd., "Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice", *Hepatology*, c. 40, sy 1, ss. 177-184, Tem. 2004.
- [138] M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato, H. Matsuo, ve K. Kangawa, "Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach", *Nature*, c. 402, sy 6762, ss. 656-660, Ara. 1999.
- [139] I. A. Harsch vd., "Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment", *Eur. Respir. J.*, c. 22, sy 2, ss. 251-257, Ağu. 2003.
- [140] G. M. Reaven, "Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition", *Annu. Rev. Med.*, c. 44, ss. 121-131, 1993.
- [141] V. Y. Polotsky vd., "Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice", *J. Physiol.*, c. 552, sy Pt 1, ss. 253-264, Eki. 2003.
- [142] B. Brooks vd., "Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 79, sy 6, ss. 1681-1685, Ara. 1994.
- [143] P. Lévy vd., "Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives", *Eur. Respir. J.*, c. 32, sy 4, ss. 1082-1095, Eki. 2008.
- [144] M. M. S. Lui ve M. S. M. Ip, "Disorders of glucose metabolism in sleep-disordered breathing", *Clin. Chest Med.*, c. 31, sy 2, ss. 271-285, Haz. 2010.
- [145] S. Nannapaneni, K. Ramar, ve S. Surani, "Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review", *World J. Diabetes*, c. 4, sy 6, ss. 238-244, Ara. 2013.
- [146] A. Briançon-Marjollet, M. Weiszenstein, M. Henri, A. Thomas, D. Godin-Ribuot, ve J. Polak, "The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms", *Diabetol. Metab. Syndr.*, c. 7, s. 25, 2015.
- [147] N. M. Punjabi, M. M. Ahmed, V. Y. Polotsky, B. A. Beamer, ve C. P. O'Donnell, "Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance", *Respir. Physiol. Neurobiol.*, c. 136, sy 2-3, ss. 167-178, Tem. 2003.
- [148] E. Späth-Schwalbe, M. Gofferje, W. Kern, J. Born, ve H. L. Fehm, "Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns", *Biol. Psychiatry*, c. 29, sy 6, ss. 575-584, Mar. 1991.
- [149] P. Björntorp, "Metabolic implications of body fat distribution", *Diabetes Care*, c. 14, sy 12, ss. 1132-1143, Ara. 1991.

- [150] G. Boden, "Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM", *Diabetes*, c. 46, sy 1, ss. 3-10, Oca. 1997.
- [151] T. Young vd., "Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension", *Arch. Intern. Med.*, c. 157, sy 15, ss. 1746-1752, Ağu. 1997.
- [152] E. C. Fletcher, "The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory", *Am. J. Med.*, c. 98, sy 2, ss. 118-128, Şub. 1995.
- [153] P. E. Peppard, T. Young, M. Palta, ve J. Skatrud, "Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension", *N. Engl. J. Med.*, c. 342, sy 19, ss. 1378-1384, May. 2000.
- [154] S. Kapa, F. H. Sert Kuniyoshi, ve V. K. Somers, "Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management", *Hypertens. Dallas Tex 1979*, c. 51, sy 3, ss. 605-608, Mar. 2008.
- [155] R. P. Pedrosa, E. M. Krieger, G. Lorenzi-Filho, ve L. F. Drager, "Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension", *Arq. Bras. Cardiol.*, c. 97, sy 2, ss. e40-47, Ağu. 2011.
- [156] N. V. Waradekar, L. I. Sinoway, C. W. Zwillich, ve U. A. Leuenberger, "Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 153, sy 4 Pt 1, ss. 1333-1338, Nis. 1996.
- [157] Wolk Robert, Shamsuzzaman Abu S.M., ve Somers Virend K., "Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension", *Hypertension*, c. 42, sy 6, ss. 1067-1074, Ara. 2003.
- [158] B. Zinman, A. J. Hanley, S. B. Harris, J. Kwan, ve I. G. Fantus, "Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 84, sy 1, ss. 272-278, Oca. 1999.
- [159] C. P. O'donnell vd., "Leptin prevents respiratory depression in obesity", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 159, sy 5 Pt 1, ss. 1477-1484, May. 1999.
- [160] J. Sunderram ve I. P. Androulakis, "Molecular mechanisms of chronic intermittent hypoxia and hypertension", *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, c. 40, sy 4, ss. 265-278, 2012.
- [161] T. M. Buckley ve A. F. Schatzberg, "On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 90, sy 5, ss. 3106-3114, May. 2005.
- [162] T. L. Goodfriend ve D. A. Calhoun, "Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy", *Hypertens. Dallas Tex 1979*, c. 43, sy 3, ss. 518-524, Mar. 2004.
- [163] L. Liu, Q. Cao, Z. Guo, ve Q. Dai, "Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn*, c. 18, sy 2, ss. 153-158, Şub. 2016.
- [164] T. D. Bradley vd., "Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure", *N. Engl. J. Med.*, c. 353, sy 19, ss. 2025-2033, Kas. 2005.
- [165] M. S. Ip vd., "Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 162, sy 6, ss. 2166-2171, Ara. 2000.
- [166] J. E. Tooke ve M. M. Hannemann, "Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome", *J. Intern. Med.*, c. 247, sy 4, ss. 425-431, Nis. 2000.
- [167] H. O. Steinberg, G. Brechtel, A. Johnson, N. Fineberg, ve A. D. Baron, "Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release", *J. Clin. Invest.*, c. 94, sy 3, ss. 1172-1179, Eyl. 1994.

