

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

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA GLUKOZ
METABOLİZMA BOZUKLUKLARI, İNSÜLİN DİRENCİ, IL-6, TNF- A, CRP,**

HSCRP DÜZEYLERİ

EMEL BULCUN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2009

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

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA GLUKOZ
METABOLİZMA BOZUKLUKLARI, İNSÜLİN DİRENCİ, IL-6, TNF- A, CRP,
HSCRP DÜZEYLERİ**

EMEL BULCUN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET SAVAŞ EKİCİ

KIRIKKALE

2009

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

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 2009

Prof. Dr. Mehmet Savaş Ekici
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Füsün Kalpaklıoğlu
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz
Anabilim Dalı
Üye

Doç. Dr. Aydanur Ekici
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz
Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde klinik bilgi ve tecrübelerini bizimle her zaman paylaşan, eğitimimiz için azami gayret gösteren, bizleri motive eden tez çalışmalarım sırasında her türlü yardım ve bilimsel desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Savaş Ekici'ye en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu süre içerisinde mesleki bilgi ve tecrübelerini bize her zaman aktararak yetişmemize büyük destek veren ve bizlere her türlü konuda her zaman yardımcı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Füsün Kalpaklıoğlu'na teşekkür ederim.

Yine bilgi ve deneyimlerini her zaman aktararak eğitimimiz için büyük gayret gösteren ihtiyaç duyduğumuz her an yanımızda olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Aydanur Ekici'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında bana büyük yardımları olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Üçler Kısa ve İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Murat Yılmaz'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince dayanışma ve birlik içerisinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan anneme, eşime ve sevgili kızım Ceren'e teşekkür ederim.

Bulcun E., Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda glukoz metabolizma bozuklukları, insülin direnci, IL6, TNF- α , CRP, hsCRP düzeyleri
Kırıkkale Üniversitesi Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı,
Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2009.

Obstrüktif uyku apne sendromu (Obstrüktif sleep apne sendromu) (OSAS) ile glukoz metabolizma bozuklukları ve artmış insülin direnci arasındaki ilişki iyi bilinmez. Ayrıca OSAS'lı hastalarda lokal ve sistemik inflamasyonun arttığını gösteren IL-6, TNF- α , CRP, ve hsCRP düzeyleri arteriosklerozis ve koroner arter hastalığı için risk faktörleridir. Biz bu çalışmada OSAS tanılı hastalarda glukoz metabolizma bozuklukları ve IL-6, TNF- α , CRP, hsCRP düzeyleri ile hastalığın derecesi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Bu amaçla çalışmaya; tanı konulmuş Diabetes Mellitus (DM)'u olmayan 109 OSAS tanılı hasta ile 18 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı.

Bu çalışmada OSAS lı hastalarda insülin direnci kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak OSAS'lı hastalar hastalık şiddetine göre gruplara ayrıldığında İD açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca lineer regresyon analizinde OSAS'lı hastalarda AHI'i, vucut kitle indeksinden bağımsız olarak insülin direncini belirleyen önemli faktör idi.

OSAS tanılı hastalarda tüm glukoz metabolizma bozuklukları %52.2 oranında görüldü. Bu bozuklukları gruplara ayırdığımızda tüm OSAS'lı hastalarda bozulmuş açlık glikozu (BAG) %24.77 , bozulmuş glikoz toleransı (BGT) %12.84 , DM %14.67 oranında saptandı.

Çalışmamızda OSAS'lı hastaları hastalık şiddetine göre gruplara ayırdığımızda tüm glukoz metabolizma bozuklukları, hafif OSAS grubunda %33, orta OSAS'lı hastalarda %50 , ağır OSAS'lı hastalarda % 61.8 oranında görüldü.

VI

Çalışmamızda OSAS'lı hastalarda hsCRP, CRP,TNF- α ve IL-6 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulundu. Linear regresyon analizine göre TNF- α ve IL-6 y1 hastalık şiddeti, hsCRP ve CRP yi ise vucut kitle indeksi belirliyordu.

Çalışmamızda OSAS'lı hasta grubunda hayat kalitesinin fiziksel ve mental sağlık komponentleri kontrol grubundan daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel öneme erişmiyordu. Ancak linear regresyon analizinde OSAS'lı hastalarda mental sağlık VKI ve gündüz aşırı uykululuk hali ile ve fiziksel sağlık da VKI ile negatif ilişkili bulundu. Buna göre, OSAS' lı hastalardaki hayat kalitesini hastalık şiddeti değil obezite ve gündüz aşırı uykululuk halinin belirlediği sonucuna varıldı.

OSAS'lı hastalarda hastalık şiddeti arttıkça glukoz metabolizma bozukluklarının görülme sıklığı artmıştır. OSAS'lı hastalarda hsCRP, CRP,TNF- α ve IL-6 düzeylerinin yüksek olması kardiovasküler mortalite ve morbidite için risk artışının varlığını gösterir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, glukoz metabolizma bozuklukları, insülin direnci, inflamasyon.

Destekleyen Kurumlar: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsal Araştırma Projeleri Birimi. 2007/3

ABSTRACT

Bulcun E, Glucose metabolism disorders, insulin resistance, levels of IL6, TNF-a, CRP, and hsCRP in obstructive sleep apnea syndrome Department of Pulmonary Medicine, University of Kirikkale, Faculty of Medicine, Specialty Thesis, Kirikkale, 2009

The relationship between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) with increased disorders of glucose metabolism and insulin resistance (IR) is not well known. Moreover, increased levels of IL-6, TNF-a, CRP and hsCRP showing local and systemic inflammation in patients with OSAS are risk factors for coronary artery disease and arteriosclerosis. In this study, the relationship between glucose metabolism disorders and IL-6, TNF-a, CRP, hsCRP levels with the degree of sleep apnea in patients with OSAS were investigated. In addition, quality of life in patients with OSAS and the related factors were studied. For this purpose 109 patients with OSAS in whom Diabetes Mellitus (DM) was not previously diagnosed and 18 healthy individuals were recruited as a control group. In this study, in patients with OSAS IR was found to be higher compared to the control group. However, IR is not different among groups when the patient with OSAS were divided into groups. In addition, apnea hypopnea index (AHI) is the most important factor revealing IR independent of body mass index (BMI), in linear regression analysis. All glucose metabolism disorders in patients with OSAS were seen at an overall rate of 52.2%. When these disorders have been separated into groups, impaired fasting glucose (IFG) was selected in 24.77%, impaired glucose tolerance (IGT) in 12.84%, and DM was detected in 14.67% of the patients. When the patients with OSAS were

VIII

separated into groups according to the severity of the disease, glucose metabolism disorders were found to be 33% in mild OSAS, 50% in moderate and 61.8% in severe OSAS. In this study, hsCRP, CRP, TNF-a, and IL-6 levels in patients with OSAS were significantly higher than the control group. According to linear regression analysis, severity of the disease determined TNF-a and IL-6, whereas BMI determined hsCRP, and CRP levels. In all individuals, there was a positive relationship between IR with L-c and TNF-a in simple correlation and linear regression analysis. Although the : inference did not reach statistically significance, both physical and mental quality of life were impaired in patients with OSAS compared to the control group. However, there was a significant inverse relationship between mental health and excessive daytime sleepiness, BMI, as well as between physical health and BMI. While obesity and excessive daytime sleepiness determined the quality of life severity of illness didn't have an effect on quality of life. In conclusion, frequency of glucose metabolism disorders was seen to be increased in patients with the severity of OSAS. High levels of hsCRP, CRP, TNF-a, and IL-6 indicated the increased risk for cardiovascular mortality and morbidity in patients with OSAS.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome, glucose metabolism disorders, insulin resistance, inflammation.

Supporting Institution: University of Kirikkale, Faculty of Medicine Scientific Research Projects Unit. 2007/3

| | |
|----------------------------------|-------------|
| ONAY SAYFASI..... | iii |
| TEŞEKKÜR..... | iv |
| ÖZET..... | v |
| ABSTRACT..... | vii |
| İÇİNDEKİLER..... | ix |
| SİMGE VE KISALTMALAR..... | xii |
| ŞEKİLLER..... | xiv |
| TABLolar..... | xv |
| GİRİŞ..... | 1 |
| GENEL BİLGİLER..... | ...3 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1. Uykunun Tanımlaması, Tarihçesi..... | 3 |
| 2.1.1.Uykunun tanımlaması..... | 3 |
| 2.1.2. Uykunun tarihçesi..... | 3 |
| 2.2. Uykuda Solunum Bozuklukları..... | 4 |
| 2.2.1 Santral Uyku Apne Sendromu (Santral Sleep Apne Sendromu=CSAS)..... | 8 |
| 2.2.2 Obstruktif uyku apne sendromu (Obstructive Sleep Apne Syndrome=OSAS)..... | 9 |
| 2.2.2.1. OSAS Prevalansı..... | 10 |
| 2.2.2.2. OSAS Risk Faktörleri..... | 10 |
| 2.2.2.3. OSAS Fiziopatolojisi..... | 11 |
| 2.2.2.4 Tanı Yöntemleri..... | 18 |

| | |
|--|----|
| 2.2.2.5. OSAS'ın Sınıflandırılması..... | 26 |
| | X |
| 2.2.2.6. OSAS'ın Tedavisi..... | 26 |
| 2.2.2.7. OSAS Sonuçları..... | 32 |
| 2.3 Diabetes Mellitus, Glukoz Metabolizma Bozuklukları ve İnsülin Direnci..... | 34 |
| 2.3.2. Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)..... | 37 |
| 2.3.3. İnsülin Direnci..... | 38 |
| 2.4. OSAS Tip 2 Diabetes Mellitus, İnsülin Direnci..... | 40 |
| 2.5. IL-6, TNF-alfa, CRP..... | 40 |
| 2.6. OSAS ve İnflamasyon..... | 42 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 43 |
| 3.1 Hasta Seçimi..... | 43 |
| 3.2.Çalışma Protokolü..... | 44 |
| 3.3 İstatistiksel Değerlendirme..... | 47 |
| 4. SONUÇLAR..... | 48 |
| 4.1. Grup I ve II' nin demografik verileri, antropometrik ölçümleri, CRP, hsCRP, TNF- alfa, HOMA-IR, AHI, EUS skor mental ve fizik skor değerleri ve bu değerlerin gruplar arasındaki karşılaştırması..... | 48 |
| 4.2.Grup I OSAS tanılı hastaların BAGBGT DM ve metabolizma bozuklukları görülmeyenlerin OSAS'ın şiddetine göre ayrılmış toplam sayıları..... | 51 |
| 4.3. OSAS'lı hastalarda hastalık şiddetine göre glukoz metabolizma bozukluğu görülme oranının karşılaştırması..... | 52 |
| 4.4. Glukoz metabolizma bozukluğunu belirleyen faktörler..... | 52 |
| 4.5. OSAS'lı hasta grubunda BAG, BGT, DM ve glukoz metabolizma bozukluğu olmayan grup ve sağlıklı kontrol grubunun hsCRP, TNF-á, IL-6, HOMA-IR, | |

Xİ

| | |
|---|-----------|
| EUS skor, AHI, desaturasyon indeksi değerlerinin multivarians analizi ile incelenmesi..... | 53 |
| 4.6. Hafif, orta, ağır OSAS ve kontrol grubu kişilerin CRP, hsCRP, TNF-α, IL-6, HOMA-IR, EUS skor, AHI, DI, mental skor, fizik skor değerlerinin multivarians analizi ile incelenmesi..... | 56 |
| 4.7. CRP, hsCRP, IL-6, TNF- α, değerlerinin AHI, VKI, HOMA-IR, açlık glukoz değerleri ile ilişkisi..... | 58 |
| 4.8. AHI, VKI ile HOMA-IR, açlık glukoz değerlerinin ilişkisi..... | 58 |
| 4.9. CRP, hsCRP, IL-6, TNF- α düzeyini belirleyen faktörler..... | 59 |
| 4.10. HOMA-IR düzeyini belirleyen faktörler..... | 60 |
| 4.10. OSAS'lı hastalarda mental ve fiziksel sağlık skorlarını belirleyen faktörler..... | 62 |
| 5. TARTIŞMA..... | 64 |
| SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 71 |
| KAYNAKLAR..... | 72 |

| | |
|---------------|--|
| OSAS | Obstrüktif uyku apne sendromu |
| DM | Diabetes Mellitus |
| IL-6 | İnterlökin 6 |
| TNF- α | Tümör Nekroz Faktör alfa |
| CRP | C-Reaktif protein |
| hsCRP | High Sensitivity C-Reaktif protein |
| BAG | Bozulmuş açlık glikozu |
| BGT | Bozulmuş glukoz toleransı |
| İD | İnsülin direnci |
| AHI | Apne-Hipopne İndeksi |
| Dİ | Desaturasyon İndeksi |
| PSG | Polisomnografi |
| ATS | Amerikan Toraks Derneği |
| USB | Uykuda Solunum Bozuklukları |
| UARS | Upper Airway Rezistance Syndrome (Üsy Solunum Yolu Rezistans Sendromu) |
| CSAS | Santral Sleep Apnea Syndrome (Santral Uyku Apne Sendromu) |
| AASM | Amerika Uyku Bozuklukları Akademisi |
| ICSD | İnternational Classification of Sleep Disorders |
| ASDA | American Association of Sleep Disorders |

| | |
|---------|---|
| EUS | Epworth Uykululuk Skalası |
| EEG | Elektroensefalografi |
| EOG | Elektrookulografi |
| EMG | Elektromyografi |
| EKG | Elektrokardiografi |
| REM | rapid eye movement (hızlı göz hareketleri) |
| NREM | non rapid eye movement(hızlı göz hareketleri yok) |
| CPAP | Continue positive airway pressure (sürekli pozitif hava yolu basıncı) |
| BPAP | Bilevel positive airway pressure (bifazik pozitif hava yolu basıncı) |
| OGTT | Oral Glukoz Tolerans Testi |
| ADA | American Association Diabetes |
| VKI | Vücut kitle indeksi |
| HOMA-IR | Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance |

ŞEKİLLER

| | |
|--|-----------|
| Sekil 1: Obstrüktif apne..... | 7 |
| Sekil 2: Santral Apne | 7 |
| Sekil 3: Miks Apne | 8 |
| Sekil 4: Uyanıklık evresi | 22 |
| Sekil 5: NREM Evre 1..... | 23 |
| Sekil 6: NREM Evre 2 | 24 |
| Şekil 7: NREM Evre 3 | 24 |
| Şekil 8: NREM Evre 4..... | 25 |
| Şekit 9: REM Evresi..... | 25 |
| Sekil 10: OSAS'da Tedavi | 31 |
| Sekil 11: OSAS sonuçlarının patogenezi..... | 33 |

TABLOLAR

| | |
|--|----|
| Tablo 1. OSAS Tanı Kriterleri (ASDA 1997) | 9 |
| Tablo2. OSAS Risk Faktörleri | 11 |
| Tablo 3. Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler..... | 12 |
| Tablo 4. Birleşik Teori | 17 |
| Tablo 5. OSAS'da Semptomlar | 18 |
| Tablo 6: AHI'e göre OSAS'ın Sınıflaması..... | 26 |
| Tablo 7: OSAS tedavisinde Genel Önlemler..... | 27 |
| Tablo 8: DM Tanı Kriterleri | 35 |
| Tablo 9: Tip 2 DM için Yüksek Risk Faktörleri | 37 |
| Tablo 10: Glukoz Metabolizma Bozukluklarının Sınıflandırılması | 38 |
| Tablo 11: OSAS'lı hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, OSAS'lı hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması | 50 |
| Tablo 12: OSAS'lı hastaların glukoz metabolizma bozukluklarının toplam sayısı..... | 51 |
| Tablo 13: OSAS'lı hastalarda hastalık şiddetine göre glukoz metabolizma bozukluğu görülme oranlarının karşılaştırılması | 52 |
| Tablo 14: OSAS'lı hastalarda glukoz metabolizma bozukluğunu belirleyen Faktörler..... | 53 |
| Tablo 15: Normal grup, BAG, BGT, DM ve kontrol gruplarının karşılaştırılması..... | 55 |

| | |
|--|-----------|
| Tablo 16: Hafif, orta, ağır OSAS'lı ve kontrol grubu kişilerin CRP, hsCRP, TNF-a, IL-6, HOMA-IR, EUS skor, AHİ, desaturasyon indexi, mental skor, fizik skor değerlerinin multivarians analizi ile incelenmesi..... | 57 |
| Tablo 17: CRP, hsCRP, IL-6, TNF-a değerlerinin AHİ, VKİ, HOMA-IR ve açlık glukoz değerleri ile ilişkisi | 58 |
| Tablo 18: AHİ, VKİ ile HOMA-IR, açlık glukoz değerlerinin ilişkisi | 59 |
| Tablo 19: CRP, hsCRP, IL-6, TNF-a düzeylerini belirleyen faktörler | 59 |
| Tablo 20: HOMA-IR ile IL-6 arasındaki ilişki | 60 |
| Tablo 21: HOMA-IR ile TNF-a arasındaki ilişki | 60 |
| Tablo 22: HOMA-IR ile hsCRP arasındaki ilişki..... | 61 |
| Tablo 23: HOMA-IR ile CRP arasındaki ilişki | 61 |
| Tablo 24: HOMA-IR ile AHİ, VKİ, yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki | 62 |
| Tablo 25: OSAS'lı hastalarda mental sağlık skorunu belirleyen faktörler | 62 |
| Tablo 26: OSAS'lı hastalarda fiziksel sağlık skorunu belirleyen faktörler..... | 63 |

1. GİRİŞ

Uyku sağlıklı bir yaşam için mutlak gerekli bir olgudur. Uyku sırasında solunum paterninde patolojik olarak değerlendirilebilecek düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir (1). Obstrktif uyku apne sendromu (obstruktif sleep apne sendromu= OSAS) uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile seyreden bir sendromdur (2).

OSAS ve DM ortak çeşitli risk faktörleri (ileri yaş ve şişmanlık) olan sık görülen hastalıklardır. Bu iki hastalık arasında bağımsız bir bağlantı potansiyeli konusundaki ilgi gittikçe artmaya devam etmektedir. Uyku bozuklukları glukoz intoleransı ve insülin rezistansı için bağımsız bir risk faktörüdür. Uykuda solunum bozukluğunda glukoz hemeostazının bozukluğu mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte öne sürülen birkaç mekanizma vardır. Bunlar; artmış sempatik aktivite, hipotalama-pituiter-adrenal aks bozuklukları, hipokseminin direk glukoz regülasyonuna olumsuz etkisi olarak sayılabilir (3).

Uyku apnesi viseral obezite, inflamatuvar sitokin düzeylerinde artış ve hiperinsülinemi ile ilişkili bulunmuştur. Viseral obezite ve hiperinsülinemi klinik olarak genetik, çevresel, edinsel birtakım faktörlerle birleştiği zaman metabolik bozuklukların ve uyku apnelerinin daha da kötüleşmesine neden olur. Kötüleşen uyku apneleri kortizol ve insülin gibi nokturnal hormon salınımının artışı ile viseral obeziteyi, metabolik anormallikleri ve kardiovasküler komplikasyonları arttırır (4).

OSAS'lı hastalarda hipoksemik epizodların inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte uyku bozuklularının insülin rezistansı, artmış adipozidler ve yüksek inflamatuvar mediatörlerin klinik gelişimindeki ilişkili mekanizma tam olarak bilinmemektedir (5). Glukoz metabolizma bozuklukları ve insülin direnci ayrıca OSAS olmaksızın da artmış

inflamasyonla ilgili bozukluklardır. Ayrıca OSAS hastalarda sitokin düzeylerini araştıran çalışmalarda değişkenlik gösteren farklı sonuçlar mevcuttur.

