



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**AĞIR OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU VE REM İLİŞKİLİ  
OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA DİABETES  
MELLİTUS İLİŞKİSİ**

Dr. Gönül Seven YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet AKKAYA

ISPARTA 2018

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında engin bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet AKKAYA'ya, tanıdığım ilk günden itibaren varlığına şükrettiğim, asistanlık hayatım boyunca her konuda desteğini gördüğüm, birlikte çalıştığım için çok şanslı olduğumu düşündüğüm, güzel olan her şeyi hakettiğine inandığım sayın hocam Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren sayın Prof. Dr. Münire ÇAKIR, Prof. Dr. H. Ahmet BİRCAN, Doç. Dr. Rezan DEMİRALAY hocalarıma, kendisiyle kısa süre çalışmış olsam da bana çok şey kattığına inandığım sayın Yard. Doç. Dr. Nigar DİRİCAN hocama, asistanlık sürecini varlıkları ile güzelleştiren tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşilerine ve diğer çalışanlarına,

30 yıldır, uzağımda olsalar dahi, yanımda, canımda olan, her ihtiyacım olduğunda desteklerini hissettiğim, koşulsuz sevgi, hoşgörü ve fedakarlığı bana yaşatan canım annem Naşide ERTÜRK, canım babam Seyfi ERTÜRK ve ablam Gözde ERTÜRK KARA'ya, aile olmanın sevgi ve bağlılığın ne kadar önemli olduğunu bana hep hissettiren başta teyzem Hülya UZUN olmak üzere tüm geniş aileme, hayatımın neşe kaynağı tostos yeğenim Arda KARA'ya, mesafelerin sadece yürekte olduğunu bana inandıran, her derdimi sevincimi paylaşan, fedakarlığı, sevgisi, desteği ile geleceğe umutla baktığım, tek kelimesiyle bile içimi huzurla doldurabilen, eğlenceli, güleryüzlü sevgili eşim Sabri YALÇIN'a,

Üzerimde emeği olan ve bu süreçte bana destek olan tüm sevdiklerim ve arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim...

Dr. Gönül Seven YALÇIN

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uyku Tanımı .....	3
2.2.Normal Uyku .....	3
2.3.Uyku Bozuklukları.....	4
2.3.1.Obstruktif Uyku Apne Sendromu .....	5
2.3.1.1.Prevelans .....	5
2.3.1.2.Fizyopatoloji .....	6
2.3.1.3.Risk Faktörleri .....	6
2.3.1.4.Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Klinik .....	7
2.3.1.4.1.Major Semptomlar .....	8
2.3.1.4.2. Kardiyopulmoner Semptomlar.....	9
2.3.1.4.3.Nörokognitif Semptomlar .....	9
2.3.1.4.4.Diğer Semptomlar .....	10
2.3.1.5.Tanı Yöntemleri.....	10
2.3.1.5.1.Klinik Tanı.....	10
2.3.1.5.2.Radyolojik Tanı.....	11
2.3.1.5.3.Endoskopik Tanı .....	11
2.3.1.5.4.Polisomnografi.....	11
2.3.1.6.Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tipleri .....	14
2.3.1.6.1.Klasik Tip OSAS .....	14
2.3.1.6.2.Pozisyon Bağımlı OSAS (Pozisyonel OSAS – Pozisyon ilişkili OSAS) 15	
2.3.1.6.3.Pozisyon ve REM Bağımlı OSAS (Pozisyon ve REM ilişkili OSAS)....	15
2.3.1.6.4.Üst Solunum Yolu Rezistansı (Direnci) Sendromu (Upper Airway Resistance Syndrome-UARS).....	15
2.3.1.6.5.Kompleks Uyku Apne Sendromu (COMP-OSA).....	15
2.3.1.6.6.Gizli OSAS (Occult OSAS).....	15
2.3.1.6.7. Overlap Sendromu .....	16
2.3.1.6.8.REM ilişkili OSAS.....	16

2.3.1.7.OSAS Tedavisi.....	16
2.3.1.7.1.Genel Önlemler .....	16
2.3.1.7.2.Medikal Tedavi .....	17
2.3.1.7.3.Cerrahi Tedavi.....	17
2.3.1.7.4.Ağız içi Araçlar .....	17
2.3.1.7.5.CPAP (Continous Positive Airway Pressure) .....	17
2.3.1.8.OSAS Sonuçları .....	18
2.3.1.9.OSAS ve Metabolik Sendrom.....	19
2.3.1.9.1.OSAS ve İnsülin Direnci/Diyabet İlişkisi .....	19
<b>3.MATERYAL METHOD .....</b>	<b>23</b>
3.1.STOP BANG testi.....	23
3.2.Polisomnografi (PSG):.....	25
3.3.Glukoz ve HbA <sub>1c</sub> ölçümler .....	26
3.4.İstatistiksel analizler.....	27
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>39</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>46</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>49</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AASM</b>	: American Academy Sleep Medicine
<b>AHI</b>	: Apne Hipopne İndeksi
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glukozu
<b>CPAP</b>	: (Continous Positive Airway Pressure ) Sürekli Pozitif Basınçlı Hava Akımı
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>GAUH</b>	: Gündüz Aşırı Uykululuk Hali
<b>GÖRH</b>	: Gastro Özefageal Reflü Hastalığı
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	: Glikolize Edilmiş Hemoglobin
<b>HPA</b>	: Hipotalamo-Hipofiz Adrenal
<b>ICSD</b>	: International Classification of Sleep Disorders ( Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması)
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>LDT</b>	: Laterodorsal Tegmental
<b>ODI</b>	: Oksijen Desaturasyon İndeksi
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>OSAS</b>	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
<b>PAP</b>	: Pozitive Airway Pressure ( Pozitif Basınçlı Hava Akımı )
<b>PPT</b>	: PedinkuloPontin Tegmental
<b>PSG</b>	: Polisomnografi
<b>REM</b>	: (Rapidly Eye Movement) Hızlı Göz Hareketleri
<b>RERA</b>	: Solunum Çabasıyla İlişkili Aurosal
<b>ROS</b>	: Serbest Oksijen Radikalleri
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Metabolik Sendrom klinik tanımlaması.....	19
<b>Tablo 2:</b> Obstruktif uyku apne tarama testi STOP-BANG anketi .....	24
<b>Tablo 3:</b> Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterler .....	26
<b>Tablo 4:</b> Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve polisomnografi tetkiki sonuçları. .....	28
<b>Tablo 5:</b> DM tanılı hastaların sınıflandırılması.....	29
<b>Tablo 6:</b> Cinsiyete göre demografik özellikleri, laboratuvar ve polisomnografi tetkiki sonuçları.....	30
<b>Tablo 7:</b> Cinsiyete göre grupların demografik özellikleri, laboratuvar ve polisomnografi tetkiki sonuçları.....	31
<b>Tablo 8:</b> Stepwise regresyon analizi sonucu. ....	37
<b>Tablo 9:</b> HbA1c özelliğini tahmin için yapılan Stepwise regresyon analizi sonucu. ....	37
<b>Tablo 10:</b> Tanı özelliğini tahmin için yapılan Stepwise regresyon analizi sonucu. ....	38