- [168] D. Tripathy *vd.*, "Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects", *Diabetes*, c. 52, sy 12, ss. 2882-2887, Ara. 2003.
- [169] G. E. Foster, M. J. Poulin, ve P. J. Hanly, "Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea", *Exp. Physiol.*, c. 92, sy 1, ss. 51-65, Oca. 2007.
- [170] K. C. B. Tan *vd.*, "HDL dysfunction in obstructive sleep apnea", *Atherosclerosis*, c. 184, sy 2, ss. 377-382, Şub. 2006.
- [171] M. Uyar, V. Davutoğlu, N. Aydın, ve A. Filiz, "Comparison of metabolic syndrome with growing epidemic syndrome Z in terms of risk factors and gender differences", *Sleep Breath.*, c. 17, sy 2, ss. 647-651, May. 2013.
- [172] B. Barreiro *vd.*, "Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome in Spanish Population", *Open Respir. Med. J.*, c. 7, ss. 71-76, Eki. 2013.
- [173] J. Li *vd.*, "Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice", *Circ. Res.*, c. 97, sy 7, ss. 698-706, Eyl. 2005.
- [174] J. Li, V. Savransky, A. Nanayakkara, P. L. Smith, C. P. O'Donnell, ve V. Y. Polotsky, "Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia", *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985*, c. 102, sy 2, ss. 557-563, Şub. 2007.
- [175] A. Zgierska *vd.*, "[Obstructive sleep apnea and risk factors for coronary artery disease]", *Pneumonol. Alergol. Pol.*, c. 68, sy 5-6, ss. 238-246, 2000.
- [176] J. S. Gil *vd.*, "The impact of metabolic syndrome on metabolic, pro-inflammatory and prothrombotic markers according to the presence of high blood pressure criterion", *Clin. Sao Paulo Braz.*, c. 68, sy 12, ss. 1495-1501, Ara. 2013.
- [177] J. M. Parish, "Relationship of Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea", *J. Clin. Sleep Med.*, c. 3, sy 5, s. 6, 2007.
- [178] Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, "Metabolic Syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea", *Eur Respir J*, sy 39(5):, ss. 1135-43, 2012.
- [179] S. Venkateswaran ve P. Shankar, "The prevalence of syndrome Z (the interaction of obstructive sleep apnoea with the metabolic syndrome) in a teaching hospital in Singapore", *Postgrad. Med. J.*, c. 83, sy 979, ss. 329-331, May. 2007.
- [180] L. F. Drager *vd.*, "The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome", *PLoS One*, c. 5, sy 8, s. e12065, Ağu. 2010.
- [181] N. Meslier *vd.*, "Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome", *Eur. Respir. J.*, c. 22, sy 1, ss. 156-160, Tem. 2003.
- [182] Y. Sharabi, K. Rabin, ve E. Grossman, "Sleep apnea-induced hypertension: mechanisms of vascular changes", *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, c. 3, sy 5, ss. 937-940, Eyl. 2005.
- [183] M. Gasa *vd.*, "Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity", *Eur. Respir. J.*, c. 38, sy 5, ss. 1089-1097, Kas. 2011.
- [184] H.-G. N. Assoumou *vd.*, "Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in an elderly healthy population: the SYNAPSE cohort", *Sleep Breath.*, c. 16, sy 3, ss. 895-902, Eyl. 2012.
- [185] F. EC, "Obstructive sleep apnoea and cardiovascular morbidity. - PubMed - NCBI". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8901328>. [Erişim: 04-Ara-2018].
- [186] V. K. Somers, M. E. Dyken, M. P. Clary, ve F. M. Abboud, "Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea", *J. Clin. Invest.*, c. 96, sy 4, ss. 1897-1904, Eki. 1995.

- [187] A. Romero-Corral *vd.*, "Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea", *Chest*, c. 132, sy 6, ss. 1863-1870, Ara. 2007.
- [188] E. Shahrar *vd.*, "Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 163, sy 1, ss. 19-25, Oca. 2001.
- [189] L. Lavie, "Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder", *Sleep Med. Rev.*, c. 7, sy 1, ss. 35-51, Şub. 2003.
- [190] L. J. al et, "Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. - PubMed - NCBI". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742277>. [Erişim: 04-Ara-2018].
- [191] S. Malone, P. P. Liu, R. Holloway, R. Rutherford, A. Xie, ve T. D. Bradley, "Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure", *Lancet Lond. Engl.*, c. 338, sy 8781, ss. 1480-1484, Ara. 1991.
- [192] J.-P. Baguet *vd.*, "The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence", *Chest*, c. 128, sy 5, ss. 3407-3412, Kas. 2005.
- [193] Z. Dorkova, D. Petrasova, A. Molcanyiova, M. Popovnakova, ve R. Tkacova, "Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome", *Chest*, c. 134, sy 4, ss. 686-692, Eki. 2008.
- [194] M. M. Ciccone *vd.*, "Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea", *Mol. Basel Switz.*, c. 19, sy 2, ss. 1651-1662, Oca. 2014.
- [195] P. Libby ve J. Plutzky, "Inflammation in diabetes mellitus: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists", *Am. J. Cardiol.*, c. 99, sy 4A, ss. 27B-40B, Şub. 2007.
- [196] F. Jin *vd.*, "Effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammatory cytokines and atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome", *Mol. Med. Rep.*, c. 16, sy 5, ss. 6334-6339, Kas. 2017.
- [197] K. Ishida *vd.*, "Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea", *Chest*, c. 136, sy 1, ss. 125-129, Tem. 2009.
- [198] J. Oyama, H. Yamamoto, T. Maeda, A. Ito, K. Node, ve N. Makino, "Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome", *Clin. Cardiol.*, c. 35, sy 4, ss. 231-236, Nis. 2012.