Bu nedenle biz bu çalışmada OSAS tanılı hastalarda glukoz metabolizma bozuklukları ve insülin direnci ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Uygunun Tanımlaması, Tarihçesi

2.1.1.Uygunun tanımlaması

Uyku kişinin uygun duyusal ya da başka uyarılarla geri döndürülebilir bir bilinçsizlik halinin olmasının yanında, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan bir yenilenme dönemidir (6) Uyku sağlıklı bir yaşam için mutlak gerekli bir olgudur. Uyku süresinin kişiden kişiye genetik faktörlerin etkisi ile değişmekte olduğu ve bu sürenin 4 ile 11 saat arasında değiştiği bilinmektedir. Yaşamımızın üçte birini uykuda geçirmemize rağmen bu konuda bildiklerimiz yakın zamana kadar bir sır olarak kalmış ve uygunun solunum üzerine etkileri de ancak son dekadlarda anlaşılabilmiştir (1).

2.1.2 Uygunun tarihçesi

Hayatımızın yaklaşık üçte birlik bir bölümünü harcadığımız uygunun gizemini çözmek için insanoğlu asırlar boyunca çaba harcamıştır. Pozitif bilimlerin henüz gelişmediği dönemlerde mitolojik olaylarla uyku anlaşılmaya ve anlatılmaya çalışılmıştır. Uyku hakkında bilinen ve tahmin edilen tüm özellikler uyku tanrısı hipnoza atfedilmiştir. Bilim dünyasındaki kayıtlarda birçok düşünür Aristo, Hipokrat, Freud, Pavlov uyku ve rüyanın psikolojik ve sosyolojik temellerini açıklamaya çalışmıştır. 1400'lü yıllarda Leonardo da Vinci uykusuzluğun yan etkilerini araştırmak için her iki saatte 20 dakika uyuyarak bir deney yapmıştır 1929'da Demarian sirkadien ritmi deneysel olarak ilk kez göstermiştir. Gerçek anlamda uygunun sırları, uyku sırasında vücut fonksiyonlarının kaydedilmesi ve incelenmesi ile çözülmeye başlanmıştır (7).

J Allan Hobson 1989'da yayınlamış olduğu kitabında uyku konusunda son 60 yılda öğrendiklerimiz 6000 yıldır öğrendiklerimizden fazladır diye bahsetmiştir (8). Bunun nedeni 1930'dan sonra yapılan bilimsel çalışmalardır. Uygunun bazı uyarılarla geri döndürülebilir bir bilinçsizlik hali olduğu anlaşıldıktan sonra bilinç durumu ve beyin elektrofizyolojisi ile ilgili

çalışmalar hız kazanmıştır. Richard Caton elektrofizyolojik olaylarla ilgilenmiş ve hayvan deneylerinde serebral hemisferin elektriksel aktiviteleri üzerine çalışmıştır ve EEG'yi oluşturan potansiyelleri bulmuştur. İnsan EEG'sinin mucidi olan Hans Berger 'dir (7). 1968 yılında Alan Rechtschaffen ve Anthony Kales uyku kayıtlarını skorlama sistemi geliştirmiştir (9). Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972' de Stanford Üniversitesi'nde uyku çalışmaları sırasında kullanılmış ve bu kayıtların incelenmesi ile obstruktif uyku apne sendromu (obstructive sleep apnea syndrome=OSAS)'nun günümüzdeki tanımlaması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır. 1975'de American Association of Sleep Disorders (ASDA) kurulmasıyla birlikte tüm dünyadaki uyku bozuklukları daha organize olarak yürütülmeye başlanmıştır (7).

2.2 Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik olarak değerlendirilebilecek düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir (1).

Amerika Uyku Bozuklukları Akademisi (AASM) Uluslar arası uyku bozuklukları sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders-2 (ICSD-2) 2005'e göre uyku bozuklukları 8 ana başlıkta 85 hastalık olarak tanımlanmıştır (10). Bunlar;

1. İnsomnialar

2. Uykuya bağlı solunum hastalıkları

3. Solunumsal hastalıklara bağlı olmayan hipersomniler

4. Uykunun sirkadian ritm bozuklukları

5. Parasomniler

6. Uykuya bağlı hareket bozuklukları

7. İzole semptomlar, görünüş olarak normal varyantlar, çözümlenemeyen konular

Uykuya bağlı solunum hastalıkları da 3 ana başlıkta incelenmiştir.

1. Uykuya bağlı solunum hastalıkları
 - A. Santral uyku apne sendromu
 - B. Obstrüktif uyku apne sendromu
2. Uykuya bağlı hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar
3. Uykuya bağlı diğer solunumsal hastalıklar (sınıflandırılmayanlar)

Görüldüğü üzere “Uykuya Bağlı Solunum Bozuklukları” 2 ana başlık altında toplanmıştır. Uykuda solunum bozuklukları hastalıklar spektrumu ICSD-2 (2005)'e göre aşağıdaki şekilde yeniden düzenlenmiştir.

Pratik Sınıflama - ICSD-2 (2005)

1. Basit horlama

(ICSD-2 (2005)-uyku bozukluklarının 7. grubu olan izole semptomlar içinde horlama olarak sınıflandırılmıştır.

2. Üst solunum yolu rezistansı sendromu

(ICSD-2 (2005)-varlığı hala tartışmalıdır. OSAS'ın bir paterni olarak tarif edilmiştir.

3. Obstrüktif uyku apne sendromu

(ICSD-2(2005)-aynı (USB'nin 2. başlığı))

4. Santral uyku apne sendromu

(ICSD-2 (2005)-aynı (USB'nin 1. başlığı))

5. Overlap sendromu

(ICSD-2(2005)-“Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/ hipoksemi” başlığı altında “pulmoner parankimal veya vasküler patolojiye bağlı” ve alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı” alt başlıkları olarak sınıflandırılmıştır)

6. Obezite hipoventilasyon sendromu

(ICSD-2 (2005)- “Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/ hipoksemi ”başlığı altında “n6rom6sk6ler ve g6đ6s duvarı hastalılarına bağlı” alt başlıkları olarak sınıflandırılmıştır).

Tanımlar (6)

Apne: Yetişkinde en az 10 saniye tam ya da tama yakın solunumun durması

Hipopne: Ventilasyonda kesilme olmaksızın azalma. Oksihemoglobin desaturasyonu (ODE) ya da arousal ile ilişkili ise klinik olarak 6nemlidir.

Apne Hipopne İndeksi (AHI): Uyku saati başına d6şen apne ve hipopnelerin toplamını ifade eder.

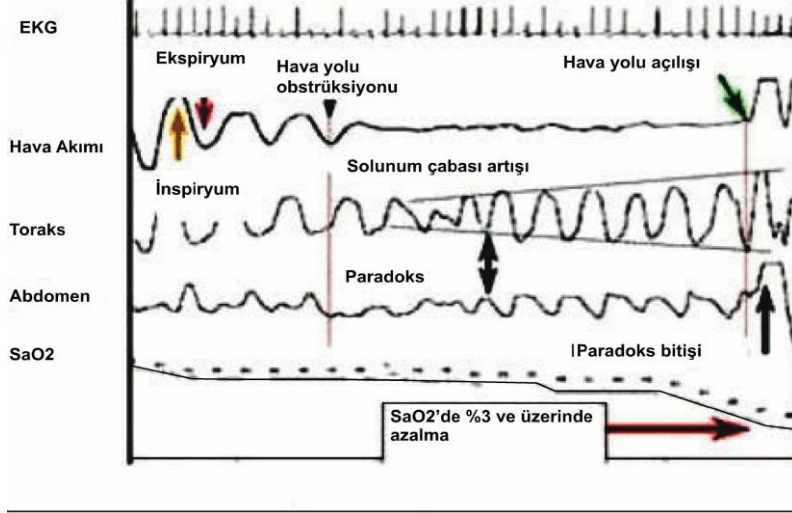
Oksihemoglobin desaturasyonu: SaO₂'de %3-4 ya da daha fazla azalma olarak tanımlanır.

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler oluşmasıdır. EEG'de 3 sn'den fazla s6ren alfa veya teta aktivitesine geçişler mevcuttur. Bu s6renin 0,5-3sn olması mikroarousal olarak tanımlanır.

Obstr6ktif apne: Solunum 7abasının s6rmesine rağmen hava akımının olmamasıdır

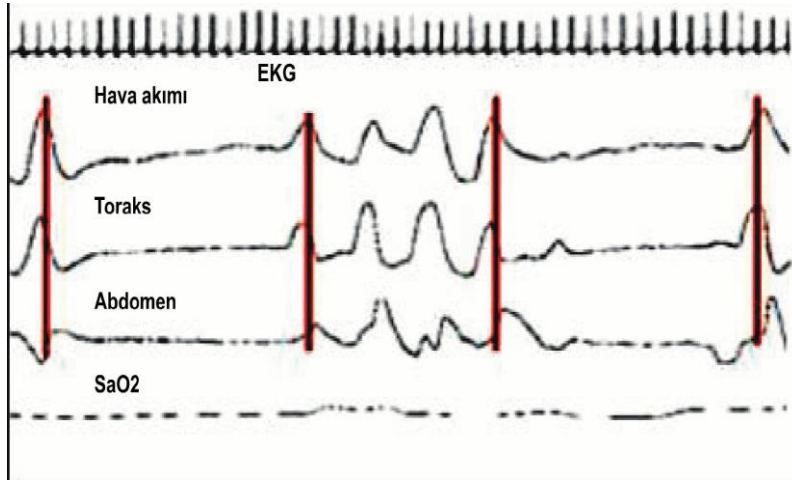
(şekil 1).

şekil 1: Obstr6ktif apne



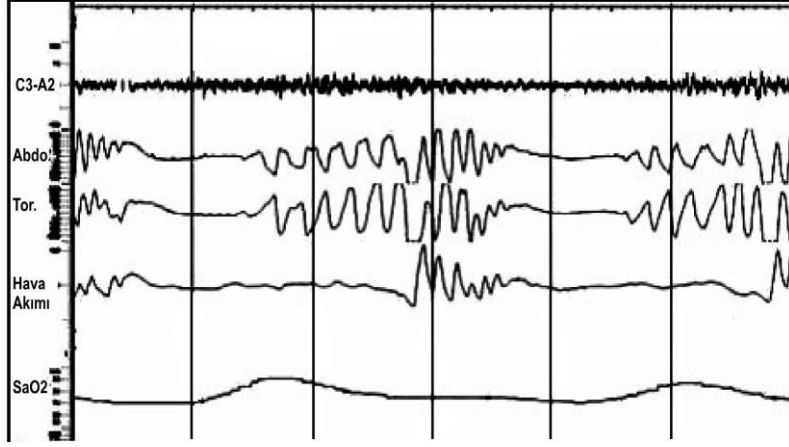
Santral Apne: Uyku sırasında solunum çabası ve hava akımının olmamasıdır (Şekil 2).

Şekil 2. Santral Apne



Miks Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir (Şekil 3).

Şekil 3. Miks Apne



2.2.1 Santral Uyku Apne Sendromu (Santral Sleep Apne Sendromu=CSAS)

USB kapsamı içerisinde, apne ve hipopnelerle seyrederek ancak obstruktif uyku apnedeki belirgin farklılıkları bulunan bir hastalık spektrumu olup, uyku sırasında santral solunum merkezinin solunum kaslarına komut vermeyi durmasıyla karakterizedir. OSAS'ın tersine CSAS'da apneler esnasında solunum çabası ve intratorasik basınç değişimi yoktur. Solunumla birlikte göğüs ve karın hareketleri de durmuştur (11). CSAS; hiperkapnik ve nonhiperkapnik olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkar. Hiperkapnik formu kronik solunum kontrolünün veya solunum mekaniğinin bozulması sonucu gelişir ve hem uyku hem de uyanıklıkta hiperkapni izlenir. Nonhiperkapnik şekli ise horlama ve üst solunum yolu obstrüksiyonu olmaksızın, daha farklı mekanizmalarla oluşur (12).

2.2.2 Obstruktif uyku apne sendromu (Obstructive Sleep Apne Syndrome=OSAS)

Tanım

OSAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile seyreden bir sendromdur (13). OSAS için tanı kriterleri belirlenmiş olup tanı için minimal kriterler A+B+C olarak belirlenmiştir (13) (tablo 1).

Tablo 1: OSAS Tanı Kriterleri (ASDA 1997)

A. Aşırı uyku hali veya uykusuzluk

B. Uyku sırasında sık solunum tıkanması epizodları

C. Ortak özellikler

1. Gürültülü horlama

2. Sabahları baş ağrısı

3. Uyandıığında ağız kuruluğu

4. Çocuklarda uykuda göğüs retraksiyonu

D. Polisomnografik özellikler

1.1 saatlik uykuda 10 sn'den fazla süren ve 5'den fazla obstrüktif apne veya aşağıdakilerden bir veya daha fazlası

2. Apnelerle ilişkili sık arousal'lar

3. Braditaşikardi

4. Apnek epizodlarla ilişkili oksijen desaturasyonu

5. Multiple Sleep Latansı Test (MSLT)'inde 10dakikadan daha az ortalama uyku latansı

E. Diğer medikal bozukluklarla ilişkili olabilir (tonsil hipertrofisi)

F. Diğer uyku bozuklukları olabilir (periyodik ekstremite hareketi bozukluğu veya narkolepsi)

ATS-1998 Kongresi'nde de uyku apne sendromu tanısı tarif edilmiş. Buna göre

A. Semptomlar/ve

B. 2 veya daha fazla noktürnal olay/ve

C. Saatte 5'den fazla apne, hipopne, RERA (Respiratory Effort Related Arousal)

olarak tanımlanmıştır (14).

2.2.2.1. OSAS Prevalansı

OSAS her iki cinsiyette tüm yaş ve sosyoekonomik düzeylerde görülebilen en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir (15). OSAS prevalansı ile ilgili ilk çalışma 1983 yılında Lavie tarafından yapılmıştır. 1502 endüstri işçilerinden seçilen 300 kişinin 78'i polisomnografik çalışmaya alınmış ve apne indeksi 10'dan büyük olanlar OSAS kabul edildiğinde prevalans %2,7 bulunmuş (16). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OSAS prevalansı %1-5 arasında değişmektedir (17). Ülkemizde ise Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada habitüel horlaması olan OSAS olguları saptanmış ve tüm topluma genellenerek toplumumuzdaki OSAS prevalansı %0,0-1,9 arasında olduğunun tahmin edildiği bildirilmiş (18). Bu prevalans da literatüre uyum göstermektedir.

2.2.2.2. OSAS Risk Faktörleri

Üst solunum yolunun genişliğini azaltan ve kollabe olmaya meyli artırarak OSAS riskini arttırmaktadır. Risk faktörleri tablo 2'de sıralanmıştır (17). AHI yaşla birlikte artar. Bu artış 55 yaşından sonra daha da belirgindir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yaşlanmanın vücut yağ dağılımını, doku elastisitesini, ventilasyonun kontrolünü etkilemesi olabilir. Yine artan komorbiditeler de üst solunum yolu obstrüksiyonunu arttırabilir (19). Erkeklerdeki androjenik tipteki yağlanmanın boyun bölgesinin de içinde olduğu santral tipte olması erkeklerde OSAS sıklığının nedenlerindedir. Obezitede üst solunum yolu çevresindeki yağ birikimi nedeni ile üst solunum yolu açıklığı azalır, üst solunum yolunun kollabe olma meyli artar ve abdominal yağ birikimi ile de solunum paterni etkilenerek OSAS riski artar (19). Boyun çevresinin erkeklerde 43cm kadınlarda 38cm üzerinde olması OSAS riskini arttırır (20). Sigara hava yolu enflamasyonunu artırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımı üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azaltarak OSAS için risk oluşturur (19, 21). Genetik faktörlerin de OSAS gelişimi için risk taşıdığına dair veriler

mevcuttur (22). Risk faktörleri arasında bir diğer önemli grubu eşlik eden hastalıklar oluşturmaktadır. Üst solunum yolu anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkta OSAS daha sık görülmektedir (21).

Tablo 2. OSAS risk faktörleri

| |
|----------------------------------|
| Yaş |
| Cinsiyet |
| Obezite |
| İrk |
| Boyun çevresi |
| Sigara, alkol, sedatif kullanımı |
| Genetik faktörler |
| Eşlik eden hastalık |

2.2.2.3. OSAS Fیزیopatolojisi

Üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizması hala tam olarak anlaşılammıştır. ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. ÜSY obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler tablo 3' de yer almıştır (23).

Tablo 3. ÜSY Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

| | |
|-----------------|--|
| Genel Faktörler | Cinsiyet Yaş Obezite Horlama İlaçlar |
|-----------------|--|

| | |
|------------------------|--|
| | Genetik |
| Anatomik Faktörler | Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon |
| Mekanik Faktörler | Havayolu çapı ve şekli Supin pozisyonu Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınç Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vasküler faktörler |
| Nöromusküler Faktörler | Üst solunum yolu dilatör kasları Dilatör kas/diyafragma ilişkisi Üst solunum yolu refleksleri |
| Santral Faktörler | Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum Arousal Sitokinler |

Genel Faktörler

OSAS gelişiminde katkıda bulunan genel faktörler OSAS risk faktörleri olarak anlatılmıştır.

Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar

ÜSY genişliğini azaltan tüm faktörler OSAS gelişimine katkıda bulunur. Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognatı) bu faktörler arasındadır. ÜSY kaslarının miksödem, akromegali, mukopolisakkaridoz ve neoplastik hastalıklarda olduğu gibi infiltrasyonu da OSAS'a predispozan teşkil eder. Altta yatan patolojinin tedavisi havayolu darlığını da düzeltir (24).

Boyun apı

Artmış boyun apı OSAS için önemli bir risk faktörü olu erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. ÜSY görüntüleme yöntemleri ile OSAS'da ÜSY'u çevreleyen dokuların total yağ volümünün normale göre arttığı saptanmıştır. Bu da OSAS patogenezinde boyunda yağ birikiminin önemini vurgulamaktadır. Lateral farengeal yağ yastıklarındaki artmış adipöz dokunun havayoluna yaptığı bası nedeni ile lateral daralmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca OSAS'lılarda lateral farengeal duvarların da kalınlaştığı gösterilmiştir (25).

Baş ve Boyun Pozisyonu

Özellikle obezlerde boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır. Başın fleksiyonu kollaps eğilimini artırır. Bu pozisyonların etkisi genel vücut pozisyonundan bağımsız olarak ortaya çıkar. Ağız açıklığı da farenksin ventral yüzündeki dilatör kasların dorsale doğru hareket etmesine neden olarak bu kasların kasılmasına ve etkinliklerinin artmasına yol açar (24).

Nazal Obstrüksiyon

Burun total respiratuar rezistansın %50'sini oluşturur. OSAS'lı hastalarda nazal rezistans artmıştır. Bu artış ağız solunumun tercih edilmesine neden olarak nazal pulmoner refleksi tetikler, periferik pulmoner rezistans artar ve alveoler hipoventilasyon meydana gelir (26).

Mekanik Faktörler

Havayolu apı ve Şekli

OSAS'lı hastalarda uyanırken bile farengeal havayolu çapı normal kişilere göre daha küçüktür. Farengeal havayolunun en dar yeri olan retropalatal bölgenin OSAS'lı hastalarda da obstrüksiyonun primer yeri olduğu bilinmektedir. Normal kişilerde farengeal havayolu horizontal konfigürasyonda iken OSAS'lı hastalarda anteroposterior konfigürasyondadır. Apneik havayolunun bu şeklinin üst solunum yolu kas aktivitesini olumsuz yönde etkilediği ve havayolunun kollabe olmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır (27).

Supin Pozisyonu

Hem apneik hem de normal kişilerde yatar pozisyonda havayolu kesitsel alanı azalır ve supraglottik rezistans artar (23).