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Obezite ve metabolik sendrom arasındaki ilişki.....	21
<b>Şekil 2:</b> OSAS ve Tip 2 DM arasındaki ilişki .....	22
<b>Şekil 3:</b> STOP BANG anketi riski skorlaması.....	25
<b>Şekil 4:</b> REM AHI –NREMAHİ oranı ve REM AHI ile cinsiyet arasındaki ilişki .....	32
<b>Şekil 5:</b> VKİ ile cinsiyet arasındaki ilişki .....	33
<b>Şekil 6:</b> Tamı ile VKİ arasındaki ilişki .....	33
<b>Şekil 7:</b> Ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS ile glukoz ve HbA1c arasındaki ilişki .....	35
<b>Şekil 8:</b> Desatüre oksijen süresinin tanısal dağılımı ve apne-hipopne süresi ile ilişkisi.....	37

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku; kişinin çevreyle iletişiminin geri döndürülebilir bir şekilde geçici olarak kaybolması sürecidir. Bu süreçte çeşitli hormonal düzenlemeler, hücrelerin yenilenmesi, hafızanın düzenlenmesi ve vücudun dinlenmesi gerçekleşir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar uyku sürecinin, basit bir bilinç kaybından ziyade sinirsel ve hormonal olarak oldukça karmaşık bir düzenleme süreci olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Uyku sırasında görülen bozukluklar hem kişiyi hem de toplumu etkilemesinden dolayı uyku bozukluklarının sınıflandırılması ihtiyacı doğmuştur. American Academy of Sleep Medicine (AASM) en son 2014 yılında International Classification of Sleep Disorders-3 (ICSD-3) adıyla yeni bir sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamaya göre yedi ana başlık altında 85 uyku ile ilişkili bozukluk toplanmıştır. Bu yedi ana başlıktan biri olan uykuya bağlı solunum bozuklukları da kendi arasında beş alt başlığa ayrılmıştır. Bunlardan en sık görüleni obstruktif uyku apne sendromudur.

Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında hava akımının tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden, erkeklerde %3.1-%7.5, kadınlarda %2.1-%4.5 oranında görülen sistemik bir bozukluktur. Bu prevelans diabetes mellitus ve astım ile benzer oranda olup, OSAS'ın sık görülen bir tablo olduğu sonucuna varılmıştır. OSAS için risk oluşturan özellikler arasında; yaş, cinsiyet, boyun çevresi, VKI (Vücut Kitle İndeksi), kraniofasial bozukluklar, sigara kullanımı sayılabilir.

OSAS; horlama, uyku sırasında solunumun durması (apne), gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir sendromdur. Tekrarlayan apneler kardiyovasküler, pulmoner, metabolik ve endokrinolojik, nörolojik, nefrolojik, gastrointestinal komplikasyonlara ve ani ölüme yol açmaktadır.

OSAS ve Tip-2 DM arasında bağımsız bir ilişki olup, OSAS'ta diyabet %30 oranında görülmektedir. Diyabetik olgularda bazal ventilatuvar fonksiyonların baskılaması sonucu gelişen hipoksi; insülin duyarlılığında azalmaya, kortizol ve norepinefrin düzeyinde artmaya yol açmaktadır. OSAS ile birlikte diyabetin varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiş. Hatta Tip II diyabet tanısı almış olan hastalarda orta şiddette OSAS olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda PAP tedavisindeki gelişmeler sayesinde, OSAS'ın farklı klinik tipleri tanımlanmıştır. Klasik tip OSAS, pozisyonel OSAS, REM ilişkili OSAS, gizli OSAS,

kompleks uyku apne sendromu, üst solunum yolu rezistans sendromu, overlap sendromu, pozisyonel ve REM ilişkili OSAS bu alt tiplerdir. Bunlardan biri olan REM ilişkili OSAS, apneik /hipopneik solunum olaylarının ağırlıklı olarak REM evresinde olduğu bir tablodur. REM ilişkili OSAS uyku apnesi olanların %10 ile %36'sı arasında değişen bir oranda görülür. REM ilişkili OSAS ile birlikte diyabet sıklığının OSAS hastalarından fazla olduğu ifade edilmektedir. Fakat bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile; ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS'lı hastaların birbiriyle karşılaştırılması ile diyabetle olan ilişkileri değerlendirilmek istenmiştir. Bunun sonucunda OSAS ve diyabet birlikteliğinin gösterilmesi tedavinin planlanmasına kolaylık sağlayabileceği düşünülmüştür.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Uyku Tanımı

Uyku; kişinin çevreyle iletişiminin geri döndürülebilir bir şekilde geçici olarak kaybolması, bu süreçte çeşitli hormonal düzenlemeler , hücrelerin yenilenmesi, hafızanın düzenlenmesi ve vücudun dinlenmesinin gerçekleştiği bir durumdur. (1)

### 2.2.Normal Uyku

Uyku ve uyanıklık dönemlerinin regülasyonu, beyin kontrolünde sürdürülmektedir. Normal uyku sırasında EEG’de değişik dönemler izlenir. Hızlı göz hareketlerinin görüldüğü REM (Rapid Eye Movement) dönemi ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği Non-REM dönemi olarak genelde iki bölümde incelenmektedir. Uykunun yaklaşık % 20 – 25’lik bölümü REM diğerleri Non-REM döneminde geçmektedir.(1)

#### **NON-REM Dönemi: 3 evreden oluşmaktadır;**

Evre I; Uykuya dalma aşamasındaki ilk dönem, uyku–uyanıklık arası geçiş dönemidir. Alfa ritmi kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır, ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgalar belirir.