Üst Solunum Yolu Rezistansı

Normal kişilerde uykuya geçerken ÜSY rezistansı 2-3 kat artar. OSAS'lı hastalarda dilatör kas aktivitesindeki ilave fonksiyon kaybına bağlı rezistans artar. Yatar pozisyonda burundaki konjesyonun da rezistans artışına belirgin katkısı olmaktadır. Vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon da ÜSY rezistansını değiştirebilir. Ayrıca yapılan çalışmalar rezistans artışı ile AHİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya konulmuştur (24).

Üst solunum yolu kompliansı

Nazal koanalardan epiglota kadar uzanan ÜSY kemik desteğinden mahrumdur. Bu durum kollaps eğilimine sebep olur (24).

Intraluminal Basınç

Farengeal hava yolu transmural basınca (intraluminal ve ekstraluminal basınçlar arasındaki fark) bağlı olarak kollabe olabilen dinamik bir tüptür. İnspirasyon sırasında intraluminal basınçta azalma farengeal kesit alanında azalmaya neden olur. Uyku sırasında hava akışkanlığındaki artış bernoulli prensiplerine göre intraluminal basınçta daha da azalmaya yol açacaktır. Böylece ÜSY intraluminal basıncı daha da negatifleşecek ve havayolunun kollabe eğilimi artacaktır (27).

Ekstraluminal Basınç

ÜSY'ü çevreleyen adipöz doku ve kariofasial yapılar ekstraluminal basıncı oluşturur. Ekstaluminal basınçtaki değişiklikler uyku sırasında ÜSY obstrüksiyonuna katkıda bulunmaktadır (27)

Torasik Kaudal Traksiyon

İnspirasyon sırasında ÜSY kalibresindeki artış torasik inspiratuar aktivitenin ÜSY üzerine kaudal traksiyonu sonucudur. Bu artış torasik aktivite ile orantılı, ÜSY dilatör aktivitesinden ise bağımsızdır. Kaudal traksiyon trakea ve ventrolateral sevikal yapılar arcılığı ile ÜSY'nu çevreleyen yumuşak dokulara subatmosferik basıncı yansıtabilir. Bu da transmural basıncın artırarak farengeal hava yolunun dilate olmasını sağlar. Kaudal traksiyon farengeal havayolunu ya dilate etmekte ya da sertleştirmektedir. OSAS'lı hastalar artmış akciğer volümlerinin etkilerine daha bağımlıdırlar, çünkü dilatasyon veya serleşme daha belirgin olmaktadır (27).

Mukozal Adeziv Etkiler

Hava yolu bir kez kollabe olduğunda, mukozal etkiler havayolunun açılmasına engel olur ve daha fazla darlık veya obstrüksiyona yol açar. Bu etkiler özellikle, sık tekrarlayan travmalara bağlı mukoza enflamasyonu olan OSAS'lı hastalarda önemli olabilir (28).

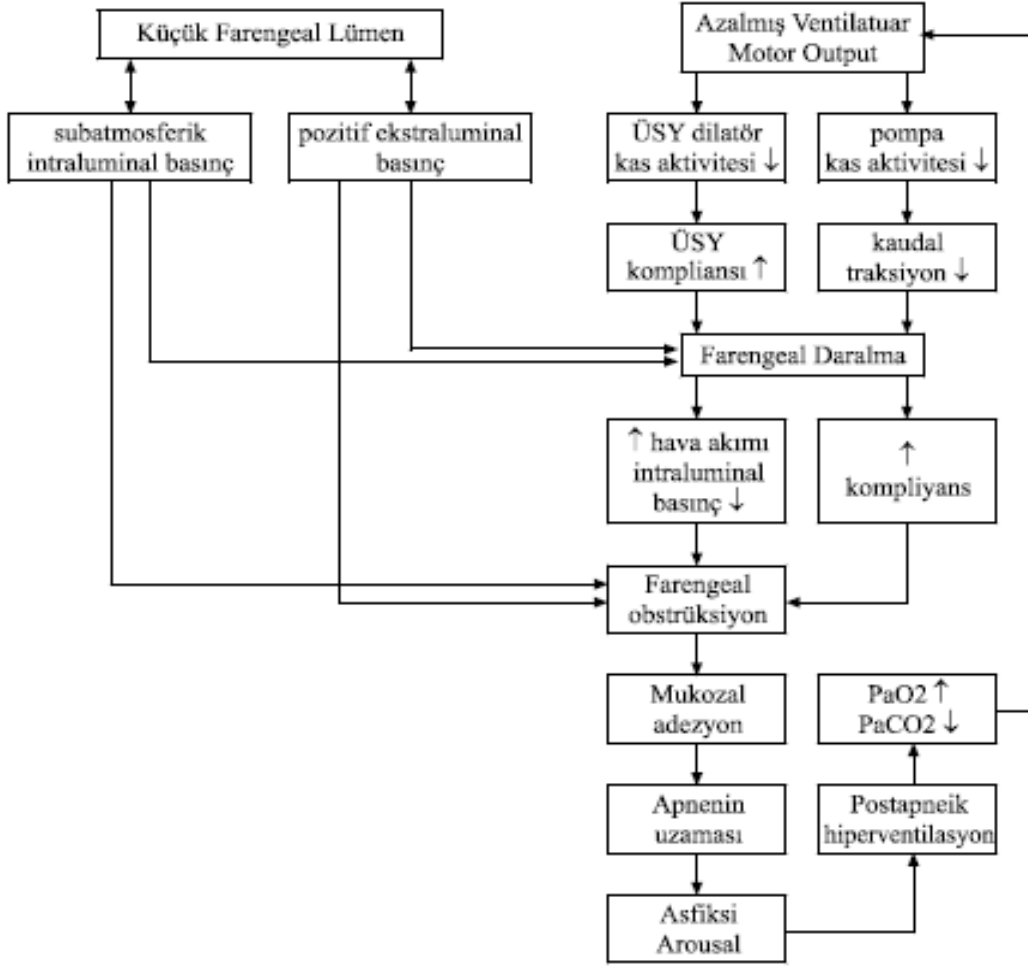
Vasküler Etkiler

Farengeal açıklık vasküler tonustaki değişikliklerden etkilenebilir. Vazokonstrüksiyon veya vazodilatasyonun ÜSY rezistansında azalma veya artışa neden olduğu gösterilmiştir. Boyundaki vasküler kan volümündeki değişiklikler de ÜSY açıklığını etkileyebilir (28).

Bu faktörlerin hepsinin ÜSY obstrüksiyonu oluşumunda katkısı olmakla beraber olayın mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ayrıca bu karmaşık tablonun tek bir mekanizma ile açıklanması da beklenemez. Bu nedenle OSAS patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul gören "subatmosferik intraluminal basınç", "ekspiratuar daralma", "azalmış ventilatuar motor output" ve "starling rezistansı" gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya

çalışılmış ve bu konudaki taşların yerine oturtulması ile “birleşik teori” oluşturulmuştur. Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu patofizyolojisinde rol oynayan faktörler tablo 4’te görülmekte olup bu faktörlerin bazıları ispatlanmış, bazıları ise olası etkili faktörlerdir. Ancak bunlar arasında vazgeçilmez olanı küçük lümeni ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya eğilimli farenkstir. Görüldüğü gibi bu fenomenin başlangıç noktası üst solunum yolu dilatörleri üzerine ventilatuar motor outputun azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıdaki azalma; üst solunum yolu dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve bunun sonucunda da farengeal tonüste azalmaya neden olmaktadır. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda ve ÜSY kalibresinde azalma ve kompliansta artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur. Farengeal daralma tüp kanununa göre farengeal kompliansda ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma daralmayı daha da artırır sonuçta tam obstrüksiyon gelişir ve mukozal adeziv etkiler ile yer çekimi apnenin daha da uzamasına neden olur. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor autput azalır ve olay yeniden başlar. Sonuç olarak ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir (23).

Tablo 4. Birleşik Teori



2.2.2.4 Tanı Yöntemleri

Semptomlar

OUAS'ın major semptomları horlama, tanıklı apne ve gün boyu uyku halidir.

Hastalığın major ve diğer semptomları tablo 5'te görülmektedir (29).

Tablo 5.OSAS'da Semptomlar

| | |
|----------------------------|---|
| Major Semptomlar | Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uykululuk hali |
| Kardiyopulmoner Semptomlar | Nokturnal aritmiler Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı |
| Nöropsikiyatrik Semptomlar | Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku İnsomnia Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Dikkat azalması Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite |
| Diğer Semptomlar | Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal öksürük Noktüri, nokturnal enürezis Libido azalması, impotans İşitme kaybı |

Horlama; OSAS'lı hastalarda değişmez bir semptom olup genel popülasyonda da sık olduğu için horlayan her hastada OSAS düşünülmemelidir. OSAS'lı hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece ve daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir.

Tanıklı apne; OSAS'lı hastaların uyku sırasında oluşan apnelerinin farkında olmamaları nedeni ile bunlara tanık olarak hekime başvurmalarını sağlayan genellikle eşleri veya yakınlarıdır.

Gündüz aşırı uyku hali; uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Başka hastalıklarda da görülebilmekle birlikte ağır dereceli OSAS'lılar için önemli bir belirleyicidir (29).

Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesi amacıyla, bugün en çok kullanılan yöntem Epworth Uykululuk Ölçeğidir (EUS) (Tablo 5). Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntem toplam sekiz durum tarif eder ve bu sekiz durumun her birinde hastadan uyuma olasılığını derecelendirmesi istenir. Her bir durum için alınabilecek en yüksek puan 3 olup soruların tamamından 3 puan alındığında 24 puan elde edilmektedir. 10 puanın üstü patolojik uykululuk varlığını gösteren bulgu olarak kabul edilir (30).

OSAS tanısında Polisomnografi (PSG)

OSAS tanısı için altın standart yöntem PSG'dir. Bu yöntemle uyku evreleri ve birçok fizyolojik parametre ayrıntılı olarak izlenmekte ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi sağlanmaktadır (31).

1997 yılında ASDA tarafından PSG endikasyonları ve pratik parametreler yayınlanmıştır. Bu raporun ilk kısımlarında uykuda solunum bozuklukları olup bu bozukluklardaki PSG kullanım endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (32-33).

I. Obstruktif, santral uyku apne sendromu ve üst solunum yolu rezistansı sendromunun tanısında;

1. USB'in tanısında,

2. USB hastalarında kullanılacak CPAP (continue positive airway pressure) titrasyonu ile birlikte

3. Laser ile uvulopalatofaringoplasti planlanan hastalarda preoperatif klinik değerlendirmede OSAS araştırmak amacıyla PSG rutin olarak uygulanmalıdır.

4. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için řu durumlarda takip PSG'leri rutin olarak uygulanmalıdır.

a. Ağız içi araç veya cerrahi tedavi uygulanan orta-ağır dereceli OSAS hastalarında başarı yararını doğrulamak için,

b. Cerrahi tedavi uygulanan orta ve ağır dereceli OSAS'lılarda başarı yanıtını doğrulamak amacı ile,

c. Cerrahi tedavi uygulanan ancak başlangıçta iyi tedavi yanıtına rağmen semptomları tekrar ortaya çıkan OSAS'lılarda,

d. USB nedeni ile CPAP tedavisi gören hastalarda önemli miktarda kilo vermesi sonrasında daha önce titre edilen CPAP basıncına hala ihtiyacı olup olmadığının belirlenmesinde

e. Daha önce CPAP ile başarılı bir şekilde tedavi edilen, ancak önemli miktarda kilo alımı sonrası tekrar semptomatik hale gelen hastalarda CPAP basıncının yeniden ayarlamasına gerek olup olmadığının kararı için,

f. Klinik yanıt yetersiz veya başlangıçtaki iyi yanıtı rağmen semptomların tekrar ortaya çıkması durumunda.

II. Diğer solunum bozukluklarının tanısında,

1. Nöromüsküler hastalığı ve uyku ile ilişkili semptomları olan hastalarda

Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır (34):

Elektroensefalografi (EEG)

Elektrookulografi (EOG)

Elektromyografi (EMG-submental)

Oral/nazal hava akımı

Elektromyografi (EMG-tibialis)

Elektrokardiografi (EKG)

Torakoabdominal solunum hareketleri

Kan oksijen satürasyonu (kulak ucu-kulak memesi)

Vücut pozisyonu

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özefagus kateteri aracılığıyla intrapleural basınç, Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter basıncı, arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilecek diğer parametrelerdir.

Oral/nazal hava akımı ve torako-abdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apnenin varlığı, apnenin tipi ve apne süresi değerlendirilir.

EEG, EMG (submental) ve EOG ile uyku evrelemesi yorumlanır (35). Kan oksijen satürasyonu ölçümüyle postapneik ve /veya nonapneik desatürasyon varlığı tespit edilir. EKG kaydı özellikle REM uykusundaki kalp ritm değişiklikleri (prematür ventriküler atımlar, atrial aritmiler) ve uyku apnesinin eşlik ettiği patolojilerin (ST segment çökmeleri, miyokard infarktüs) bulgularını belirlemede önem taşır. Anamnezinden şüphelenilen hastaya anterior tibialis ve deltoid kası üzerine yerleştirilen EMG elektrotları ile hipersomni hastalıklarından "PLMS" (periodic limb movement syndrome) ayırıcı tanısı konulabilir (36). PSG kayıt hızının 10mm/sn, ekran görünüşünün (epok) 30 sn olarak ayarlanması önerilir (37).

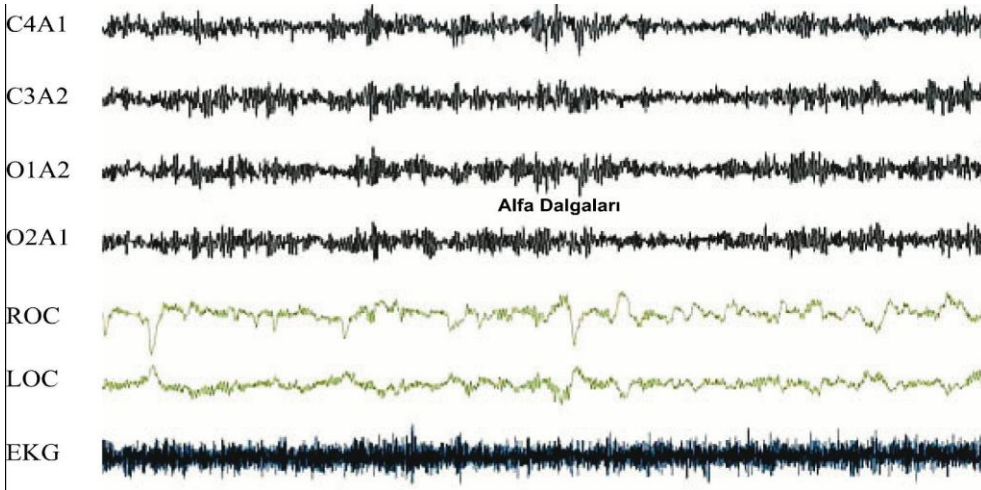
Uyku; hızlı göz hareketlerinin olduğu "paradoksal uyku" (**rapid eye movement, REM**) ve olmadığı "yavaş dalga uykusu" (**non rapid eye movement NREM**) olmak üzere iki ayrı evrede incelenmektedir. NREM uykusu dört evreden oluşur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ve Evre 4 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. NREM uykusu tüm

gece uykusunun %75-80'ini oluşturur. REM uykusu tüm gecenin %20-25'ini oluşturur. NREM uykusu fiziksel dinlenmeyi sağlar. Çocuklarda büyüme hormonu özellikle derin uyku döneminde salınırken, erişkinlerde bu evrede hücre yenilenmesi ve organizmanın onarımı hızlanır. Bu dönemde kalp hızı, solunum sayısı azalır ve düzenli hale gelir. REM uykusunun en önemli görevlerinden biri nöronlarda membran stabilizasyonudur. Türe has özelliklerin öğrenilmesinin sağlayan genetik hafızanın programlanmasında rol alır. Otonom sinir sisteminin aktive olması nedeni ile kalp hızı, solunum sayısı azalır ve düzenli hale gelir (38). Polisomnografi ile uyku evreleri aşağıda gösterilmiştir (38)

Uyanıklık Evresi:

- EEG'de alfa dalgaları (gözler kapalı) ve/veya nispeten düşük voltajlı, karışık frekanslı dalgalar (gözler açık).
- EOG'de sıklıla hızlı göz hareketleri ve göz kırpmaları,
- Nispeten yüksek, tonik EMG eşlik eder (Şekil 4)

Şekil 4: Uyanıklık evresi

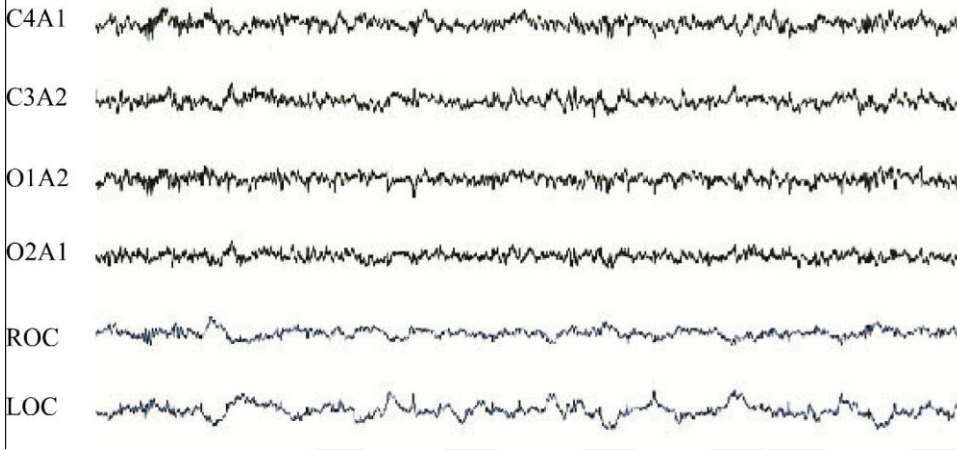


NREM Evre 1

- EEG'de nispeten düşük voltajlı, karışık frekanslı dalgalar

- EOG'de yavaş göz hareketleri,
- Uyanıklığa kıyasla kas tonusu azalır (Şekil 5)

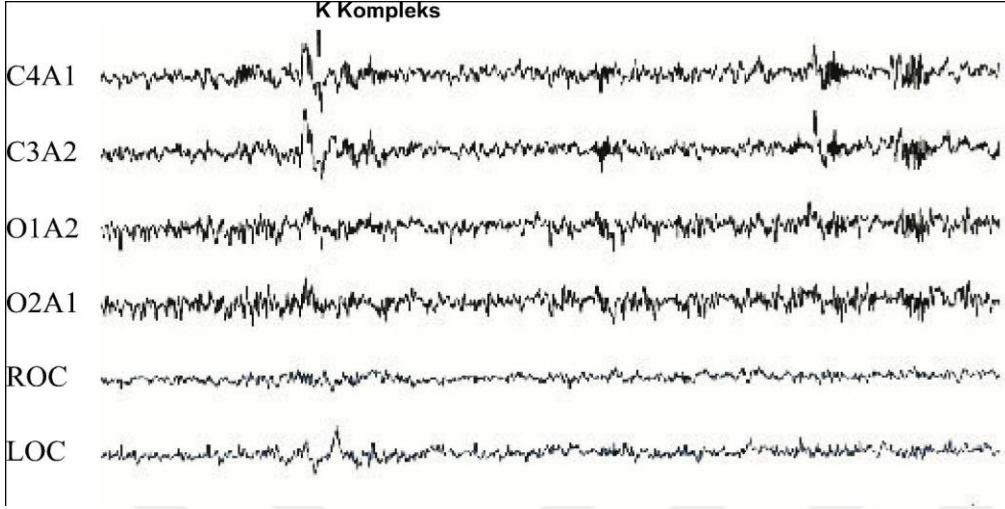
Şekil 5: NREM Evre 1



NREM Evre 2

- EEG'de başlangıçta NREM evre 1'dekine benzer düşük voltajlı dalgalar, daha sonra teta dalgaları, uyku içcikleri (sleep spindle) ve K kompleksleri ile karakterize,
- EOG' de yavaş göz hareketleri
- Kas tonusu daha da azalır (Şekil 6)

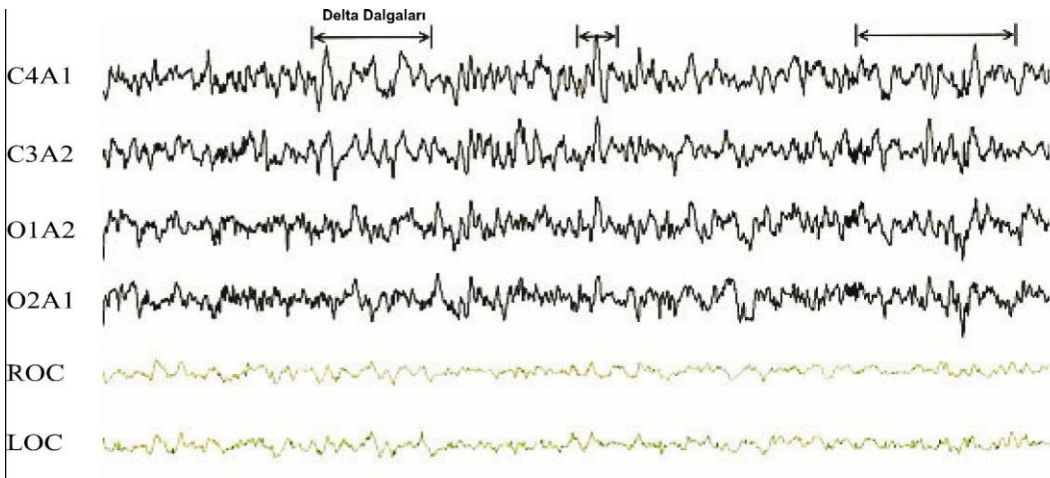
Şekil 6: NREM Evre 2



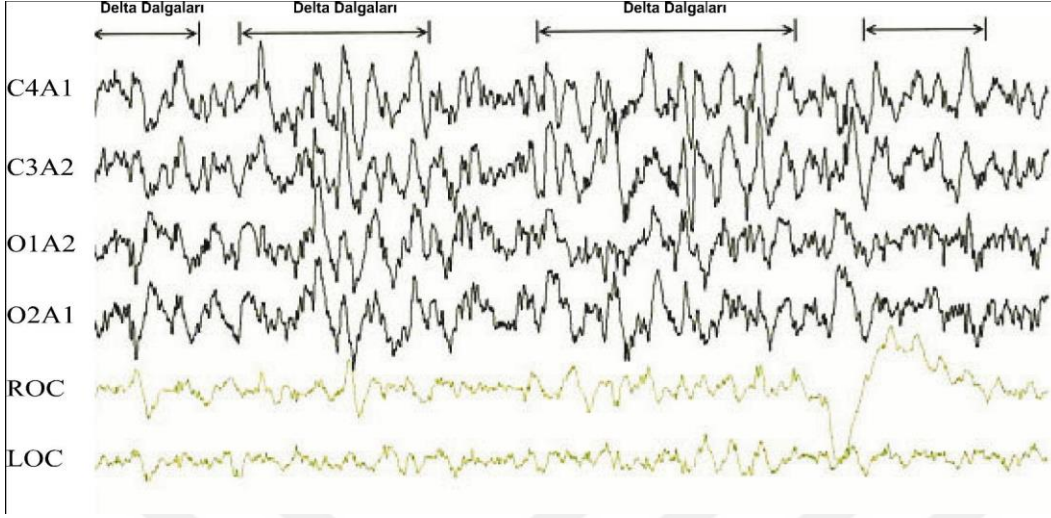
NREM Evre 3 ve 4

- EEG'de delta dalgaları, epoktaki delta aktivitesi en az %20 olmak üzere ve %50'den az ise evre 3, %50'den fazla ise evre 4 olarak skorlanır,
- Göz hareketleri kaybolur, ancak yavaş göz hareketleri bu evrede de görülebilir.
- Kas tonusu iyice azalır (şekil 7-8)

Şekil 7: NREM Evre 3



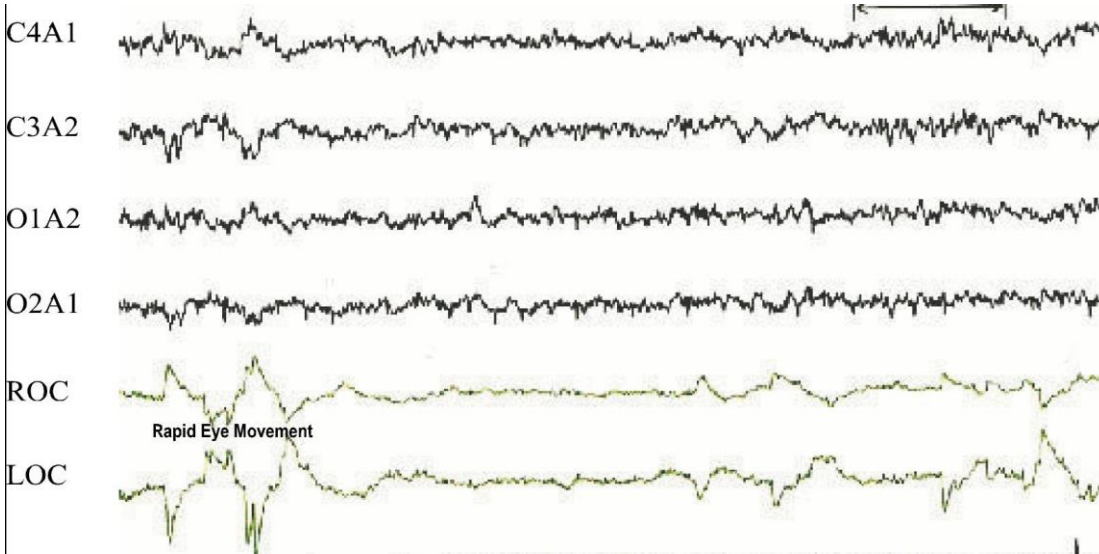
Şekil 8: NREM Evre 4



REM Evresi

- NREM evre 2'ye benzer EEG aktivitesi, testere dişine benzer dalgalar,
- EOG'de hızlı göz hareketleri,
- Kas tonüsü tamamen kaybolmuştur,
- Rüyalar sıklıkla bu dönemde görülür (Şekil 9)

Şekil 9: REM Evresi



2.2.2.5. OSAS'ın Sınıflandırılması

OSAS PSG'de saptanan AHI değerlerine hafif, orta, ağır evre olarak sınıflandırılır. Buna göre AHI: 5-15: hafif, AHI: 15-30: orta, AHI:15-30: ağır olarak sınıflandırılır (tablo 6) (39).

Tablo 6: AHI'e göre OSAS'ın sınıflaması

| AHI | OSAS'ın derecesi |
|-------|----------------------|
| <5 | PSG(-) basit horlama |
| 5-15 | Hafif |
| 15-30 | Orta |
| >30 | Ağır |

2.2.2.6. OSAS'ın Tedavisi

OSAS tedavisi; genel önlemler, medikal tedavi ve spesifik tedavi (ağız içi araç tedavisi, CPAP, BPAP, cerrahi tedavi, kombine tedavi) seçeneklerinden oluşmaktadır. OSAS'ın en çok kabul gören tedavi algoritması Sekil 10'da görülmektedir (40). Bu tedavi seçenekleri arasında OSAS'ın en spesifik ve en etkin tedavi yöntemi CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) tedavisidir. Bu rijit sınırlamalara karşın, her hastanın ayrı bir antite olarak ele alınması, uygulanacak tedavinin yararları, zararları ve başarı oranını iyi değerlendirip, hastanın onayını da alarak spesifik tedavinin ona göre planlanması gerekir.

Genel Önlemler

Hastanın ağırlığı ne olursa olsun OSAS tedavisinde ilk aşama genel önlemlerin uygulanmasıdır. Hastalığın tedavisinde uygulanacak genel önlemler tablo 7'de gösterilmiştir (41).

Tablo 7: OSAS tedavisinde genel önlemler

■ Risk faktörlerinin azaltılması

Kilo verme

Uykuda uygun yatış pozisyonu

Alkol ve sedatif hipnotiklerden sakınma

■ Eşlik eden hastalıkların tedavisi

Hipotiroidizm

Akromegali

Diabetes mellitus

Aşırı androjen salınımı

Üst solunum yolu hastalıkları

Nörolojik hastalıklar

Solunum sistemi hastalıkları

Kardiyovasküler hastalıklar

■ Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma

Medikal Tedavi

Faringeal dilatatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç mevcut değildir. Bununla birlikte protriptilin, medroksiprogesteron, asetozolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da kabul edilen görüş OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır. Ancak henüz deneme aşamasında olan ve sonuçlarının yüz güldürücü olduğu söylenen ilaç çalışmaları da vardır (41).

CPAP/BPAP Tedavisi

Polisomnografi OSAS için altın standart tanı yöntemi ise, CPAP tedavisi de OSAS için altın standart tedavi yöntemidir (42).

1. CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi

Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek ÜSY obstrüksiyonun engellenmesi esasına dayanan tedavi şeklidir. ASDA tarafından belirtilen CPAP endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (32).

CPAP tedavisi endikasyonları

1. Orta ve ağır dereceli (AHI > 15) OSAS'lılarda,
2. Hafif dereceli (AHI= 5-15) OSAS'lı olup da beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında kullanılır.

2. BPAP (Bifazik pozitif hava yolu basıncı) tedavisi

Bifazik pozitif hava yolu basıncı (BPAP= Bilevel Positive Airway Pressure) ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Böylece hastanın daha düşük basınca karşı ekpirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi amaçlanmıştır. BPAP ilk seçenek tedavi yöntemi değildir. Bu tedavi sürekli pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP'ı tolere edemeyen veya OSAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin varlığında (KOA, restriktif akciğer hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu vs.) uygulanmalıdır. Genellikle 12 cm H₂O ve üstü titrasyon basıncı tolere edilememekte ve bu olgularda BPAP tedavisine geçilmektedir (42).

Ağız içi Araç Tedavisi

Ağız içi araçlar olarak bilinen bu tedavi seçeneğinin amacı, uyku sırasında ağız içine yerleştirilen bir takım araçlarla ÜSY yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve ÜSY'nin kollabe olmasına engel olmaktır. Bu protezlerin tedavi etkinliği konusu hala tartışmalıdır. Ağız içi araç tipleri aşağıda sıralanmıştır (40).

Ağız içi Araç Tipleri

1. Dili önde tutan araçlar

Dilin uyku sırasında ve özellikle üstü pozisyonda arkaya kaçmasını engeller. Bu tipten araçlardan daha çok büyük dili olanlar, kronik çene eklem ağrısı olanlar ve pozisyon bağımlı apne ve hipopneleri olanlar fayda görürler.

2. Mandibulayı öne ilerleten araçlar

Bu grup araçlar alt, üst veya her iki çenede dişler üzerine ortodontik teknikle yerleştirilir ve mandibulanın öne doğru ilerlemesini sağlarlar. Bu tip ağız içi araçlar; hafif-orta dereceli OSAS, mikrognati, ideal ağırlığın %50'sinden fazla kilosu olanlar ve nazal yolla solunum yapamayanlar için uygundur. ASDA tarafından hazırlanan rapora göre ağız içi araç tedavisi endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (43).

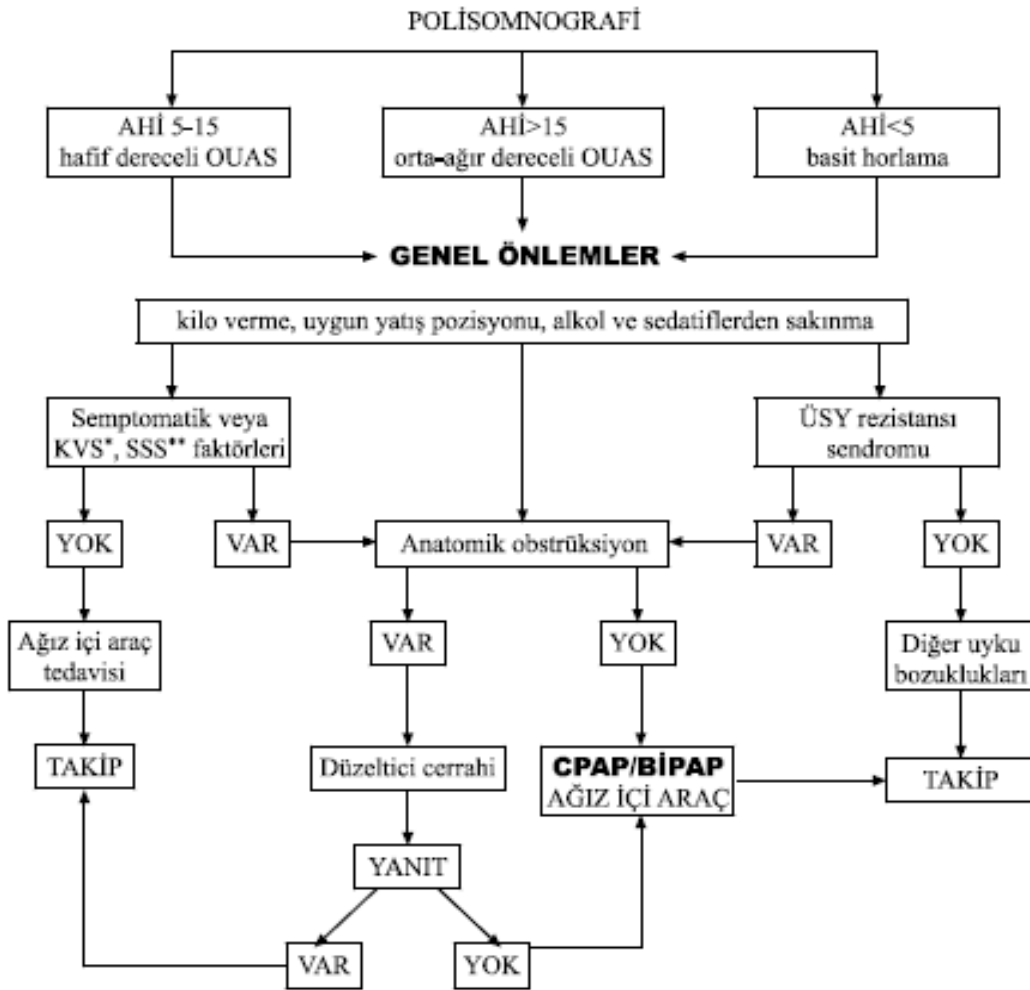
Ağız içi Araç Tedavi Endikasyonları (43)

1. Basit horlama (AHI < 5)
2. Kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif dereceli OSAS,
2. CPAP tedavisinin reddedildiği ya da tolere edilemediği orta ve ağır dereceli OSAS,
3. Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniofasial operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalar.

Cerrahi Tedavi

OSAS'ın en spesifik ve en etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. Ancak OSAS'lı olgularda cerrahinin yerinin esas olarak "düzeltici cerrahi" şeklinde olmalıdır. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır (44).

Şekil 10: OSAS'da Tedavi



* KVS: Kardiyovasküler Sistem, ** SSS: Santral Sinir Sistemi

2.2.2.7. OSAS Sonuçları

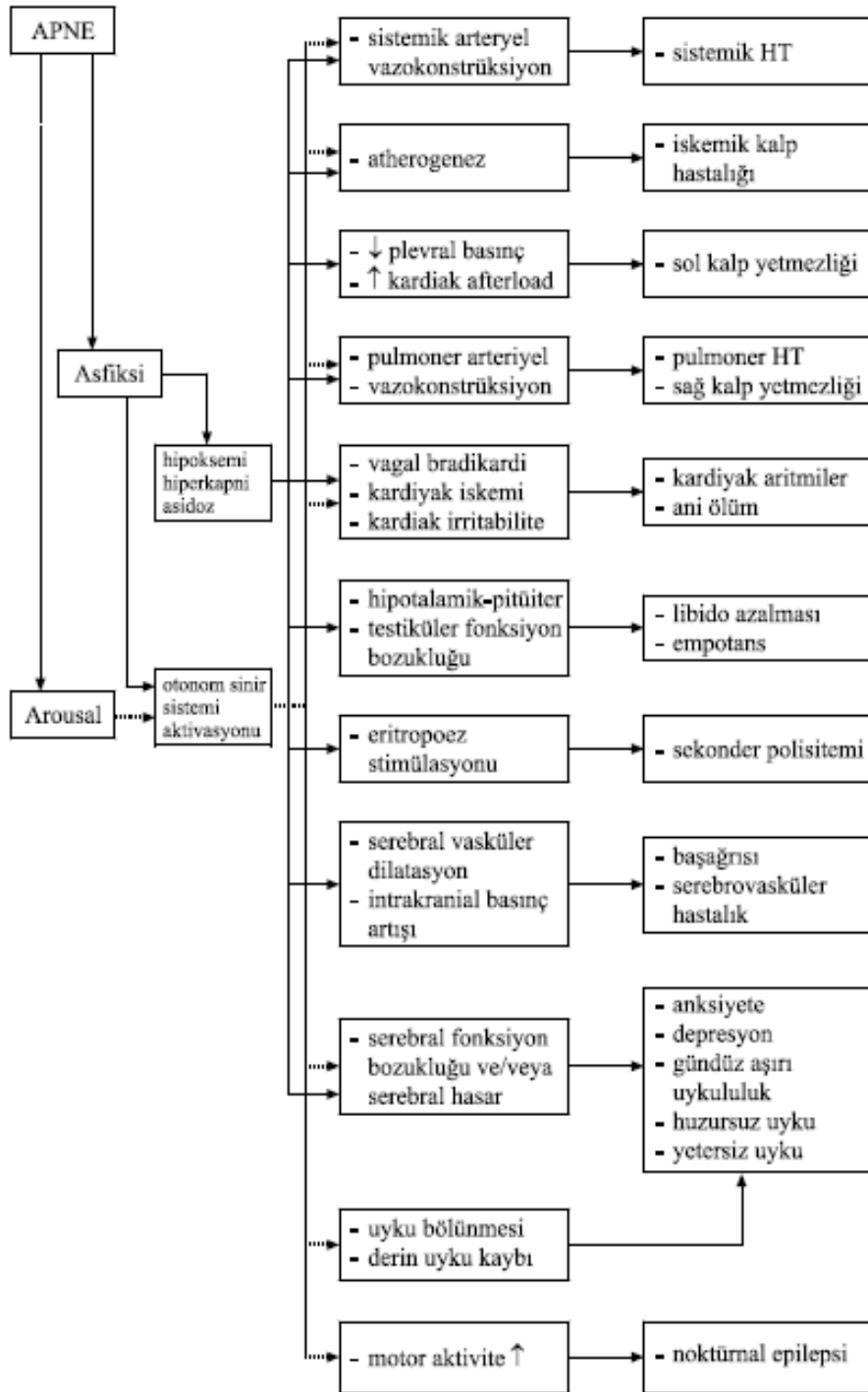
Uyku vücudumuzun fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği, yenilendiği, yeni bir güne hazırlandığı dönem ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgu olarak bilinse de normal kişilerde bile uykuda bazı olumsuz değişiklikler yaşanmaktadır. Bu değişikliklerden en fazla etkilenen sistem solunum sistemidir. Uyku solunum sisteminde rezistansın arttığı, solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı, kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı, sonuç olarak solunum sisteminin zarar gördüğü bir dönemdir. Sağlıklı kişilerde bile uykuda bu olumsuz değişiklikler yaşanırken, uykuda solunum bozukluklarının en önemli tablosu olan OSAS'ın sonuçları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. OSAS'da görülen komplikasyonların temelini başlıca iki olay oluşturur.

1. Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (uyku sırasında sık tekrarlayan müller manevraları): Bu durum intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına ve sonuçta hipoksi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Bu değişiklikler sistemik hipertansiyondan ani ölümlere kadar bir dizi OSAS komplikasyonlarında sorumlu tutulmaktadır.

2. Sık tekrarlayan apne ve arousal'lara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve bunun sonucunda kardiak aritmilerden gündüz aşırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar bir dizi komplikasyon gelişmesidir (45). Şekil 11'de OSAS komplikasyonlarının patogenezi görülmektedir.

Şekil 11: OSAS sonuçlarının patogenezi (45)





2.3 Diabetes Mellitus, Glukoz Metabolizma Bozuklukları ve İnsülin Direnci (İD)

2.3.1. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, kronik ve progresif bir hastalıktır. Pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği, insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşur. Tip I DM primer bozukluk pankreas B hücrelerinden insülin sekresyonunun azalmasıdır. İnsülin bağımlı tip olup genellikle 20 yaşından önce ortaya çıkar. Tip II DM Karaciğer, kas ve adipöz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Genellikle 30 yaştan sonra görülür ve diabetik popülasyonun %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Tip II DM'un doğal seyrinde 3 faz vardır. Başlangıçtaki birinci fazda insülin rezistansının olmasına rağmen henüz plazma glukozu normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin rezistansı daha da ilerlemiştir ve insülin seviyesi yüksektir ancak postprandial hiperglisinemi başlamıştır. Üçüncü fazda ise insülin rezistansında değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile aşikar DM belirmektedir (46).

Tanı Kriterleri (47)

American Association Diabetes (ADA)' ya göre diabetin en basit tanısı açlık durumunda en az 2 defa ardışık olarak ölçülen venöz plazma örneğinde glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl olması ile konur. Yine açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında ölçülen venöz plazma örneğinde glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olmasıyla beraber poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diabet semptomlarının varlığı ile de diabet tanısı konulabilir. ADA tarafından diabet tanısı için belirlenen kriterler tablo 8' de belirtilmiştir

Tablo 8: DM Tanı Kriterleri

| | |
|--|--|
| <p>1. Diabet semptomlarıyla beraber random plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (1.1 mmol/l). “random” günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın olarak tanımlanır. Klasik diabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır. veya</p> <p>2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). “açlık” kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır. veya</p> <p>3. OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi)’ de 2 saatlik plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (1.1 mmol/l) OGTT; WHO’ nun tanımlandığı şekilde 75 g suda çözünen glukoz eşdeğer glukoz yüklemesi ile yapılmalıdır.</p> | |
|--|--|

Diabet tanısında OGTT

Diabet tanısı için 3 ayrı yöntem vardır ve bunlardan her biriyle belirlenen patolojik glisemi değerleri takip eden günlerde az bir kez daha tekrarlanarak doğrulanmış olmalıdır. OGTT, diabet tanısında açlık plazma glukozundan daha duyarlı ve spesifik olmasına karşın; kullanım kolaylığı, hastalarca kabul edilebilir olması ve düşük maliyeti dolayısıyla tanıda ve taramada başlangıç testi olarak açlık plazma glukozu tercih edilmelidir. Açlık plazma glukozu tek başına diabet tanı kriterini sağlıyorsa OGTT’ e gerek yoktur. Eğer hastada hafif semptomlar varsa veya semptom yoksa ve glisemi tanı sınırlarını zorluyorsa OGTT yapılabilir. Ayrıca açlık plazma glukozu normal olan, ancak diabet açısından yüksek risk grubunda bulunan bireylerde de (tablo 9) OGTT ile IGT (Impaired Glukoz Tolerans) ve diabet tanısı konulabilir.

OGTT hazırlığı

1. Testten en az üç gün evvel hasta günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır.
2. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam) infeksiyon gibi OGTT' yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.
3. Hipopotasemi, gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, addison hastalığı, cushing sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.
4. Oral kontraseptifler, diüretikler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında testten en az bir hafta önce, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanımında ise en azından bir siklus önce ilaç kesilmelidir (48).

OGTT yapılışı

1. Hasta 10-16 saatlik açlık sonrası sakin bir odaya alınır. O. dakikada ilk kan örnekleri alınır.
2. 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glikoz hastaya içirilir.
3. Test süresince sigara içmek, fazla dolaşmak ve su dışında yiyecek almak sakıncalı ve yasaktır (48).

Tablo 9: Tip 2 Diabet için yüksek risk faktörleri

| |
|-----------------|
| ■ Yaş ≥ 45 |
|-----------------|

- BMI ≥ 25 kg/m²
- Fiziksel inaktivite
- 1. derece akrabalarda diabet öyküsü
- Yüksek riskli etnik köken (Afro-amerikalılar, Latinler, Nativ Amerikalılar, Asya-Amerikalılar, Pasific adaları yerli halkı)
- >4 kg bebek doğurma veya tanısı konmuş Gestasyonel diabetes mellitus
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$)
- HDL kolesterol <35 mg/dl (0.90 mmol/l) ve/veya trigliserid düzeyi >250 mg/dl (2.82 mmol/l)
- Polikistik over sendromu
- Daha önce saptanmış IFG veya IGT
- İnsülin rezistansı ile ilişkili diğer klinik durumlar (örneğin PCOS veya akantozis nigrikans)
- Vasküler hastalık hikayesi

2.3.2. Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)

BAG ve BGT plazma glukoz seviyesinin DM tanısı için gerekenden az ama normalden yüksek olduğu bireyleri gösterir. Bu katagorinin önemi gelecekte diabet gelişme riskinin yüksek oluşudur. Bunların yaklaşık %25 de DM gelişmektedir. Hiperglisemileri aşık DM düzeyine geldiğinde önemli derecede mikrovasküler komplikasyon riski de olmaktadır. Bu grup tablo 10'da tanımlanmıştır (47).

Tablo 10: Glukoz Metabolizma Bozukluklarının Sınıflandırılması

Açlık plazma glukozu

| | |
|--|---------------------------------|
| < 100 mg/dl (5.6 mmol/l)... | Normal glisemi |
| 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l)..... | Bozulmuş açlık glukozu (IFG) |
| ≥126 mg/dl (7.0 mmol/l)..... | Diabetes mellitus (DM) |
| OGTT' de 2. saat plazma glukozu | |
| < 140 mg/dl (7.8 mmol/l)..... | Normal glisemi |
| 140-199 mg/dl (7.8-11.1 mmol/l)..... | Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) |
| ≥200 mg/dl (11.1 mmol/l)..... | Diabetes mellitus (DM) |

2.3.3. İnsülin Direnci

Dolaşımda normal düzeylerdeki insülin hormonunun fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için yeterli olamadığı ve normal biyolojik yanıtın oluşabilmesi için daha fazla insüline ihtiyaç duyulduğu duruma insülin direnci (İD) denir (49). İD tip 2 DM'un doğal sürecinde anahtar patojenik parametredir. İD varlığı β hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuar hiperinsülinemiye neden olur. β hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan İD'e kompensatuar yanıt yetersiz hale gelir ve aşikar hiperglisemi ve tip 2 DM ortaya çıkar. Bu nedenle İD'e yol açan mekanizmalar ve insülin etkisini arttıran farmakolojik tedavi yöntemlerine yönelik araştırmalar hızla sürmektedir (50). İD'e yol açan hücrenel anormallikler insülin üretimi, insülinin reseptöre bağlanması ve intrasellüler sinyal iletimini kapsayan insülin sinyal kaskadı basamaklarından herhangi birisinde olabilir (51).

İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İD varlığını saptayabilmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Periferik İD'ni saptamak için 1979'da DeFronzo ve arkadaşları tarafından tanımlanan hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği "altın standart metod" olarak kabul edilmektedir (52). Bu yöntemde sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılır, bu arada 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülerek glukoz infüzyonu ile de glukoz düzeyi belli seviyede sabit tutulmaya çalışılır. Belli zamanda infüze edilen total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesidir. İD olan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Ancak bu yöntem β -hücre sensitivitesini göstermemekte, kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuarlara sınırlamaktadır. Bu nedenle İD'ni saptamak için klinik uygulanımı daha kolay olabilecek yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Minimal model, homeostasis model assessment (HOMA), continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA), açlık insülin düzeyi ölçümü en çok üzerinde durulan yöntemlerdir. Hepsinin ayrı avantaj ve dezavantajları vardır. Klinik açıdan bakıldığında, bu yöntemler içinde en pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümü olduğu düşünülebilir. Ancak normal ve İD olan kişiler arasında ciddi düzeyde benzerlikler olması, insülin ölçüm yöntemlerinde standardizasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması önerilmemektedir (53). Matthews ve arkadaşları tarafından 1985'de tanımlanan HOMA testi, hem insülin rezistansı hem de β -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir (54). Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak İD saptanır. HOMA testi ile ölçülen İD'nin (HOMA-IR), hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen İD ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur (54).

2.4. OSAS Tip 2 DM, İD

OSAS ve DM ortak çeşitli risk faktörleri (ileri yaş ve şişmanlık) olan sık görülen hastalıklardır. Bu iki hastalık arasında bağımsız bir bağlantı potansiyeli konusundaki ilgi gittikçe artmaya devam etmektedir.

Fizyolojik veriler; kısa dönem uyku süresindeki azalmanın, azalmış karbonhidrat toleransı, İD, artmış sempatik tonus ve kortizol oranlarındaki artış gibi metabolik ve endokrin fonksiyonlarda belirgin değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Bu değişiklikler, uzun dönem uyku süresinde azalma ile diyabetin aşikar olmasına neden olmaktadır. Uyku bozukluklarında gece kortizol düzeylerinde yükselmeler olur ki bu da İD'ini predispoze edebilir. Uykunun kısıtlanması aynı zamanda sempatik tonusta artışa yol açar, bu da pankreas fonksiyonları üzerine inhibitör etki göstererek glukoz toleransında azalmaya neden olur (55). OSAS obesite, İD, Tip II DM ile ilişkilidir. Normal olgularda bile hipoksi glikoz intoleransına katkıda bulunan önemli bir faktör olarak gözükmektedir (56). Yapılan çalışmalarda da OSAS'ın şiddetini gösteren parametreler (AHI, minimum oksijen saturasyonu) İD ile ilişkili olduğu görülmüştür (57). Büyük bir seride OSAS tanılı hastalarda tip 2 DM ve IGT sırasıyla %30 ve %20'lik bir prevalans göstermiştir (58). Oysaki ülkemizde, Eylül 1997- Mart 1998 tarihleri arasında, 5 farklı coğrafik bölgenin, hem kırsal hem kentsel yerleşim alanlarında, toplam 540 merkezde diyabet taraması yapılmıştır. Yapılan etiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre diyabetin sıklığı % 7.2, IGT sıklığı %6,7 olarak bulunmuştur (59). Bu sonuçlar da bize OSAS'lı hastalarda DM'un açık bir şekilde daha sık olduğunu göstermektedir.

2.5. IL-6, TNF-alfa, CRP

Sistemik inflamasyon aterosklerozun her aşamasında önemli bir rol oynar. Damar yapısında zararlanmaya, lipid peroksidasyonuna ve enfeksiyona bir yanıt olarak ortaya çıkar. IL-6 insüline hassasiyeti etkileyen bir sitokindir. IL-6, bir çok immün hücre (fibroblast, endotel hücre, miyosit ve endokrin hücreler) tarafından üretilen sitokindir. Visseral yağ dokusu deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazla IL-6 üretir. Obezlerde IL-6 plazma seviyesi artar (60). IL-6 yağ

dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini ve enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentazını stimüle eder. Hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, Kortizol, CRH ve ACTH salınımını stimüle eder. Açlık serum IL-6 konsantrasyonları yapılan bir çalışmada insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, açlık insülin, rezistans indeksi ve bel/kalça oranı) ilişkili bulunmuş ve IL-6 düzeylerinin TNF- α ve leptine göre obeziteye bağlı İD ile daha sıkı ilişkili olduğu düşünülmüştür (61).

TNF- α inflamatuvar cevapta rol oynayan diğer bir sitokindir. Diğer adı kaşektindir. Makrofaj, adipositler ve endotel hücrelerinden salınır. Yağ hücrelerinin sayısı ve volümünü düzenler. Apoptotik etkilidir. İnsülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumunda etkin olur. Obezlerde ve İD gelişenlerde seviyesi artar (60). TNF- α ' nın adipositler üzerine olan etkileri obezite ve insülin direnci açısından önemlidir. Enerji metabolizmasında anahtar rol oynar. Lipid ve glukoz metabolizmasındaki düzenleyici rol olarak metabolik sendrom ve diyabette önem kazanmaktadır. Dolaşımdaki TNF- α ile hiperinsülinemi ve azalmış insülin sensitivitesi arasında ilişki vardır. Obezitenin medikal veya diyetle tedavisinde TNF- α düzeyleri azalmış olarak saptanmıştır (62). TNF- α düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında korelasyon bulunmuştur (63).

CRP inflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda bulunur. Oksidatif stres ve enfeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır (64). Kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanmıştır. CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. (65). CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle korele bulunmuştur. Bununla birlikte obezite ve CRP düzeyleri arasındaki bağlantının doğrudan yağ dokusu fazlalığından mı yoksa obeziteye bağlı metabolik

değişikliklerden mi kaynaklandığı belli değildir. CRP' nin damar endotelinde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzim sentezini ve aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon göstermiştir (66). Günümüzde CRP'nin duyarlılığının artırılması amacı ile hsCRP (high sensitivity Creaktif protein) yöntemi geliştirilmiştir.

2.6. OSAS ve İnflamasyon

Yapılan çalışmalarda OSAS lokal ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. OSAS'da sıklıkla nazal inflamasyon, uvula mukozal konjesyon ve bronş hiperreaktivitesi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (67). Yine OSAS'da alt hava yollarında indükte balgamda artmış nötrofil tespit edilmiştir (68, 69). Nonapneik obez ve aşırı uykululuk hali olan kişilerle karşılaştırıldığında OSAS'lı hastalarda IL-6, TNF-alfa artmış olarak tespit edilmiş (70, 71). CRP 'de önemli ve duyarlı bir sistemik inflamasyon göstergesi olup OSAS'lı hatalarda benzer yaş ve BMI 'e sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmıştır (72). OSAS'lı hastalarda intermittan hipoksiye yanıt olarak inflamatuvar yolların seçici aktivasyonu görülür (73). İnflamatuvar yolların bu tercih edilen aktivasyonu intemittan hipoksinin karakteristik özelliği olan intermitan reoksijenasyonun bir sonucu olabilir ve böylece reperfüzyon zararlanmalarına bir örnek oluşturur (74). İntermitan hipoksinin tetiklediği inflamasyon ve artmış sempatik aktivite bu hastalarda artmış insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon ile sonuçlanır. Ayrıca bu hastalara sıklıkla eşlik eden obezitenin kendisi de direk olarak inflamasyonu tetikleyerek bütün bu patolojik olaylar için tetkleyici rol alır (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

*Bu çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Polikliniği'nde

* Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali olan ve polisomnografileri yapılarak OSAS tanısı konulan, tanı konulmuş diabetes mellitusu olmayan hastalar ve

* Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali semptomları olmayıp polisomnografileri yapılarak OSAS tanısı dışlanan ve tanı konulmuş DM'u olmayan sağlıklı bireyler, kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

* Glukoz metabolizma bozukluğuna neden olduğu bilinen tiazid, B bloker grubu antihipertansif kullanım öyküsü olanlar,

* Tanı konulmuş DM'u olup insülin veya oral antidiyabetik kullananlar,

* OSAS tanısı ile CPAP-BİPAP tedavisi alanlar,

* Akut kalp hastalığı olanlar,

* Ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği,

* GİS motilite ve emilim bozuklukları,

* Addison, cushing, hipertiroidi gibi endokrin hastalığı olanlar,

* Oral kontraseptif kullananlar,

*Sistemik steroid (son 3 hafta içinde) kullananlar,

*Aktif enfeksiyonu olanlar,

*Kollagen doku hastalığı olanlar,

*Seronegatif spondiloartropatiler,

*Malign bir hastalığı olanlar,

*Çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.Çalışma Protokolü

Çalışmaya polisomnografileri yapılarak OSAS tanısı konulan toplam 109 hasta ile polisomnografileri yapılarak OSAS tanısı dışlanan 18 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm olgular aşağıdaki başlıkları içeren çok boyutlu değerlendirilmeye alındı.

(I) Demografik inceleme: Olguların yaşları, cinsiyetleri kaydedildi.

(ii) Anamnez ve fizik muayene: Olguların semptomları, semptom süreleri ve fizik muayeneleri yapıldı.

(iii) Davranışsal değişkenler: Sigara tüketimleri sorgulandı. Sigara paket/yıl değerleri hesaplandı. Alkol alışkanlıkları sorgulandı.

(IV) Antropometrik değerlendirme: Kilo ve boy ölçümü yapılarak vücut/kitle (kg/m²) indeksi hesaplandı. VKI kilogram cinsinden vücut ağırlığının metrekare cinsinden boy uzunluğuna bölünmesi ile elde edildi. Boyun çevresi ölçümleri yapıldı.

(V) Tüm olguların ilaç kullanım öyküleri, eşlik eden sistemik hastalıklarının olup olmadığı sorgulandı. Aktif enfeksiyon varlığı araştırıldı.

(VI) Tüm olgular OSAS'la ilişkili semptomları değerlendiren 14 sorudan oluşan kliniğimizde kullandığımız standart sorgulama formu yardımı alınarak değerlendirildi.

(VII) Tüm olguların EUS ile gündüz aşırı uykululuk hali değerlendirildi. Gündüz aşırı uykululuk halinin değerlendirilmesi için bugün en çok kullanılan yöntem EUS'tur. Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntemde hastalara gün boyunca aşırı yorgun oldukları zaman dışında aşağıdaki 8 ayrı durumda uykuya dalma olasılıklarının derecesi sorulmuştur.

- Oturarak gazete veya kitap okurken,
- Televizyon izlerken
- Toplum içinde pasif otururken (Örneğin; sinema, tiyatro, konferans izlerken)
- Bir arabada en az bir saat yolcu olarak giderken
- Öğleden sonra uzanınca

- Birisi ile oturup konuşurken
- Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz bir ortamda otururken
- Trafik birkaç dakika durduğunda arabada beklerken

bu sekiz durumun her birinde hastadan uyuma olasılığını derecelendirmesi istenir. Her bir durum için alınabilecek en yüksek puan 3 olup soruların tamamından 3 puan alındığında 24 puan elde edilmektedir. 10 puanın üstü patolojik uykululuk varlığını gösteren bulgu olarak kabul edilir (30).

(IX) Çalışmaya katılan tüm olguların sağlıkla ilişkili hayat kalitesi skorları SF-36 kısa sorgulama formu ile değerlendirildi. 36 sorudan oluşan form 8 ana başlıkta olmak üzere; genel sağlık, fiziksel sağlık, fiziksel kısıtlama, emosyonel kısıtlama, sosyal fonksiyonlar, ağrı indeksi, enerji ve emosyonel sağlık şeklinde sınıflandırıldı. Bu 8 katagoride değerlendirilen sorgulamam formunda en düşük puan: 0 en yüksek puan: 100 olarak alındı. 8 alt başlıkta değerlendirilen bu sorgulama formu fiziksel (genel sağlık, fiziksel sağlık, fizik kısıtlama, ağrı indeksi toplam değerlerinin ortalaması)ve mental sağlık (emosyonel sağlık, emosyonel kısıtlama, sosyal fonksiyon, enerji toplam değerlerinin ortalaması) olarak 2 ana başlıkta değerlendirildi (76).