Evre II; Yüzeysel uyku dönemi. İkinci dönemin işareti frontosantral yerleşimli 12-14 Hz sinüzoidal yapıdaki uyku içcikleri ve K kompleksleridir. Uykunun yaklaşık yarısı bu dönemde geçmektedir.

Evre III; Derin uyku dönemi. Yavaş dalgalı uyku zamanı yaşın ilerlemesi ile azalır ve çok yaşlı bireylerde yavaş dalga uykusu tam olarak kaybolabilir. (1)

## REM dönemi

Düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir. REM uykusu, EEG aktivasyonu, kas atonisi ve epizodik hızlı göz hareketleri ile tanımlanır. REM dönemi tonik ve fazik evre olmak üzere iki faza ayrılabilir. Tonik fazda EEG’de desenkronizasyon, iskelet kaslarında atoni, monosinaptik ve postsinaptik reflekslerde baskılanma görülür. Fazik REM döneminde, en belirgin özellik olarak hızlı göz hareketleridir. Kan basıncında geçici dalgalanmalar, kalp hızı değişiklikleri, düzensiz solunum, dil hareketleri, çene ve ekstremitelerde kaslarında myoklonik hareketler de izlenmektedir. İnsanda REM uykusunun mental aktivitesi rüya görme ile birliktedir. Rüyaların % 80’i REM sırasında görülür. (2,3).

REM uykusunun oluşmasında pontomezensefalik bölge önemli rol oynamaktadır. Bu alanda "REM-on" nukleuslar olarak da adlandırılan kolinerjik laterodorsal tegmental (LDT) ve pedinkulopontin tegmental (PPT) nukleusları yer almaktadır. Bu iki nukleus, talamustan kortekse doğru uzanım göstermekte ve REM uykusundaki desenkronizasyona neden olmaktadır. Hızlı göz hareketlerinin başlangıcı olduğu kabul edilen pontogenikulo-okspital (PGO) spike dalgalar, kolinerjik mezopontin nukleuslarda oluşarak lateral geniculat ve diğer talamik nukleuslar üzerinden oksipital kortekse doğru yayılım göstermektedir. LDT ve PPT nukleuslar, ön medulla üzerinden spinal korddaki alfa motor nöronlara doğru uzanım göstermekte ve burada glisin salınımıyla REM uykusundaki iskelet kas tonusu azalması meydana gelmektedir (4).

REM’in işlevi konusunda belli başlı şu iki açıklama üzerinde durulmaktadır, a) REM’in amacı gün içinde yaşananları unutmaktır, b) REM, uyanıklıkta alınan bilgilerin düzenlenmesine hizmet etmektedir (3).

## 2.3.Uyku Bozuklukları

Uyku hastalıkları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında, Uyku ve Arousal bozukluklarının tanısıl sınıflaması” adı ile yayınlanmıştır. Daha sonra bu sınıflama revizyonlara uğramış ve son olarak Şubat 2014’de Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından “International Classification of Sleep Disorders ICSD 3” şeklinde yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır.

### **Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)**

- 1) İnsomni
- 2) Uykuda solunum bozuklukları
  - a. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
  - b. Santral Uyku Apne Sendromu
  - c. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Bozuklukları
  - d. Uyku ile İlişkili Hipoksemi Bozuklukları
  - e. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar
- 3) Santral orijinli hipersomniler
- 4) Sirkadyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu
- 5) Parasomniler
- 6) Uyku ile ilişkili hareket bozukluğu
- 7) Diğer uyku bozuklukları
  - a. Uyku ile ilişkili medikal ve nörolojik hastalıklar
  - b. ICD-10-CM ile kodlanan madde kullanımına bağlı uyku bozuklukları

#### **2.3.1.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu**

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) üst hava yollarında uyku sırasında oluşan tekrarlayıcı, kısmi veya tamamen olabilen tıkanmaların sebep olduğu, horlama, periyodik apne, uyku sırasında hipoksemi ve gündüz aşırı uyku hali ile karakterize, kompleks kronik bir sendromdur. (5)

##### **2.3.1.1.Prevelans**

OSAS'ta prevelans kullanılan ölçütlere göre değişkenlik gösterir. AHI>5 alındığında erkeklerde % 24, kadınlarda % 9 olduğu bildirilmiştir. Gündüz aşırı uykululuk haline ek olarak, uyku laboratuvarındaki çalışma ile de 30-60 yaş erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda prevelans erkeklerde %3.1-%7.5

aralığında, kadınlarda %2.1-%4.5 oranında görülen sistemik bir hastalıktır.(6,7) Türkiye’de yapılan bir çalışmada, OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir.(8)

### 2.3.1.2.Fizyopatoloji

Üst solunum yolu anatomik olarak hipofarinks orofarinks nazofarinks olmak üzere 3 bölümde incelenir.

Uyku sırasında bu faringeal lümen içindeki hava akımına bağlı oluşan negatif basıncın kollabe edici etkisi mevcuttur. Ayrıca bu lümeni açık tutmayı sağlayan güçler aradaki basınç dengesini sağlayarak hava akımının devamını sağlar. Bu dengenin farinkste kollabe edici güçler lehine bozulması ile hava yolunda daralmalar sonucunda kandaki oksijen miktarı azalır, beyin bu azalmayı algılar ve uyku derinliğini azaltarak hava yolunun tekrar açılmasını sağlamaya çalışır. Uyku derinliğinin azalması sonucu “Arousal” adını verdiğimiz, daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna kısa süreli ani geçişler oluşur ve solunum tekrar başlatılır. Bu durum bütün gece boyunca tekrarlayabilir. (9)

Üst havayollarındaki bu kollaps her evrede görülebilirken , REM evresinde nöradrenalin ve seratojin deşarjı farengeal kas tonusunun azalmasına neden olduğundan bu durum daha kolay gelişir. (10)

### 2.3.1.3.Risk Faktörleri

Obstruktif uyku apne sendromuna yatkınlığı artıran faktörler 6 alt başlık altında değerlendirilebilir. Bunlarda erkek cinsiyet ve obezite en belirgin risk faktörleridir.

**Şişmanlık:** Vücut kitle indeksinin (VKI) 29 dan fazla olması OSAS için gelişebilme riskini 8-12 kat arasında arttırmaktadır. Ayrıca boyun çevresinin de belirleyici bir faktör olduğu saptanmıştır. Erkeklerde >43 cm, kadınlarda >38 cm olması hastalık gelişme riski açısından anlamlıdır. (11)

**Yaş:** OSAS prevelansı 40-65 yaş grubunda artış gösterirken, 65 yaş üstü hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Yaşlanma ile birlikte kas tonusu azalır. Ayrıca eşlik eden hastalıklar, solunum yolu kontrolü ve üst hava yollarının kesitsel çaplarının azalmasına bağlı kollaps gelişim riski artar. (12)

**Cinsiyet:** Erkeklerde daha büyük bir üst solunum yolu hacmi olmasına karşı, kadınlara oranlara iki kat daha sık görülür. Erkeklerin hava yolu kollapsa daha yatkındır. Menapoz dönemi kadınlarda hormonal değişiklikler nedeniyle görülme oranı erkek cinsiyete yaklaşır.(13)

**Irksal – Genetik – Etnik faktörler :** Irksal ve etnik faktörlerle ilgili az sayıda çalışma vardır. Redline ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Amerika'daki beyaz ve Afrika kökenli gençler karşılaştırılmış ve Afrika kökenli Amerikalılar da oran daha sık bulunmuştur.(14) Aynı ailede birden fazla OSAS saptanması hastalık gelişme riskini 2-4 kat arttırır.

**Anatomik anormallikler:** Kraniofasial anormalliklerden maxiller yetersizlik, yüksek ve dar damak, geniş dil kökü, sarkık yumuşak damak, hipertrofik uvula, diş bozuklukları, nazal polipozis, nazal konjesyon, konka hipertrofisi, septal deviasyon OSAS gelişimini etkiler.(15) Ayrıca , çocukluk çağında daha sık görülen , özellikle adenotonsiller büyüme , fasiyal dismorfizm ya da Robin sendromu, Treacher Collins sendromu gibi mikrognati ile seyreden, akromegali gibi makrognati ile seyreden mandibular anormallikler , OSAS gelişme riskini arttırır.(8)

**Davranışsal faktörler:** Sigara ve çevresel maruziyet , havayolunda inflamasyonu arttırarak lümeni daraltır. Sigara içenlerde OSAS 3 kat daha fazla görülür. Alkol ve sedatif ilaç kullanımı ise hipoglossal sinir iletisini azaltarak nöromuskuler aktiviyeti bozar ve kas tonusu azaltarak hava yolu kollapsına neden olur. Alkol kullanımı hem apne sayısını arttırır hem de apne süresini uzatır.(15,16)

#### 2.3.1.4.Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Klinik

Polisomnografi OSAS tanısında altın standart olarak kabul edilse de , hastalığın tanısında bir diğer yöntem de klinik tanıdır. En sık görülen bulgular horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk halidir.

OSAS semptomları uyku bozukluğuna bağlı ve sistemik olarak ikiye ayrılır.

### 1) Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar

- a. Horlama
- b. Tanıklı apne
- c. Gündüz aşırı uyku hali
- d. Yetersiz uyku
- e. Bilişsel bozukluklar
- f. Karakter ve kişilik değişiklikleri
- g. İmpotans

### 2) Sistemik Semptomlar ve Sonuçlar

- a. Kardiyak aritmiler
- b. Sistemik hipertansiyon
- c. Miyokard infarktüsü
- d. Serebrovasküler olay
- e. Pulmoner hipertansiyon
- f. Polistemi
- g. Ani ölüm

#### 2.3.1.4.1. Major Semptomlar

- a. Horlama:** Sıklıkla doktor başvurusunun ilk sebebidir. OSAS'lı hastaların neredeyse tamamında görülür.
- b. Tanıklı apne:** OSAS'lı hastaların yaklaşık %75 inde görülür. Yaşla birlikte yatak partnerinin yokluğu bu semptomun varlığının atlanmasına neden olabilir.
- c. Gündüz aşırı uykululuk hali:** EPWORTH uykululuk ölçeği ile kolayca saptanabilir. Toplumun %5 inde görülür, ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilir.

### **2.3.1.4.2. Kardiyopulmoner Semptomlar**

Bu hastaların çoğu gece boğulma hissi ile uyanırlar. Atipik göğüs ağrısı ve aritmi tarif edebilirler.

Tarif edilen göğüs ağrısı çoğu zaman kardiyak ağrı ile karışsa da, hastalarda apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyon, atipik göğüs ağrılarına neden olabilir.

Hastalarda saptanan aritmiler genelde apne sırasındaki bradikardi, sonrasında solunumun tekrar başlaması ile görülen taşikardidir. Az sayıda ventriküler taşikardi ve ani ölüm görülebilir.(8)

Non-REM uykunun III. evresi boyunca kalp hızı ve kan basıncında progresif olarak azalma olurken, REM uyku döneminde kalp hızı ve kan basıncı dalgalanma gösterir. Ciddi OSASlı hastalarda ise normal kişilerin aksine birçok vakada kan basıncı uykusu esnasında %25 artış gösterir. Pulmoner ve sistemik arteriyel kan basıncındaki artma, gece oluşan oksijen desatürasyonuna cevap olarak oluşmaktadır.(17) OSAS ile birlikte iskemi-reperfüzyon hasarı nedeni ile damarsal patolojiler meydana gelebilmektedir. Sonuç olarak miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalık riski yükselmektedir.(18)

### **2.3.1.4.3.Nörokognitif Semptomlar**

Hastalarda tekrarlayan hipoksi, hiperkapni, serebral kan akımı bozulmaları, sistemik ve intrakranial kan basıncında artış ve sık tekrarlayan arousallar nedeni ile uyku bölünmeleri gerçekleşir. Bu uyku bölünmelerinin sonucu olarak kişide baş ağrısı, dikkat ve hafıza bozuklukları, karar verme yeteneğinde azalma sık görülür. Aynı nedenlerden dolayı depresyon, yorgunluk, halsizlik, bitkinlik, irritabilite, anksiyete, agresiflik ve kişilik değişiklikleri meydana gelir.(19)

#### 2.3.1.4.4. Diğer Semptomlar

Hastalarda olası burun tıkanıklığı ve oral solunum nedeni ile ağız kuruluğu oluşabilir.