(X) Çalışmamıza dahil 109 hasta ve 18 sağlıklı bireyin tamamı önceden yazılı onayları alındıktan ve yapılacak işlem ile ilgili olarak bilgilendirildikten sonra Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında bulunan portable, Video kayıtlı Jaeger Sleepscreen® cihazı kullanılarak tüm gece uyku testine alındılar. Çalışmadaki tüm olguların video kayıtlı PSG cihazı kullanılarak elde edilen uyku yeterliliği (toplam uyku süresinin toplam kayıt süresine oranlaması ile hesaplanır)parametresi için >%70 değeri kabul edildi.2 kanal EEG kaydı için C4-A1 ile C3-A2 derivasyonları kullanıldı. EMG kaydı için de çeneye yerleştirilen iki kanaldan yararlanıldı. Horlama sesinin kaydı için larenks üzerine uyan seviyeden boyun bölgesine mikrofon yerleştirildi. Toraks ve batına takılan kemerler kullanılarak torako-abdominal hareketlerin kaydı, parmak ucuna uygulana pulse oksimetri probunun aracılığı ile de uykudaki SaO2 değerinin ölçümü yapıldı. Oro-nazal hava akımının değerlendirilmesi için de nazal kanül kullanıldı. Tüm olgular için

vücut pozisyonunun kaydı da dikkate alındı. Bir infrared ışık kaynağı ve düşük ışık video kamera aracılığı ile olguların görsel açıdan izlenme olanağı uyku laboratuvarımızda mevcuttu. Uyku evreleri standart kriterlere göre skorlandı (9).

(XI) Tüm olguların açlık kan glukozu, insülin CRP, rutin biokimyasına (CBC, ALT, AST, LDH, üre, kreatinin) bakıldı. Açlık kan glukozu >125 mg/dl olanlara ertesi gün ikinci kez açlık kan glukozuna bakıldı. HOMA-IR formülü (açlık glukoz X açlık insülin/22.5) ile insülin dirençleri hesaplandı. Açlık kan glukozu <125 olanlara 75 mg glukoz ile tarif edilen kriterlere uygun şekilde OGTT testi yapıldı ve olguların 75 mg glukoz alımından 2 saat sonra kan glukoz değerleri tekrar ölçüldü. Buna göre 2. saat kan glukoz değeri <140 olup açlık kan glukozu <100 olan olgular normal, 2. saat kan glukoz değeri <140 olup açlık kan glukozu 100-125 olan olgular bozulmuş açlık glukozu, 2. saat kan glukoz değeri >140 olan olgular bozulmuş glukoz toleransı, 2. saat kan glukozu ≥ 200 olanlar diabetes mellitus olarak kabul edildi (47). Yine tüm olguların aç olarak alınan biokimya tüpüne alınan venöz kan örnekleri + 4 C' de 3500 rpm'de 10 dakika NÜVE NF 1000 R santrifüj cihazında santrifüj edildi. Alınan plazmalar ependorf tüpünde -70 C'de saklandı. Daha sonra toplanan plazma örneklerinin +25'de çözünmeleri sağlandı. Alınan plazmalardan hsCRP çalışması amaçlı elisa yöntemi ile DRG marka kit, IL-6, TNF- α çalışması amacı ile de elisa yöntemi ile biource marka kitler kullanıldı. ELX50 Auto Strip Washer (USA) ile yıkama işlemi yapıldı. Quant Biotek Instruments (USA) spektrofotometre de 450 nm'de okutuldu. HsCRP aktivitesi mg/l, TNF-alfa aktivitesi pg/ml, IL-6 aktivitesi pg/ml olarak sonuçları hesaplandı.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Science version 13.0; SPSS, Chicago, IL) bilgisayar paket istatistik programı kullanılarak yapıldı. Grupların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. İki grubun ortalamaları "student-t "testi ile, ikiden fazla grubun ortalamaları "multivariate varians analizi "ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişki "pearson korelasyon" testi ile araştırıldı. "Multiple linear regression" analizinde İD, IL-6, TNF- α ', CRP'i, mental ve fiziksel hayat kalitesini belirleyen faktörler araştırıldı. OSAS şiddetine göre glukoz metabolizma bozukluklarının görülme yüzdesi χ^2 ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Tüm hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, antropometrik ölçümleri, CRP, hsCRP, TNF-a, IL-6, HOMA-IR değerleri, AHİ, EUS skor, mental ve fizik skor değerleri tablo 11'de verilmiştir.

4.1. Grup I ve IFnin demografik verileri, antropometrik ölçümleri CRP, hsCRP, TNF-a, IL-6, HOMA-IR, AHİ, EUS skor, mental ve fizik skor değerleri ve bu değerlerin gruplar arasındaki karşılaştırması

Grup I Hastalar

Grup I'i polisomnografileri yapılarak AHİ>5 olarak değerlendirilip OSAS tamlı toplam 109 hasta oluşturdu.

Grup II Kişiler

Kontrol grubu bireyler polisomnografileri yapılarak AHİ<5 olarak değerlendirilip OSAS tanısı dışlanan kişilerden oluşturuldu. Bu kişilerde açlık kan glukozu ve OGTT ile glukoz metabolizma bozuklukları saptanmadı.

OSAS'lı hastaların yaş ortalaması $48,53 \pm 9,68$ (minimum: 21, maksimum: 60) olup 26'sı kadın 83'ü erkekti. Kontrol grubu kişilerin yaş ortalaması $42,11 \pm 11,10$ (minimum: 20 maksimum: 60) olup 14'ü erkek 4'ü kadındı. OSAS tamlı hastaların yaş ortalaması kontrol grubundan yüksek bulundu ($p=0.03$).

OSAS'lı hastaların HOMA-IR değeri $3,69 \pm 3,15$ bulundu. Kontrol grubu kişilerin HOMA-IR değeri $2,51 \pm 1,14$ bulundu. HOMA-IR değeri OSAS'lı hastalarda kontrol grubundan yüksek bulundu ($p= 0.005$)

OSAS'lı hastalarda CRP değeri $0,4 \pm 0,35$, hsCRP değeri $5,57 \pm 3,54$, IL-6 değeri $19,47$

+ 52,79, TNF-a değeri 14,62 ± 23,47 olarak bulundu. Kontrol grubu bireylerde CRP değeri 0,15 ± 0,13 hsCRP değeri 3,01 ± 2,30, IL-6 değeri 5,14 ± 4,03, TNF-a değeri 8,55 ± 2,61 olarak bulundu. CRP (p=0.0001), hsCRP (p=0.0001), IL-6 (p =0.006), TNF-a (p=0.01) değerleri OSAS'lı hastalarda kontrol grubundan yüksek bulundu.

OSAS'lı hastalarda ortalama AHİ değeri 39,51 ± 26,92, EUS skoru 10,59 ± 5,51 olarak hesaplandı. Kontrol grubu bireylerin AHİ değeri 2,28 ± 1,60 olarak hesaplandı. AHİ (p= 0.0001), EUS skor değerleri (p= 0.0001) OSAS'lı hastalarda kontrol grubundan yüksekti.

OSAS'lı hastalarda VKİ değeri 31,09 ± 4,57 kg/m² boyun çevresi 40,69 ± 3,52 cm olarak hesaplandı. Kontrol grubu bireylerin VKİ değeri 26,95 ± 3,92 kg/m², boyun çevresi 38,44 ± 3,09 cm olarak hesaplandı. VKİ (p =0.0001), boyun çevresi (p=0.01) OSAS'lı hastalarda kontrol grubu bireylerden daha yüksek bulundu.

OSAS'lı hastaların fizik skor değeri 71,48 ± 26,81, mental skor değeri 67,19 ± 19,78 olarak hesaplandı. Kontrol grubu bireylerin fizik skor 77,05 ± 13,79, mental skor 73,51 ± 16,34 olarak hesaplandı. Fizik ve mental değerleri OSAS'lı grupta kontrol grubundan daha düşük bulundu. Ancak istatistiksel öneme ulaşmadı (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11: OSAS'lı hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve kontrol ve OSAS grubunun karşılaştırması

| | Grup I OSAS n:109 Mean ± SD | Grup II Kontrol n:18 Ortalama ± SD | p değeri |
|--------------------------------|--|---|-----------------|
| Yaş | 48,53 ± 9,68 | 42,11 ± 11,10 | 0.03 |
| Cinsiyet | erkek/kadın=83/26 | erkek/kadın=14/4 | |
| HOMA-IR | 3,69 ± 3,15 | 2,51 ± 1,14 | 0.005 |
| CRP | 0,4 ± 0,35 | 0,15 ± 0,13 | 0.0001 |
| hsCRP | 5,57 ± 3,54 | 3,01 ± 2,30 | 0.0001 |
| IL-6 | 19,47 ± 52,79 | 5,14 ± 4,03 | 0.006 |
| TNF-α | 14,62 ± 23,47 | 8,55 ± 2,61 | 0.01 |
| AHI | 39,51 ± 26,92 | 2,28 ± 1,60 | 0.0001 |
| EUS | 10,59 ± 5,51 | 5,72 ± 2,49 | 0.0001 |
| VKI | 31,09 ± 4,57 | 26,95 ± 3,92 | 0.0001 |
| Boyun çevresi | 40,69 ± 3,52 | 38,44 ± 3,09 | 0.01 |
| Mental skor | 67,19 ± 19,78 | 73,51 ± 16,34 | 0.15 |
| Fizik skor | 71,48 ± 26,81 | 77,05 ± 13,79 | 0.18 |

İstatistiksel anlamlılık p<0.05

4.2. OSAS tamlı hastaların BAG, BGT, DM ve metabolizma bozuklukları görülmeyenlerin OSAS'ın şiddetine göre ayrılmış toplam sayıları

109 OSAS tamlı hastada 57 hastada açlık kan glukozu ve OGTT ile glukoz metabolizma bozukluğu saptanırken 52 hastada görülmedi. OSAS'lı hastalarda toplam glukoz metabolizma bozukluğu % 52.29 oranında görülürken, BAG %24.77 oranında, BGT %12.84 oranında, DM da %14.67 oranında görüldü. Glukoz metabolizma bozuklukları saptanan 57 hastanın 27'sinde BAG, 14'ünde BGT, 16'sında DM görüldü. OSAS tamlı hastalarda AHI'e göre hastalık şiddeti; 24'ünde hafif, 30'ünde orta, 55'sinde ağır şiddette idi. 55 ağır OSAS tamlı hastanın 34 (%61.8)'ünde açlık kan glukozu ve OGTT ile glukoz metabolizma bozuklukları saptandı. Glukoz metabolizma bozukluğu saptanan 33 ağır şiddetteki hastaların 19'unda BAG, 6'sında BGT, 9'unda DM görüldü. Orta şiddette OSAS tamlı 30 hastanın 15'inde (%50) glukoz metabolizma bozukluğu saptandı. Bu 15 hastanın 7'inde BAG, 5'inde BGT, 3'ünde DM görüldü. Hafif şiddetteki 24 OSAS tamlı hastanın 8'inde (%33.3) glukoz metabolizma bozukluğu saptandı. Bu 8 hastanın 1'inde BAG, 3'ünde BGT, 4'ünde DM görüldü (Tablo 12).

Tablo 12: OSAS'lı hastaların glukoz metabolizma bozukluklarının toplam sayısı

| | Normal | BAG | BGT | DM |
|----------------------------|--------|-------------|-------------|------------|
| Hafif OSAS n: 24(% 33) | 16 | 1 | 3 | 4 |
| Orta OSAS n: 30 (%50) | 15 | 7 | 5 | 3 |
| Ağır OSAS n: 55 (%61.8) | 21 | 19 | 6 | 9 |
| Toplam | 52 | 27 (%24.77) | 14 (%12.84) | 16 %14.67) |

4.3. OSAS'lı hastalarda hastalık şiddetine göre glukoz metabolizma bozukluğu görülme oranlarının karşılaştırılması

Hafif OSAS'lı hastalarda (n:24) %33'ünde (8 kişi), orta OSAS'lı hastalarda (n:30) %50'sinde (15 kişi), ağır OSAS'lı hastalarda (n:55) %61.8 (34 kişi)'inde BAG, BGT, DM tanılarında biri mevcuttu. Hastalık şiddeti arttıkça glukoz metabolizma bozukluğu görülme oranı artsa da hafif ile orta OSAS'lılar arasında ve orta ile ağır OSAS'lılar arasında glukoz metabolizma bozukluğu görülme yüzdesi açısından fark istatistiksel olarak öneme erişmedi (p=0.1) (tablo: 13)

Tablo 13: OSAS'lı hastalarda hastalık şiddetine göre glukoz metabolizma bozukluğu görülme oranlarının karşılaştırması

| | Hafif OSAS N:24 | Orta OSAS N:30 | | p değeri |
|---|--------------------|-------------------|--|----------|
| Glukoz metabolizma bozukluğu yüzdesi | %33 | %15 | | 0.1 |
| | Orta OSAS | Ağır OSAS | | |
| Glukoz metabolizma bozukluğu yüzdesi | %15 | %61.8 | | 0.1 |

istatistiksel anlamlılık p<0.05

4.4. Glukoz metabolizma bozukluğunu belirleyen faktörler

Logistik regresyon analizi ile OSAS'lı hastalarda glukoz metabolizma bozukluğunu belirleyen faktörler araştırıldığında glukoz metabolizma bozukluğu ile OSAS'ın şiddeti arasında istatistiksel önemli ilişki görüldü (p=0.0001). Glukoz metabolizma bozukluğu ile cinsiyet, yaş, VKİ, IL-6 arasında istatistiksel önemli fark görülmedi (p>0.05) (tablo 14).

Tablo 14: OSAS'lı hastalarda glukoz metabolizma bozukluğunu belirleyen faktörler

| | Glukoz metabolizma bozukluğu | p değeri |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Cinsiyet | 0.27 | 0.62 |
| Yaş | 0.04 | 0.07 |
| VKI | 0.07 | 0.12 |
| IL-6 | 0.001 | 0.80 |
| OSAS şiddeti | 0.95 | 0.0001 |

istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.5. OSAS'lı hasta grubunda BAG, BGT, DM ve glukoz metabolizma bozukluğu olmayan grup ve OSAS'ı ve glukoz metabolizma bozukluğu olmayan sağlıklı kontrol grubunun hsCRP, TNF-a, IL-6, HOMA-IR, EUS skor, AHI, desaturasyon indeksi değerlerinin multivarians analizi ile incelenmesi

OSAS tamli hastalar 4 gruba ayrıldı. OSAS'ı olmayan kişiler ayrıca alındı. Bunlar;

Grup 1: Normal grup: AKŞ ve OGTT ile saptanan glukoz metabolizma

bozukluğu olmayan OSAS'lı hastalar

Grup 2: BAG: Bozulmuş açlık glikozu olan hastalar

Grup 3: BGT: Bozulmuş glikoz toleransı olanlar

Grup 4: DM: Diabetes Mellitus'u olanlar

Grup 5: OSAS'ı olmayan ve AKŞ ve OGTT ile saptanan glukoz metabolizma bozukluğu olmayan sağlıklı kişiler olarak gruplandırıldı. Buna göre;

hsCRP düzeyi grup 1 ($p = 0.01$), grup 2 ($p = 0.02$), grup 3 ($p = 0.01$) ve grup 4 ($p = 0.008$)

hastalarda grup 5'den yüksek bulundu.

TNF-a düzeyi grup 4'de, grup 1 ($p= 0.02$), grup 2 ($p= 0.005$) ve grup 5 ($p= 0.009$)'den yüksek bulundu. TNF-a düzeyi grup 4'de grup 3'den sınırdan yüksek bulundu ($p= 0.055$).

IL-6 düzeyi grup 4'de grup 1 ($p= 0.01$), grup 2 ($p= 0.009$), grup 3 ($p= 0.04$) grup ve grup 5 ($p= 0.007$)'den yüksek bulundu.

HOMA-IR grup 4'de grup 1 ($p= 0.0001$), grup 2, ($p= 0.0001$), grup 3 ($p= 0.0001$) ve grup 5 ($p= 0.0001$)'den yüksek bulundu.

AHİ, desaturasyon indexi ve EUS skor düzeyi grup 1 ($p= 0.0001$, $p= 0.007$, $p= 0.007$, sırasıyla), grup 2 ($p= 0.0001$, $p= 0.0001$, $p= 0.001$, sırasıyla), grup 3 ($p= 0.0001$, $p= 0.01$, $p= 0.0001$, sırasıyla) ve grup 4 ($p= 0.0001$, $p= 0.0001$, $p= 0.003$, sırasıyla) hastalarda grup 5'den yüksek bulundu. Ayrıca AHİ ve desaturasyon indexi. grup 2'de grup 1 ($p=0.003$, $p= 0.009$, sırasıyla)'den yüksek bulundu (Tablo 15).

Tablo 15: Normal grup, BAG, BGT, DM ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

| | Grup 1 Normal | Grup 2 BAG | Grup 3 BGT | Grup 4 DM | Grup 5 Kontrol |
|--------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------------|
| | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ±SD | Mean ± SD | Mean ± SD |
| hsCRP | 5.3 ± 3.7 # | 5.4 ± 3.3 # | 6.0 ± 3.7 # | 6.1 ± 3.4 # | 3.0 ± 2.3 |
| TNF-a | 13.8 ±13.2 | 8.9 ±4.0 | 13.0 ±51 | 28.1±55.3 # * & | 8.5 ± 2.6 |
| IL-6 | 15.8 ±31.1 | 10.3 ±12.0 | 14.9 ±18.0 | 50.4 ± 122.4 # * & € | 5.1 ±4.0 |
| HOMA-IR | 2.5 ±1.2 | 3.6 ± 2.4 | 3.3 ±1.3 | 7.5 ± 5.8 # * & € | 2.5 ±1.1 |
| EUS skor | 9.5 ± 5.4 # | 11.1 ±5.5# | 12.5 ±5.0# | 11.1 ±5.8# | 5.72 ± 2.4 |
| AHI | 33.0 ± 22.8 # | 50.3 ± 28.2 # * | 36.13 ±26.63# | 45.0 ± 32.2 # | 2.2 ±1.1 |
| Desaturasyon index | 23.2 ±26.1 # | 39.0 ± 27.9 # * | 26.7 ± 25.1 # | 35.3 ± 29.5 # | 4.4 ±4.6 |

Mean: Ortalama değer

SD: Standart deviasyon

#: Kontrol grubu için istatistiksel anlamlılık p<0.05

*: Normal grup için istatistiksel anlamlılık p<0.05

&: BAG grubu için istatistiksel anlamlılık p<0.05

€: BGT grubu için istatistiksel anlamlılık p<0.05

4.6. Hafif, orta ve ağır OSAS ve kontrol grubu kişilerin CRP, hsCRP, TNF-a, IL-6, HOMA-IR, EUS skor, AHİ, desaturasyon indexi, mental skor, fizik skor değerlerinin multivarians analizi ile incelenmesi

Grup a: Hafif OSAS (AHI<5-15)

Grup b: Hafif OSAS (AHI: 15-30)

Grup c: Ağır OSAS (AHI>30)

Grup d: Kontrol grubu (AHI<5)

CRP düzeyi grup a ($p= 0.03$), grup b ($p= 0.01$) ve grup c ($p= 0.006$) hastalarda grup d'den yüksek bulundu.

hsCRP düzeyi grup b ($p= 0.001$) ve grup c ($p= 0.007$) hastalarda grup d'den yüksek bulundu.

TNF-a ve IL-6 düzeyleri açısından tüm gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p<0.05$).

HOMA-IR grup c'de grup d'den ($p= 0.056$) sınırda yüksek bulundu.

EUS skor düzeyi grup b ($p= 0.01$) ve c'de ($p= 0.0001$) grup d'den yüksekti. Ayrıca EUS skor düzeyi grup c'de, grup a ($p= 0.010$) ve grup b'den ($p= 0.03$) yüksek bulundu.