Artmış solunum eforu ile birlikte gece terlemeleri, ayrıca yine bu solunum çabası ile korele artan intraabdominal basınçla birlikte gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ortaya çıkar.(20)

Hastaların %25'inde görülebilen noktürinin , sistemik ve pulmoner basınç değişikliklerine bağlı salınımı artan atrionatriüretik peptidin etkisine bağlı geliştiği düşünülmektedir.(21)

#### 2.3.1.5. Tanı Yöntemleri

##### 2.3.1.5.1. Klinik Tanı

OSAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. OSAS'lıların çoğu obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır. Ancak OSAS ılıların en az %40'ının obez olmadığı da unutulmamalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm (17 ve 15 inch) üstü anlamlı kabul edilmektedir.

En klasik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna ait bulgulardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofaringeal katlantılar ve küçük bir orofaringeal orifis'dir.

Uyku sırasında özellikle sırtüstü yatış pozisyonunda düzensiz horlama, sık tekrarlayan apne epizodları, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı destekler. Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutulmamalıdır.

Obstrüktif uyku apne sendromunun bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır.(22)

Horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, anormal üst solunum yolu bulguları, yaş, cinsiyet, kan basıncı ve obezite gibi klinik özellikler ile tanı olasılığı yüksek olgular belirlenebilir.

OSAS'ın üst solunum yolu anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekir.

### **2.3.1.5.2.Radyolojik Tanı**

Sefalometri, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Floroskopi, Akustik Refleksiyon bu yöntemlerdir. Dezavantajları ve kesin tanıya yönlendirmemeleri nedeni, rutin olarak genellikle tercih edilmez.

### **2.3.1.5.3.Endoskopik Tanı**

#### **Nazofaringolarengoskopi**

OSAS 'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar üst solunum yolunun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. (23)

### **2.3.1.5.4.Polisomnografi**

OSAS tanısında altın standart yöntem polisomnografidir. Polisomnografi açısından doğru hasta yönlendirilmesinde yardımcı olan standart bazı anketler kullanılmaktadır. Bu anketlerde, uyku kalitesi, uyku bozukluğu semptomları, uyku bozukluğu risk faktörleri ve uyku sorunlarına bağlı olası komplikasyonlar sorgulanmaktadır. (8)

- a. Epworth Uykululuk Ölçeği; gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir.
- b. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği; uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir
- c. Stanford Uykululuk Ölçeği; gündüz uyku halinin düzeyini saptamada kullanılan subjektif bir ankettir
- d. Berlin Anketi; Obstrüktif Uyku Apne Sendromu toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir
- e. STOP ve STOP-BANG Anketleri; genellikle preoperatif değerlendirilmede kullanılır.

Polisomnografi yorumlanmasında kullanılan bazı terimler ;

**Apne:** On saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının durmasıdır.

**Obstrüktif apne:** Solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımının olmamasıdır.

**Santral Apne:** Uyku sırasında solunum çabası ve hava akımının olmamasıdır.

**Mikst Apne:** Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir.

**Hipopne:** Tanımda iki değişik kriter kullanılmaktadır. Yaygın olarak kabul edilen kriter; hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle en az %30 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda en az %4'lük azalma ve olayın en az %90 lık kısmının hipopnede kabul edilen amplitüd azalma ölçütlerini karşılamasıdır. Diğeri ise; uyku sırasında solunum amplitüdünün başlangıç değere göre en az %50 azalması, obstrüktif olayın en az 10 saniye sürmesi, olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda en az %3'lük azalma olması ve olayın en az %90 lık kısmının hipopnede kabul edilen amplitüd azalma ölçütlerini karşılamasıdır.

**Arousal:** Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna kısa süreli geçişlerdir.

**RERA** (Solunum eforuna bağlı uyanıklık reaksiyonu): Solunum çabasına rağmen apne-hipopne tarifine uyan durma veya azalma olmaksızın ortaya çıkan arousal'a denir.

**Apne-Hipopne indeksi (AHI):** Uyku sırasında meydana gelen apne ve hipopnelerin toplam sayısının uykuda geçen süreye bölünmesiyle bulunan sayıdır. Bu sayıya RERA'lar da eklenirse ortaya çıkan indeksin adı RDI (Respiratory Disturbance Index - Anormal Solunum Olayı İndeksi) olur. (24)

Obstruktif uyku apne sendromu tanısı aşağıdaki gibidir.

Tanı için A+B+D veya C+D gereklidir.

A. En az 1'i:

i. Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içi uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk

ii. Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması

iii. Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi

B. PSG:

i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA)  $\geq 5$ /sa

ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi) veya

C. PSG:

i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA)  $\geq 15$ /sa

ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi)

D. Başka bir açıklayıcı neden (uyku bozukluğu, sistemik veya nörolojik hastalık ilaç veya madde kullanımı) yok.

Hafif düzeyde OSAS: AHİ: 5 ile 15 arası, orta düzeyde OSAS: AHİ: 15 ile 30 arası, ağır düzeyde OSAS: AHİ:  $>30$  olarak tanımlanmıştır.(8)

### 2.3.1.6.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tipleri

Yakın zamana kadar OSAS tek bir klinik tablo gibi kabul görmüş, apne ve hipopnelerin pozisyonla, uyku evreleri ile ilişkisi gözardı edilmiş, dolayısıyla tedavi yaklaşımları da yetersiz kalmıştır. Son yıllarda farklı klinik özelliklerinin tanınması ve özellikle PAP tedavisindeki gelişmeler sayesinde, OSAS'ın farklı klinik tipleri tanımlanmış ve bu tablolara uygun tedavi yaklaşımları belirlenmiştir. (8)

#### 2.3.1.6.1.Klasik Tip OSAS

Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Bu tanımda apne ve/veya hipopnelerin yatış pozisyonu ve/veya uyku evreleri ile ilişkisi yer almamaktadır.