AHI grup b ($p= 0.002$, $p= 0.0001$, sırasıyla) ve c'de ($p= 0.0001$, $p= 0.0001$, sırasıyla) grup a ve grup d'den yüksekti. Ayrıca AHI, grup c'de ($p= 0.0001$) grup b'den yüksekti. Desaturasyon indexi grup c'de grup a ($p=.0.0001$), grup b ($p=.0.0001$), grup d ($p=.0.0001$)'den yüksekti.

VKI grup a ($p= 0.003$), grup b ($p= 0.006$), grup c ($p= 0.001$)'de grup d'den yüksek bulundu. Ancak grup a, grup b ve grup c arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$)

Yaş grup b ($p= 0.01$), grup c ($p= 0.01$)'de grup d'den yüksekti. Ancak grup a ve grup d arasında ve grup a, grup b, grup c arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$)

Fizik skor ve mental skor değerleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Hafif\ orta, ağır OSAS'lı ve kontrol grubu kişilerin CRP, hsCRP, TNF-a, IL-6, HOMA-IR, EUS skor, AHİ, desaturasyon indexi, mental skor, fizik skor değerlerinin multivarians analizi ile incelenmesi

| | Grup a Hafif OSAS | Grup b Orta OSAS | Grup c Ağır OSAS | Grup d Kontrol |
|--------------------|-------------------|------------------|---------------------|----------------|
| | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ±SD | Mean ± SD |
| CRP | 0.37 ± 0.34 # | 0.41 ± 0.38 # | 0.40 ± 0.34 # | 0.15 ±0.13 |
| hsCRP | 4.87 ± 3.49 | 6.38 ± 3.61 # | 5.55 ± 3.47 # | 3.01 ± 2.30 |
| TNF-a | 14.67 ±12.29 | 10.53± 3.66 | 16.90 ±32.73 | 8.55 ± 2.61 |
| IL-6 | 13.62± 21.22 | 7.75 ± 4.41 | 23.94 ± 69.87 | 5.14 ±4.03 |
| HOMA-IR | 3.26 ± 2.03 | 3.37 ± 3.04 | 4.10 ±3.71 | 2.51 ±1.14 |
| EUS skor | 7.87 ± 4.47 | 9.66 ± 4.50 # | 12.28 ± 6.15 #*& | 5.72 ± 2.49 |
| AHI | 10.23 ±2.80 | 22.38 ± 4.28 # * | 62.52 ± 20.24 # * & | 2.28 ±1.60 |
| VKI | 31.19 ±6.21 # | 30.73 ±4.10# | 31.24 ±4.02# | 26.95 ± 3.92 |
| Yaş | 47.46 ±10.71 | 49.63 ± 8.24 # | 48.60 ±10.09# | 42.11 ±11.10 |
| Desaturasyon index | 5.66 ± 4.01 | 15.59 ±22.61 | 48.15 ± 24.32 # * & | 4.44 ± 4.69 |
| Fizik skor | 75.17 ±18.22 | 66.59 ±19.99 | 72.87 ± 33.50 | 77.05 ±13.79 |
| Mental skor | 66.79 ±21.08 | 62.76 ±18.14 | 69.35 ±20.67 | 73.51 ±16.34 |

Mean: Ortalama değer SD: Standart deviasyon

#: Kontrol grubu için istatistiksel anlamlılık p<0.05

*: Hafif OSAS grubu için istatistiksel anlamlılık p<0.05

&: Orta OSAS grubu için istatistiksel anlamlılık p<0.05

4.7. CRP, hsCRP, IL-6, TNF-a değerlerinin AHİ, VKİ, HOMA-IR ve açlık glukoz değerleri ile ilişkisi

Tüm kişilerde AHİ ile CRP ($p=0.01$, $r=0.21$), IL-6 ($p=0.004$, $r=0.25$), TNF-a ($p=0.01$, $r=0.22$) arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ilişki görülürken AHİ ile hsCRP ($p=0.06$, $r=0.16$) arasındaki pozitif ilişki istatistiksel öneme ulaşmadı. Açlık kan glukozu ile IL-6 ($p=0.003$, $r=0.27$) arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ilişki görüldü. HOMA-IR ile IL-6 ($p=0.0001$, $r=0.58$), TNF-a ($p=0.0001$, $r=0.56$) arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ilişki görüldü. VKİ ile hsCRP ($p=0.002$, $r=0.27$), CRP ($p=0.0001$, $r=0.39$), IL-6 ($p=0.02$, $r=0.19$), TNF-a ($p=0.04$, $r=0.18$) arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ilişki görüldü (Tablo 17).

Tablo 17: CRP, hsCRP, IL-6, TNF- a değerlerinin AHİ, VKİ, HOMA-IR ve açlık glukoz değerleri ile ilişkisi

| | hsCRP | | CRP | | IL-6 | | TNF-a | |
|---------------------|--------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | P | r | P | r | P | r | P | r |
| AHİ | 0.06 | 0.16 | 0.01 | 0.21 | 0.004 | 0.25 | 0.01 | 0.22 |
| Açlık glukoz | 0.7 | 0.03 | 0.6 | 0.04 | 0.003 | 0.27 | 0.19 | 0.11 |
| HOMA-IR | 0.39 | 0.07 | 0.11 | 0.14 | 0.0001 | 0.58 | 0.0001 | 0.56 |
| VKİ | 0.002 | 0.27 | 0.0001 | 0.39 | 0.02 | 0.19 | 0.04 | 0.18 |

İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$

4.8. AHİ, VKİ ile HOMA-IR, açlık glukoz değerlerinin ilişkisi

Tüm kişilerde AHİ ile açlık glukoz ($p=0.005$ $r=0.24$) ve HOMA-IR ($p=0.001$ $r=0.29$) arasında ve VKİ ile açlık glukoz ($p=0.01$ $r=0.22$) ve HOMA-IR ($p=0.01$ $r=0.21$) arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ilişki görüldü (Tablo 18).

Tablo 18: AHİ, VKİ ile HOMA-IR, açlık glukoz değerlerinin ilişkisi

| | Açlık glukoz P r | | HOMA-IR P r | |
|------------|------------------|------|--------------|------|
| AHI | 0.005 | 0.24 | 0.001 | 0.29 |
| VKI | 0.01 | 0.22 | 0.01 | 0.21 |

İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$

4.9. CRP, hsCRP, IL-6, TNF-a düzeyini belirleyen faktörler

Tüm kişilerde VKİ ile CRP ($p=0.0001$, $\beta =0.39$), hsCRP ($p=0.002$, $\beta =0.27$) arasında ve AHI ile IL-6 ($p=0.004$, $\beta =0.25$), TNF-a ($p=0.01$, $\beta =0.22$) arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ilişki görüldü (Tablo 19).

Tablo 19: CRP, hsCRP, IL-6, TNF-a düzeylerini belirleyen faktörler

| | CRP | | hsCRP P β | | IL-6 | | TNF-a P β | |
|-----------------|---------------|---------|-----------------|---------|--------------|---------|-----------------|---------|
| | P | β | P | β | P | β | P | β |
| VKI | 0.0001 | 0.39 | 0.002 | 0.27 | 0.13 | 0.13 | 0.17 | 0.12 |
| AHI | 0.25 | 0.1 | 0.32 | 0.09 | 0.004 | 0.25 | 0.01 | 0.22 |
| Yaş | 0.21 | 0.1 | 0.06 | 0.16 | 0.75 | -0.02 | 0.5 | -0.05 |
| Cinsiyet | 0.85 | 0.01 | 0.88 | -0.01 | 0.59 | -0.04 | 0.9 | -0.01 |

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$.

4.10. HOMA-IR düzeyini belirleyen faktörler

Tüm kişilerde lineer regresyon incelemesinde HOMA-IR ile AHI ($p= 0.006$, $R=$

0.19) ve IL-6 (p= 0.0001, $\beta \geq 0.58$) arasında pozitif ilişki görüldü. HOMA-IR ile VKİ, yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20: HOMA-IR ile IL-6 arasındaki ilişki

| | HOMA-IR | |
|-----------------|---------------|---------|
| | P | β |
| AHI | 0.006 | 0.19 |
| VKI | 0.20 | 0.09 |
| Yaş | 0.97 | 0.002 |
| Cinsiyet | 0.62 | 0.03 |
| IL-6 | 0.0001 | 0.58 |

İstatistiksel anlamlılık p<0.05

Tüm kişilerde HOMA-IR ile AHI (p= 0.003, $\beta = 0.21$) ve TNF-a (p= 0.0001, $\beta = 0.58$) arasında pozitif ilişki görüldü (Tablo 21).

Tablo 21: HOMA-IR ile TNF-a arasındaki ilişki

| | HOMA-IR | |
|-----------------|---------------|---------|
| | P | β |
| AHI | 0.003 | 0.21 |
| VKI | 0.16 | 0.09 |
| Yaş | 0.76 | 0.02 |
| Cinsiyet | 0.86 | 0.01 |
| TNF-a | 0.0001 | 0.58 |

İstatistiksel anlamlılık p<0.05

Tüm kişilerde HOMA-IR ile AHI (p= 0.0001, $\beta = 0.34$) arasında pozitif ilişki görüldü. AHI ile VKİ, yaş, cinsiyet ve hsCRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi

(Tablo 22).

Tablo 22: HOMA-IR ile hsCRP arasındaki ilişki

| | HOMA-IR | |
|----------|---------|-------|
| | P * | |
| AHI | 0.0001 | 0.34 |
| VKI | 0.055 | 0.17 |
| Yaş | 0.87 | -0.01 |
| Cinsiyet | 0.95 | 0.005 |
| hsCRP | 0.66 | 0.03 |

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tüm kişilerde HOMA-IR ile AHI ($p = 0.0001$, $S = 0.34$) arasında pozitif ilişki görüldü. AHI ile VKI, yaş, cinsiyet ve CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 23).

Tüm kişilerde HOMA-IR ile AHI, VKI yaş ve cinsiyet ilişkisi incelendiğinde ile HOMA-

Tablo 23: HOMA-IR ile CRP arasındaki ilişki

| | HOMA-IR | |
|----------|---------|--------|
| | P R | |
| AHI | 0.0001 | 0.34 |
| VKI | 0.056 | 0.17 |
| Yaş | 0.70 | -0.03 |
| Cinsiyet | 0.97 | -0.003 |
| CRP | 0.25 | 0.10 |

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

IR ile AHI ($p = 0.005$, $IJ = 0.26$), VKI ($p = 0.03$, $R = 0.20$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülürken HOMA-IR ile yaş ve cinsiyet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 24).

Tablo 24: HOMA-IR ile AHI, VKİ, yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki

| | HOMA-IR P B | |
|-----------------|----------------|-------|
| AHI | 0.005 | 0.26 |
| VKI | 0.03 | 0.20 |
| Yaş | 0.60 | -0.04 |
| Cinsiyet | 0.46 | 0.06 |

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

4.11. OSAS'lı hastalarda mental ve fiziksel sağlık skorlarını belirleyen faktörler

OSAS'lı hastalarda mental sağlık skoru ile VKİ ($p = 0.001$, $\beta = -0.33$) ve EUS skor ($p = 0.009$, $\beta = -0.23$) arasında istatistiksel olarak önemli negatif ilişki görüldü. Fiziksel sağlık ile de VKİ ($p = 0.002$, $\beta = -0.29$) arasında istatistiksel olarak önemli negatif ilişki görüldü (Tablo 25-26).

Tablo 25: OSAS'lı hastalarda mental sağlık skorunu belirleyen faktörler

| | Mental Sağlık P B | |
|-----------------|-------------------|--------------|
| AHI | 0.27 | 0.10 |
| VKI | 0.0001 | -0.33 |
| Yaş | 0.97 | 0.003 |
| Cinsiyet | 0.07 | 0.16 |
| EUS skor | 0.009 | -0.23 |
| HOMA-IR | 0.53 | 0.05 |

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

Tablo 26: OSAS'lı hastalarda fiziksel sağlık skorunu belirleyen faktörler

| | Fiziksel Sağlık P B | |
|-----------------|---------------------|--------------|
| AHI | 0.78 | -0.02 |
| VKI | 0.002 | -0.29 |
| Yaş | 0.23 | -0.11 |
| Cinsiyet | 0.11 | 0.15 |
| ESS skor | 0.91 | 0.01 |
| HOMA-IR | 0.54 | -0.05 |

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada OSAS'lı hastalarda HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak OSAS'lı hastalar hastalık şiddetine göre gruplara ayrıldığında HOMA-IR değeri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca lineer regresyon analizinde OSAS'lı hastalarda AHİ, VKİ'den bağımsız olarak HOMA-IR değerini belirleyen önemli faktördü. Bizim çalışmamıza benzer şekilde birçok çalışmada OSAS'lı hastalarda İD'nin arttığı ve bu artışın hastalığın şiddeti ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (57, 77, 78).

OSAS tamli hastalarda tüm glukoz metabolizma bozuklukları %52.2 oranında görüldü. Bu bozuklukları gruplara ayırdığımızda tüm OSAS'lı hastalarda BAG %24.77, BGT %12.84, DM %14.67 oranında saptandı. Ülkemizde yapılan diyabet tarama çalışmalarının sonuçlarına göre diyabetin sıklığı %7.2, BGT sıklığı %6.7 olarak bulunmuştur (59). Çalışmamızda OSAS'lı hastalarda DM ve BGT sıklığı artmış olarak bulundu. OSAS'lı hastalarda DM'in prevalansını araştıran bir çalışmada Reichmuth ve arkadaşları AHİ<5 olanlarda tip 2 DM sıklığı %2.8, AHİ>15 olanlarda %14.7, AHİ= 5-15 olanlarda %5.5 oranında saptamıştır. Bu çalışmada diyabetin AHİ>15 olanlarda AHİ<5 olanlara göre 3-4 kat daha sık olduğu görülmüştür (79).

Çalışmamızda OSAS'lı hastaları hastalık şiddetine göre gruplara ayırdığımızda tüm glukoz metabolizma bozuklukları, hafif OSAS grubunda %33, orta OSAS'lı hastalarda %50, ağır OSAS'lı hastalarda %61.8 oranında görüldü. OSAS'lı hastalarda VKİ hafif, orta ve ağır OSAS gruplarında kontrol grubundan yüksekti. Ancak bu 3 grup hastada kontrol grubuna bakılmaksızın kendi aralarında VKİ açısından farklılık yoktu. Buna göre de OSAS'lı hastalarda hastalık şiddeti arttıkça obeziteden bağımsız olarak glukoz metabolizma bozukluklarının görülme sıklığının arttığı görüldü.

BAG ve BGT olan kişileri tanımlamak önemlidir, çünkü bu grup hastalar prediyabet grubunu oluşturur (80). Gelecekte tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdürler. BAG ve BGT olan kişilerin %2-5'inde yıllık açık DM gelişim riskine sahiptirler ve

bu oran 10 yıl içinde %30 oranına ulaşmaktadır (81). Yapılan başka bir çalışmada ise BAG ve BGT olan kişilerin %60'ında 5 yıl içinde DM gelişebileceği belirtilmiştir (82).

Uykuda solunum bozuklukları metabolik bozukluklarla karakterizedir. Bu konuda birkaç mekanizma ileri sürülmüştür. Çeşitli çalışmalarda OSAS'lı hastalarda artmış sempatik aktivite tespit edilmiştir (83, 84). Uykuda solunum bozukluklarında artmış sempatik aktivite ile glikojen ve glikoneogenez homeostazı bozulur. Yine bu kişilerde hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın normal fizyolojisi etkilenir. Uyku bölünmelerinde plazma kortizol düzeyinin arttığı gösterilmiştir (85). Uyku bölünmelerinde artan kortizol düzeylerinin de artmış serum glikoz ve insülin düzeyleri ve artmış insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (86). Azalmış uyku süresi ve DM ilişkisi de ileri sürülerek sağlıklı kişilerde bile uyku yoksunluğunun glikoz intoleransına neden olabileceği gösterilmiştir (55). Ayas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları da uyku kaybının DM'a neden olabileceği hipotezini destekler niteliktedir (87).

DM ve OSAS ilişkisi üzerine ileri sürülen diğer bir mekanizmada DM 'un kendisinin uykuda solunum bozukluğuna neden olduğu şeklindedir. Sleep Health çalışmasında periodik solunum epizodlarının diabetik grupta daha sık olduğu görülmüştür (88). Çeşitli çalışmalarda DM'lu hastalarda uykuda solunum bozukluklarına daha fazla rastlandığı ve DM'lu hastalarda gelişen otonom disfonksiyonunun solunum instabilitesine neden olabileceği belirtilmiştir (89, 90).

Artmış İD DM gelişimi ile yakından ilişkilidir. Tip 2 DM'lu hastalarda önemli derecelerde artmış insülin düzeylerine rağmen aşırı hepatik glukoz üretimi söz konusudur. Artmış hepatik glukoz üretimi ve açlık hiperinsülinemisinin bir arada bulunması bu kişilerde İD'e neden olur. Normal bireylerde hepatik glukoz üretimi plazma insülin düzeylerindeki küçük bir artışla önemli ölçüde azaltılır. Tip 2 DM'lu hastalarda ise insülinin hepatik glukoz baskılama yeteneği hem farmakolojik hem de fizyolojik düzeylerdeki tüm insülin konsantrasyonlarında azalmıştır (91).

Çalışmamızda tüm kişilerde İD ile VKİ arasında basit korelasyon ve lineer regresyon analizinde pozitif ilişki görülürken lineer regresyon analizinde İD'ini belirleyen faktörler arasında IL-6 ve TNF-a değerleri de incelemeye katıldığında VKİ ile İD arasındaki ilişki

istatistiksel öneme ulaşmadı. Bununla birlikte tüm kişilerde İD ile IL-6 ve TNF-a arasında basit korelasyon ve lineer regresyon analizinde pozitif ilişki görüldü. Bu durum da bize artmış inflamasyonla insülin direncinin ilişkili olduğunu ve OSAS'lı hastalarda obezitenin insülin direncini inflamasyon yolu ile dolaylı olarak arttırdığını gösterdi.

İnflamasyon, Tip 2 DM ve İD gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. TNF-a obezite ile ilişkili İD'de majör rol oynar. TNF-a genindeki ya da reseptöründeki mutasyonlarda TNF-a fonksiyonlarındaki eksiklik nedeni ile obezite ile ilişkili insülin duyarlılığında düzelme görülmüştür (92). TNF-a infüzyonunun İD'e neden olduğu gösterilmiştir (93). TNF-a GLUT-4 ekspresyonunu downregüle eder, insülin reseptörlerinde değişikliğe yol açar ve reseptörleri azaltır (94). TNF-a düzeyleri insülin duyarlılığı ile negatif ilişkili bulunmuştur (95).

IL-6 vücutta birçok hücre tarafından üretilen hücre büyümesi ve inflamasyon üzerine çok yönlü stimülatör etkileri olan bir sitokindir (96). IL-6 glukoz homeostazı ve metabolizması üzerine direk ve indirek etkilerini iskelet kas hücreleri, yağ hücreleri, pankreatik hücreler ve nöroendokrin hücreler üzerinden gösterir (97). IL-6'nın da İD'e ve buna bağlı komplikasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (98). IL-6'nın hepatositlerde insülin sinyallerini inhibe ederek insülin duyarlılığı azalttığı görülmüştür (99). Yine yüksek IL-6 düzeylerinin GLUT-4 inhibisyon yolu ile insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (100).

Çalışmamızda OSAS'lı hastalarda hsCRP, CRP, TNF-a ve IL-6 düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulundu. Basit korelasyonda AHİ ile CRP değerleri arasında pozitif ilişki görülürken AHİ ile hsCRP arasındaki ilişki istatistiksel öneme ulaşmadı. Ancak linear regresyon analizine göre TNF-a ve IL-6 yı hastalık şiddeti, hsCRP ve CRP'yi ise VKİ belirliyordu.