#### OSAS Tanı Kriterleri

- Kliniği (+) olgularda  $AHI > 5$  olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi
- Kliniği (-) olgularda  $AHI > 15$  olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi
- Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması (8)

### **2.3.1.6.2.Pozisyon Bağımlı OSAS (Pozisyonel OSAS – Pozisyon ilişkili OSAS)**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan (Total AHİ>5) bir olguda, nonsupin AHİ'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, supin-AHİ'nin nonsupinAHİ'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur.(8)

### **2.3.1.6.3.Pozisyon ve REM Bağımlı OSAS (Pozisyon ve REM ilişkili OSAS)**

Pozisyon ve REM bağımlı OSAS tablolarının bir arada bulunmasını ifade etmektedir. Bu durumda en yüksek AHİ değeri REM döneminde + supin pozisyonda (REM + Supin-AHİ) yatarken görülmektedir.(8)

### **2.3.1.6.4.Üst Solunum Yolu Rezistans (Direnc) Sendromu (Upper Airway Resistance Syndrome-UARS)**

Apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu, toraks içi başınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir uykuda solunum bozukluğu tablosudur.

GAUH (+), AHİ<5, RERA>10, ODİ<5 belirtilen dört kriterin bir arada bulunması ile tanı konur. PAP titrasyonu gecesinde yüksek basınçların saptanması ile hem tanı desteklenir, hem de tedavi basıncı titre edilmiş olur.(8)

### **2.3.1.6.5.Kompleks Uyku Apne Sendromu (COMP-OSA)**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı nedeniyle PAP tedavisi uygulanan bazı olgularda, PAP tedavisi sonrası daha önceden olmayan santral apnelerin veya Cheyne- Stokes (periyodik) solunum paterninin meydana gelmesi ya da var olan santral apnelerin artması ile karakterize bir klinik tablodur.(8)

### **2.3.1.6.6.Gizli OSAS (Occult OSAS)**

Klinik olarak OSAS düşünülen, ancak PSG negatif bulunan bir olguda yakınmalarının devam etmesi nedeniyle 6 ay içinde uygulanan bir başka PSG'nin pozitif bulunması durumudur. OSAS tanı kriterleri bu tablo için de geçerlidir.(8)

### **2.3.1.6.7.Overlap Sendromu**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir. Ancak en sık birliktelik KOAH ile görülmektedir.(8)

### **2.3.1.6.8.REM ilişkili OSAS**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan (Total AHİ>5) bir olguda, NonREM AHİ'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, REM-AHİ'nin NonREM AHİ'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur.(8)

REM ilişkili OSAS, tüm OSAS olgularının %10-36'sını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda hafif - orta ağırlıktaki olgularda, kadın cinsiyette ve daha genç yaşlarda prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir.(25)

REM döneminde faringeal kas aktivitesi daha fazla azalmakta, üst solunum yolu (ÜSY) kollapsı artmaktadır. Ayrıca REM evresinde hipoksi ve hiperkapniye meduller duyarlılık azalır. Bu nedenle REM döneminde obstrüktif solunumsal olayların sıklığı ve süresi daha fazla, oksijen desatürasyonu daha derin görülmektedir.

REM ile ilişkili OSAS olgularında yaşın ilerlemesi ve kilonun artışı ile başlangıçta sadece REM'de görülen solunum olayları non-REM döneminde de görülür, böylelikle kişi hem REM hem de non-REM döneminde solunumsal olayların görüldüğü, (ağır dereceli) bir OSAS a dönüşecektir.(26)

### **2.3.1.7.OSAS Tedavisi**

Tedavi, hastalığın derecesine bağlı olarak değişmektedir.

#### **2.3.1.7.1.Genel Önlemler**

Obezite; hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için olduğu kadar OSAS içinde majör bir faktördür. Obezitenin etkisi genellikle üst solunum yolu üzerine mekanik olarak

gelişmektedir. Kilo verme OSAS üzerine ek düzeltici etkiye sahiptir. (27) Ayrıca Sigara ve alkol kullanılmaması ve sedatif ilaçlardan kaçınılması gerekmektedir.(28)

#### **2.3.1.7.2. Medikal Tedavi**

OSAS için kanıtlanmış, belli bir medikal tedavi olmasa da, bu tedavi açısından çalışma yapılan ilaç adayları arasında sedatif olmayan trisiklik antidepressan protriptilin, serotonin öncüsü L-triptofan, kolinesteraz inhibitörü fizostigmin, teofilin, aminofilin ve asetazolamid sayılabilir.(29)

#### **2.3.1.7.3. Cerrahi Tedavi**

Trakeostomi dışındaki hiçbir cerrahi müdahalenin pozitif basınçlı havayolu tedavisine bir üstünlüğü saptanmamıştır. Nazal cerrahi, orafarinks ve hipofarinks cerrahisi ve maksillomandibuler ilerletme ameliyatlari olgulara göre uygulanan cerrahi yöntemlerdir.(30)

Üst solunum yolunda düzeltme amaçlı yapılan cerrahi, bu olayların tamamen ortadan kaldırılmasının mümkün olmadığı durumlarda obstrüktif olayların sayı ve şiddetini azaltmaktadır.

#### **2.3.1.7.4. Ağız içi Araçlar**

Oral apereyler hafif düzeyde uykuda solunum bozukluğu olan ya da CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir.(20) Günümüzde OSAS tedavisinde en etkili olan ağız içi aygıtlar mandibula ilerletici aygıtlardır.

#### **2.3.1.7.5. CPAP (Continous Positive Airway Pressure)**

CPAP cihazları inspiyumda ve ekspiyumda havayolunda sürekli sabit bir basınç oluşturur. CPAP cihazı oda havasını sıkıştırarak pompalayan bir çeşit kompresördür. Yüksek devirli bir jeneratör, düşük dirençli bir hortum ve uygun bir maske ile üst solunum yoluna pozitif basınç uygulanmasını sağlar. Günümüzde CPAP cihazları genellikle 2-30 cm H<sub>2</sub>O basınç sağlamak için 20-60 L/dak akım oluşturacak şekilde ayarlanmıştır. CPAP, tüm bir solunum siklusu boyunca basıncı sabit tutmak için, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde

akımı azaltır, inspirasyonda ise basınç düştüğü ölçüde akımı artırır böylece üst solunum yolunda sürekli sabit basınç sağlar.(31)

### 2.3.1.8.OSAS Sonuçları

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) tedavisinin yapılmaması ya da aksatılması nedeniyle çeşitli sistemik komplikasyonlar oluşabilir. Bunlar;

- a. **Kardiyovasküler Komplikasyonlar** ; Hipertansiyon , Kardiyak aritmiler ,Sol kalp yetmezliği, Koroner arter hastalığı, Sağ kalp yetmezliği/pulmoner hipertansiyon, Serebrovasküler hastalık
- b. **Pulmoner Komplikasyonlar** ; KOAH eşlik eden hastalarda prognozu kötüleştirme, Astımlı olgularda astım atağı tetikleme
- c. **Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar** ; Obezite, İnsülin Direnci, Diyabetes Mellitus, Metabolik Sendrom, Libido Azalması ve Empotans
- d. **Nöro-Psikiyatrik Komplikasyonlar** ; Depresyon (%30), Anksiyete ve ajitasyon, Bilişsel bozukluk, Karar verme yeteneğinde azalma, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması, Kişilik değişiklikleri, Diğer psikolojik bozukluklar (somatizasyon,obsesyon kompulsiyon, düşmanlık, noktürnal panik ataklar, psikotik epizodlar) (32)
- e. **Nefrolojik Komplikasyonlar** ; Nokturi, Proteinüri, Noktürnal enürezis
- f. **Gastrointestinal Komplikasyonlar** ; Gaströzefageal reflü, Hiperlipidemi, Hepatik steatoz
- g. **Hematolojik Komplikasyonlar** ; Sekonder polistemi, anormal fibrinolizis
- h. **Ani ölüm**
- i. **Sosyo-Ekonomik Sonuçları** ; Trafik ve iş kazaları, Ekonomik kayıplar, İş kaybı, Evlilik sorunları, Yaşam kalitesinde azalma
- j. **Diğer;** İşitme kaybı, Glokom

### 2.3.1.9.OSAS ve Metabolik Sendrom

Apne hipopne ve arousallarla birlikte sempatik sistem aktivasyonu , hipoksi gelişimi ve reoksijenasyonla ( iskemi/reperfüzyon atakları ) serbest oksijen radikalleri oluşması sonucu oksidatif stres gelişimi OSAS ın en ağır sonuçları olan kardiyovaskuler ve metabolik olayların temel nedenini oluşturur. (33). OSAS ın en önemli komplikasyonlarından biri metabolik sendromdur. 1990 lı yılların sonlarına doğru OSAS ve metabolik sendromun birlikte olduğu tabloya Sendrom Z adı verilmiştir. (34)

**Tablo 1:** Metabolik Sendrom klinik tanımlaması

<b>İnsülin Rezistansı ve aşağıdakilerden en az 1 tanesinin varlığı</b>
Tip 2 Diyabetes Mellitus
Artmış açlık kan glukozu
Glukoz intoleransı
<b>İnsülin Rezistansı ve aşağıdakilerden en az 2 tanesinin varlığı</b>
Antihipertansif ilaç kullanımı veya kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg
Plazma trigliserid seviyesi $\geq 150$ mg/dl
HDL kolesterolün erkeklerde $<35$ mg/dl, kadınlarda $<39$ mg/dl
BKİ $> 30$ kg/m <sup>2</sup> ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde $>0.9$ , kadınlarda $>0.85$
Üriner albumin atım hızının $>20\mu$ g/dakika veya albümin/kreatinin oranının $\geq 30$ mg/g

*Dünya Sağlık Örgütü kriterlerinde ise "insülin rezistansı" tanımının temelinde yer almaktadır ve özel glukoz testlerinin yapılması gerekir*

#### 2.3.1.9.1.OSAS ve İnsülin Direnci/Diyabet İlişkisi

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır.(35)

Diyabet uyku bozukluğuna, uyku bozuklukları da diyabete yol açabilmekte ve diyabetin kontrolünü zorlaştırabilmektedir.

İnsülin direnci, diabetes mellitus gelişiminden bir önceki basamak olup visseral obezite ile yakın ilişkisi vardır. Abdomendeki yağ dokusu daha büyük, insüline dirençli ve metabolik

olarak aktif yağ hücreleri içermektedir ve burada adrenerjik reseptör yoğunluğu da daha fazladır. OSAS'ta adrenerjik uyarı ile abdominal yağ dokusunda insüline bağımlı antilipolizde azalma ile katekolaminlere bağlı lipolizde artış, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur. TNF-a, komplemanlar, IL-1 ve IL-6 adipositler tarafından salgılanıp inflamatuvar yanıtı düzenleyen faktörlerdir. Bu değişiklikler hem metabolik, hem de kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olur. (36)