OSAS'lı hastalarda artmış inflamasyon tespit edilmiştir. OSAS'lı hastalarda tekrarlayan hipoksi epizodları reoksijenasyona ve IL-6, CRP gibi proinflamatuvar sitokin artışına yol açar. Hipoksi neticesi vasküler endotelyumun oksidatif stresi ve endotelin-1 üretimi tetiklenir. Bu durum da yüksek düzey inflamasyon ile sonuçlanır (101). OSAS ve inflamasyon ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Hatipoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında OSAS'lı hastalarda benzer yaş ve VKİ'e sahip kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında artmış IL-6, CRP, TNF-a, leptin, adezyon molekülleri, reaktif oksijen ürünleri tespit edilmiş ve OSAS'ın endovasküler inflamasyona neden olduğunu belirtmişlerdir (102). Bununla birlikte Imagavva ve arkadaşları 112 ciddi OSAS'lı hastada IL-6 ve TNF-a düzeylerini benzer VKİ'ne sahip 45 bireyden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında birbirine yakın bulmuşlardır (103). Yun ve arkadaşları OSAS'lı hastalarda görülen hipoksiye kemoreseptör yanıtındaki disfonksiyonunun yüksek sempatetik yanıtı neden olduğunu ve inflamuar olayların tetiklendiğini neticesinde İD, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve metabolik sendromun geliştiğini belirtmişlerdir (104).

İnsülin, bir yandan fizyolojik konsantrasyonlarında NO salımını artırarak vazodilatör etki gösterirken diğer taraftan İD endotel ve damar düz kas hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. İD'de NO ve diğer vazodilatörlerin salınımı bozulur. Tip 2 DM'lu hastalardaki hiperglisemi, İD ve obezite endotelial hasara neden olur. İD kardiovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Artmış insülin düzeyleri normal glukoz düzeyleri olanlarda bile kardiovasküler hastalık riskini artırır. Yine fizyolojik düzeylerde proinflamatuvar sitokin sentezini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir. İD kliniğinde ise inflamatuvar mediatörlerin sentezi artar, TNF-a'nın cilt altı yağ dokusundan salınımı artar. Tip 2 DM'lu hastalarda İD'nin kilo verilmesi yoluyla düzeltilmesi, proinflamatuvar sitokin sentezini dışardan insülin tedavisi alan hastalarda göre daha fazla azaltmıştır. Tip 2 DM'lu hastalardaki hiperglisemi, İD ve obezite endotelial hasara neden olur Bununla birlikte IL-6 ve TNF-a'nın kendisi de İD'e neden olur (105). İD gelişiminden sonra TNF-a, IL-6, CRP gibi sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Buna karşılık İD'nin mi inflamasyonu artırdığı yoksa inflamasyonun mu insülin direncine yol açtığı konusu tartışmalıdır (106).

Uyku bozuklukları ve artmış CRP, hsCRP düzeyleri ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. Guillemainault ve arkadaşları OSAS'lı, UARS tamli ve kontrol grubundan oluşan 239 kişi üzerinde yaptıkları çalışmalarında yüksek CRP düzeylerini 15 kişide (14 OSAS, 1 UARS) saptamışlar ve linear regresyon analizinde CRP düzeyleri ile sadece VKİ arasında pozitif ilişki saptamışlar ve uyku bozukluklarında yüksek CRP düzeyleri için obezitenin bir risk faktörü olduğunu belirtmişler (107). Yine, Sharma ve arkadaşlarının

çalışmasında PSG yapılarak AHİ <5 olan kişileri nonapneik-obez (n: 45 AHİ<5, VKİ >25) ve nonapneik-nonobez (n: 23, AHİ<5, VKİ<25) olarak sınıflamışlar ve AHİ>5 olanları apneik (n: 29) olarak sınıflandırmışlar ve toplam 3 grup oluşturmuşlar. hsCRP düzeylerini nonapneik-nonobez grupta 0.25 ± 0.23 , nonapneik-obez grupta 0.58 ± 0.55 , ve apneik grupta 0.51 ± 0.37 mg/dl olarak bulmuşlar. hsCRP düzeyleri nonapneik-obez grupta nonapneik-nonobez grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken diğer gruplar arasında hsCRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamış. Tüm kişilerde pearson korelasyonu ve lineer regresyon analizinde hsCRP düzeyleri ile sadece VKİ arasında anlamlı ilişki bulmuşlar, hsCRP düzeyleri ile AHİ arasında anlamlı ilişki saptamamışlar (108).

Kapsimalis ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında erkek OSAS'lı hastaları hafif-orta ve ağır şeklinde 2 gruba ayırmışlar ve AHİ<5 olan kişileri de çalışmaya alarak 3 grup oluşturmuşlar ve ağır OSAS grubunda CRP düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş ancak hafif ve orta şiddette OSAS grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmamış. Yine OSAS'lı hastalarda CRP düzeyleri VKİ ile ve <%90 saturasyonlu uyku süresi yüzdesi ile ilişkili bulmuşlar. Ancak CRP ile AHİ arasında ilişki bulunmamış (109). Peled ve arkadaşlarının çalışmasında da hsCRP düzeyleri ciddi OSAS'lı hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmuş ancak bu artış istatistiksel öneme ulaşmasa da hsCRP düzeyleri ile AHİ arasında pozitif ilişki görülmüş (110).

Yokoe ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında OSAS'lı hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin obez kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlar. Linear regresyon analizinde de OSAS'lı hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerini VKİ, AHİ, desaturasyonlu uyku süresi yüzdesi ile ilişkili bulmuşlar. Yine orta ve ağır OSAS'lı hastalarda 1 aylık CPAP tedavisi sonrasında CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı azalma saptamışlar. OSAS'ın hem şiddetinin hem de obezitenin CRP yüksekliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (111).

CRP IL-6 aracılığı ile yağ dokusundan salgılanır (112). Birçok çalışmada OSAS'lı hastalarda CRP yüksekliğinin obezite ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. Ancak OSAS'lı hastalarda obezite dışında OSAS'ın şiddeti ile de CRP düzeyi ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Epizodik hipoksi atakları reaktif oksijen ürünlerinin artışına, direk

olarak doku hasarına ve redoks sensitif transkriptör faktörlerin aktivasyonuna ve İL-6, TNF-a, CRP gibi proinflamatauar mediatörlerin artışına neden olur (113-114).

Çalışmamızda OSAS'lı hasta grubunda hayat kalitesinin fiziksel ve mental sağlık komponentleri kontrol grundan daha düşük olmasına rağmen fark istatistiksel öneme erişmiyordu. Ancak linear regresyon analizinde OSAS'lı hastalarda mental sağlık VKİ ve gündüz aşırı uykululuk hali ile ve fiziksel sağlık da VKİ ile negatif ilişkili bulundu.

OSAS'lı hastalarda hayat kalitesini ve klinik parametrelerle ilişkisini inceleyen farklı sonuçları olan çok sayıda çalışma vardır. Bunlardan Lopes ve arkadaşları OSAS'lı hastalarda hastalığın şiddeti ile paralel olarak hayat kalitesinin kötüleştiğini göstermişlerdir (114). Yine Ambrisio ve arkadaşları da OSAS'lı hastalarda hayat kalitesinin kötüleştiğini ve hayat kalitesinde CPAP tedavisi ile düzelme saptandığını göstermişlerdir (115).

Sforza ve arkadaşları da uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında görülen hayat kalitesindeki kötüleşmenin multifaktöryel nedenlerinin olduğunu ve bu kötüleşmenin uyku bozukluklarındaki uyku evrelerindeki farklılığa, gündüz aşırı uykululuk haline ve bu hastalarda sıklıkla eşlik eden obeziteye bağlı olabileceğini ancak uyku bölünmeleri, apne ve hipopneler ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (116).

Yapılan çalışmalarda obezitenin hayat kalitesinin mental ve fizik skorlarının majör negatif belirleyicisi olduğu görülmüştür (117, 118). Bizim çalışmamızda da OSAS'lı hastalardaki hayat kalitesini hastalık şiddeti değil obezite ve gündüz aşırı uykululuk halinin belirlediği görüldü.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

OSAS'lı hastalarda hastalık şiddeti arttıkça glukoz metabolizma bozukluklarının

görölme sıklığı artmıştır. OSAS'lı hastalarda artmış glukoz metabolizma bozuklukları, insülin direnci ve hsCRP, CRP, TNF-a, IL-6 düzeylerinin yüksek olması artmış kardiovasküler mortalite ve morbiditenin bir etkenidir. OSAS'lı hastalarda hayat kalitesinin bozulmasını obezite ve gündüz aşırı uykululuk hali belirlemektedir. OSAS'lı hastalar takipler sırasında kan glukozu normal olsalar bile mutlaka glukoz metabolizma bozuklukları açısından değerlendirilmeli ve glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalar bu yönden takip edilmeli ve uygun tedavileri verilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46:187-192.

2. ASDA-Diagnostic Seering Committee. The international Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Lawrence, KS: Allen Pres Inc,1997.
3. Naresh M. Punjabi , Murtuza M. Ahmed, Vsevolod Y. Polotsky, Brock A. Beamer, Christopher P. O'Donnell. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2003; 136: 167-178.
4. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. Alexandros N. Vgontzas, Didimiris A. Papanicolaou, Edwrrdd O. Bixler, Kennneth Hopper Angela. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3): 1151-8
- 5 Janet M. Mullington, Monika Haack, Maria Toth, Jorge M. Serrador and Hans K. Meier-Ewert. Cardiovascular, Inflammatory, and Metabolic Consequences of Sleep Deprivation *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2009; 51(4)
: 294-302
6. Karadağ M. Uyku ile ilgili genel tanımlar ve uyku bozuklukları sınıflaması. *Uykuder Uyku Bozuklukları Kursu* 2007; 25-30.
7. Karadağ M. Dünyada ve Türkiye'de Uykunun Tarihçesi. *Uykuder Uyku Bozuklukları Kursu* 2007; 14-18.
8. Hobson J: *Sleep.* New York, Scientific American Library, 1989.
9. Rechtschaffen A, Kales A (1968). A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages in human subjects, Brain Information Service, VCLA, Los Angeles, CA

10. ASDA. (2005) American Academy of Sleep Medicine: In The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester.
11. Bradley TD. Nonhypercapnic central sleep apnea. In: Mc Nicholas WT, Phillipson EA(eds). Breathing Disorders In Sleep. WB. Saunders, London 2002: 246-64.
12. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature54 Thorax. 2002;57 (6): 547-54.
13. ASDA-Diagnostic Seering Committee. The international Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Lawrence, KS:Allen Pres Inc,1997.
14. ALA/ATS. International Conference of the American Lung Association/ American Thoracic Society. Boston, Masachusetts, USA, 1998.
15. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 279-89
16. Lavie P. Incidence sleep apnea in a presumably healthy working population. Sleep 1983; 6: 312-18.
17. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi; 46: 193-201.
18. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstüktif slep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1997; 45:7-11.

19. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 1-19.
20. Scwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York: Mc Graw –Hill Book Copany, 1998 1617-37.
21. Mc Namara SG, Grunstein RG, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-64.
22. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(3): 682-7.
23. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. 1998; 46: 288-300.
24. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1995; 8: 1161-78.
25. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP(ed) *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*, Newyork, Mc Graw Hill Book Company, 1998: 1617-1637.
26. Papsidero MJ. The role of nasal obstruction in obstructive sleep apnea syndrome. *ENT Journal* 1993; 72 (1): 82-4.
27. Badr MS. Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. *Clin Chest Med* 1998; 19 (1): 21-32.
28. Hudge DW. Mechanism of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 541-9.

29. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Klinik Özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 117-126.
30. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. Sleep. 1991; 14: 540-5.
31. Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. Technology and Health Care 1997; 5: 285-305.
32. ASDA. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997; 20: 406-22.
33. ASDA. The indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997; 20: 423-87.
34. Mehmet Ü. Erişkinlerde Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Klinik Bulgular ve Temel Tanı Yöntemleri. Uykuder Uyku Bozuklukları Kursu, Ankara 1997, 83-91
35. Köktürk O. Uykunun İzlenmesi (2) Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47 (4): 499-511.
36. Çiftçi B. Genel Prensipler, temel teknikler, kayıt protokoller. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.
37. Fırat H. Uykuda Solunum Bozukluklarında Polisonmografi Uygulaması. Göğüs Hastalıkları Sersisi 2004; 1: 125-132.

38. Köktürk O. Uykunun İzlenmesi (1) Normal Uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 372-380
39. Fırat Güven S. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı ve Tedavi. Türk Toraks Derneği 8. yıllık kongresi mezuniyet sonrası eğitim kursları. Uyku Bozukluklarında Tanı ve Tedavi.
40. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Ağızıçi Araç Tedavisi. Türk Toraks Dergisi; 2002; 50: 307-316.
41. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Genel Önlemler ve Medikal Tedavi. Türk Toraks Dergisi; 2002; 50: 119-124.
42. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu CPAP/BPAP Tedavisi. Türk Toraks Dergisi; 2002; 50: 317-334.
43. American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. Sleep 1995; 18: 511-3
44. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Cerrahi Tedavi. Türk Toraks Dergisi; 2002; 50:401-426
45. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları. Türk Toraks Dergisi; 2000; 48: 273-289.
46. Başkal N. Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması. In: Erdoğan G (ed). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik, Ankara, 2005; 342-66.

47. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-67.
48. Büyükdevrim M, Yılmaz T, Satman I, Dinççağ N, Karşıdağ K, Adluntaş Y. Diabetolojiye giriş, laboratuvar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu 1996
49. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106 (2): 165-169.
50. Cefalu WT. Insulin Resistance: Cellular and Clinical Concepts. *EBM* 2002; 226 (1): 13-26.
51. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: Diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and the glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 105 (4): 331-345.
52. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237 (3): 214-23,
53. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care.* 1998; 21: 310-14.
54. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-19.
55. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435-39

56. Oltmans KM, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Rook S, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am Respir Crit Care Med* 2004; 169 (11): 1231-1237.
57. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 165 (5): 670-766.
58. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukssel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22 (1): 156-60.
59. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population- based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25 (9): 1551-1556
60. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1): 18-23
61. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85 (9): 3338-42.
62. Paul H. Black. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain. Behavior and Immunity* 2003; 17: 350-64.

63. Hotamisligil GS, Amer P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46 (3): 451-55.
64. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38 (2-3): 189-197.
65. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99 (7): 855-860.
66. Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A Self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106 (8): 913-9.
67. Sabato R, Guido P., Salerno FG, Resta O., Spanevello A., FoschinoBarbaro M.P. Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 65(2): 102-105.
68. Gilles Devoassoux, Patrick Levy, Eliane Rossini, Isabelle Pin, Michelle Fior-Gozlan, Mireille Henry et al. Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure –induced airway hyperresponsiveness. *J.Allergy Clin Immunol* 2007;119:597-603

69. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P, Bonsignore MR, Roberti A, Aliani M, Vignola AM, Spanevellon A, Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2004;98:25-28
70. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1313–1316
71. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-8.
72. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105:2462-64
73. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112; 2660-7.
74. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
75. Alam I, Lewis K, Stephens W, Baxter JN. Diagnostic in Obesity Comorbidities
Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev* 2007; 8: 119-27.
76. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83

77. Mary SM, İP, Bing Lam, Matthew MT. NG, Wah Kit Lam, Kenneth WT Tsang, Karen SL Lam. Obstructive Sleep Apnea Is Independently Associated with Insulin Resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (5): 670-676.
78. Zhang LQ, Yao WZ, Wang YZ, Ren B, Lin YP. Relationship between obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and insulin resistance. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2006 Mar;45(3): 184-187.
79. Reichmuth JK, Austin D, Skatrud JB and Young T. Association of Sleep Apnea and Type II Diabetes A Population-based Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172: 1590-1595.
80. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004
81. Kumbasar AB. Bozulmuş Glikoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glikozu. Ed: AltuntasY, Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı. 2001: 236-245
82. Unvin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19(9): 708-723
83. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763–8.
84. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96: 1897–1904.

85. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997;20: 865–870.
86. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3082–3092.
87. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9
88. Ayas NT, White DP, Al Delaimy WK, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003; 26: 380–384
89. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 702–709.
90. Mondini S, Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol* 1985; 17: 391–395.
91. Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, Clark TJ. Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 1981; 74: 192–195.
92. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105 (23): 2696- 2698.

93. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GS. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF- α -mediated insulin resistance in genetic obesity. *Endocrinology* 1998; 139: 4832–4838.
94. Rask Madsen C, et al.. Tumor necrosis factor- α inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*. 2003; 108: 1815–1821.
95. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 21839–21845.
96. Katsuki A, et al. Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 859–862.
97. Schelle J, et al. Interleukin-6 trans-signalling in chronic inflammation and cancer. *Scand. J. Immunol* 2006; 63: 321–329.
98. Kristiansen OP, Mandrup Poulsen. Interleukin-6 and diabetes, or the indifferent?. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 2): 114–124.
99. Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2084.
100. Senn JJ. et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem* 2003; 278: 13740-13746.

101. Febbraio MA, et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 2004; 53: 1643-1648.
102. I. Alam, K. Lewis, J. W. Stephens and J. N. Baxter. Diagnostic in Obesity Comorbidities Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obesity reviews* 2006; 8: 119–127.
103. Hatipoglu U, Rubenstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2003; 70: 665–671.
104. Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, Suzuki N, Yamamoto M, Nagasawa T. Interleukin 6 and tumour necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea-hypopnoea syndrome. *Respiration* 2004; 71: 20–29.
105. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular disturbances associated with obstructive sleep apnoea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia and acidosis. *Med Hypothesis* 2004; 62: 852–856.
106. Charalambos Antoniadis, Dimitris Tousoulis, Kyriakoula Marinou, Nikos Papageorgiou, Erini Bosinakou, Costas Tsioufis, Elli Stefanadi, George Latsios, Costas Tentolouris, Gerasimos Siasos, Christodoulos Stefanadis. Cardiology Department, Athens University Medical School, Athens-Greece Effects of Insulin Dependence on Inflammatory Process, Thrombotic Mechanisms and Endothelial Function, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Atherosclerosis. *Clin. Cardiol.* 2007; 30: 295–300.
107. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002; 227: 989-997.

108. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004; 27(8): 1507-11.
109. S.K. Sharma a, Hemant Kumar Mishra a, Hanish Sharma a, Ashish Goel a, V. Sreenivas b, Vinay Gulati a, Mohammad Tahi. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Medicine* 2008; 9: 149–156.
110. Fotis Kapsimalis, George Varouchakis, Asimina Manousaki, Spiros Daskas, Dimitra Nikita, Meir Kryger, Konstantinos Gourgoulianis Association of Sleep Apnea Severity and Obesity with Insulin Resistance, C-Reactive Protein, and Leptin Levels in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung* 2008; 186: 209–217.
111. Takuya Yokoe, Kenji Minoguchi, Hirofumi Matsuo, Naruhito Oda, Hideko Minoguchi, Gen Yoshino, Tsutomu Hirano and Mitsuru Adachi. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation* 2003; 107; 1129-1134.
112. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179–1186.
113. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35–51.
114. Lopes C, Esteves AM, Bittencourt LR, Tufik S, Mello MT. Relationship between quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2008 Sep 17 (epub ahead of print).

115. Ambrosio CD, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure-a prospective study. *Chest* 1999; 115; 123-9.

116. Sforza E, Janssens JP, Rochat T, Ibanez V. Determinants of altered quality of life in patients with sleep-related breathing disorders. *Eur Respir J.* 2003; 21: 682-7.

117. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Quality of life after lap-band placement: influence of time, weight loss and comorbidities. *Obes Res* 2001; 9: 713–21.

118. Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998; 351: 853–6.