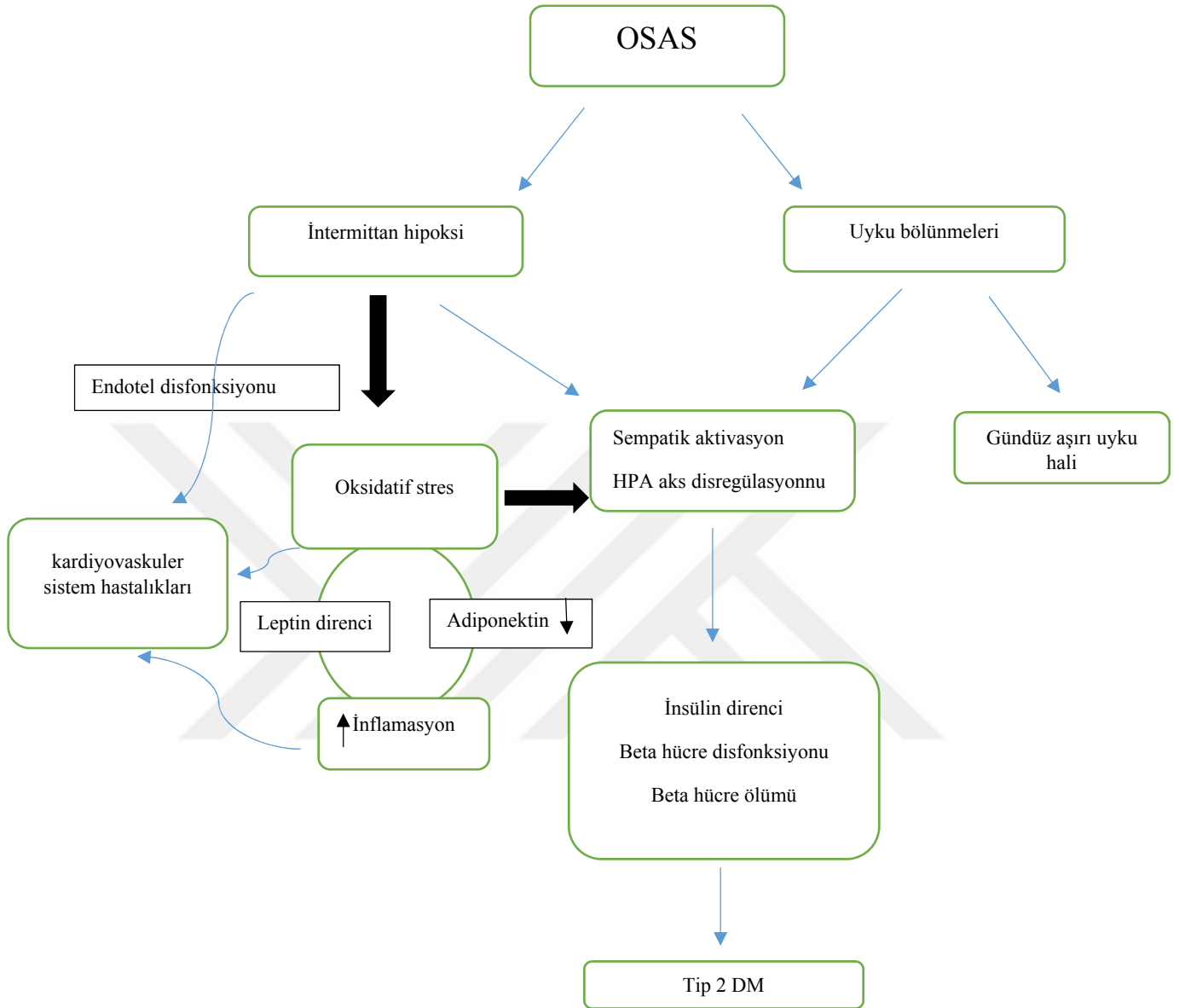
OSASlı hastalarda apne ve hipopneler sonucu gelişen hipoksi, serebral kan akımındaki değişikliklere bağlı stres mekanizmalarının uyarılması ile nörohümorale ve otonomik aktivasyona neden olarak glukoz regülasyonunda bozukluklara ve TNF-a, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. (37,38) Ayrıca OSAS'ta intermittan hipoksi sonucu yüksek oranda reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilir.

Yapılan çalışmalarda OSAS'ın obeziteden bağımsız olarak insülin direnci gelişimine predispozan bir faktör olduğu düşünülmektedir. (39). Babu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3 aylık CPAP tedavisi sonucunda diabetes mellituslu hastalarda tokluk kan şekeri ve serum HbA<sub>1c</sub> düzeyinde belirgin düşmeler saptanmıştır. (40) Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çift kör placebo kontrollü çalışmada ise 3 aylık CPAP tedavisi HbA<sub>1c</sub> düzeylerinde düzelmeye sağlanmış ve metabolik sendrom oranlarında belirgin azalma elde edilmiştir. (41)

Obez bireylerde visseral yağ dokusunun metabolik olarak aktif olması sonucunda salınan proinflamatuvar sitokinlerle insülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinizm ve büyüme hormonu benzeri etkisi, üst solunum yolunda darlığa ve hava kollapsına neden olmaktadır. (42) Böylece metabolik sendrom hastalığı OSAS gelişimi için bir risk faktörü haline gelmektedir. Vücut ağırlığında %10 luk bir azalma ile metabolik sendrom kriterlerinde düzelmeye izlenirken, vücut ağırlığının %10'dan fazla kilo alımının OSAS gelişme riskini 6 kat arttırması (43) veya VKİ'de her 6kg/m<sup>2</sup> lik artışın OSAS geliştirme riskini 4 kat arttırması da bu iki hastalığın ilişkili olduğunu desteklemektedir. (44)

Shechter ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir randomize kontrollü çalışmada şişman ve obez olan OSAS ve Tip 2 DM'li 264 hasta, yaşam tarzı değişikliği ile glisemik kontrol arasındaki ilişki açısından değerlendirilmiş. Hastalar yaşam tarzı değişikliği yapılanlar, diabet eğitim ve desteği verilenler ve kontrol grubu olarak ayrılmış. Hastalardaki bazal AHI, antropometrik özellikler, HbA<sub>1c</sub> değeri REM ilişkili OSAS'ta NREM'e göre daha yüksek saptanmış. Diabet eğitim ve desteğine kıyasla, yaşam tarzı değişikliği hastaların AHI değerlerinde daha fazla düşüş sağlamış. HbA<sub>1c</sub> düzeyleri hastaların kaybettiği kiloya bağlı





**Şekil 2:** OSAS ve Tıp 2 DM arasındaki ilişki

### 3.MATERYAL METHOD

Bu çalışmada, Ocak 2018 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi ve Isparta Şehir Hastanesi Uyku Merkezine başvuran ve tek gece polisomnografi tetkiki yapılan hasta verileri prospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya Dahil edilme kriterleri:

- 1.AHI >30 olan ağır OSAS tanılı hastalar
- 2.REM ilişkili OSAS tanılı hastalar
- 3.Diyabet polklinikinde Tip II DM tanısı almış ve STOP BANG SKORU 2 ve üzeri olan OSA semptomları bulunan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1.Hafif ve orta OSAS tanısı almış olgular
- 2.Pozisyonel OSAS tanısı almış olgular
- 3.Pozisyonel OSAS ve REM ilişkili OSAS'ın birlikte görüldüğü olgular.

Tüm hastaların demografik özellikleri (yaş,cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi, boyun çevresi,) ile ek hastalıkları kaydedildi. Tüm hastaların polisomnografik kayıtlarına ait raporlar incelenerek; Toplam uyku süresi, uyku latansı, REM latansı, uyku evreleri (Evre1, Evre 2, Evre 3, REM), Oksijen desatürasyon indeksi (ODI), Apne-hipopne indeksi(AHI) gibi polisomnografi bulguları kaydedildi.

Çalışma için SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.01.2018 tarihinde 6 sayılı karar alınmıştır.

#### 3.1.STOP BANG testi

STOP-BANG testi, toplam sekiz sorudan oluşan ve tümü evet-hayır şeklinde yanıtlanan obstruktif uyku apne sendromu tanısı için polisomnografiye (PSG) hasta

yönlendirme amaçlı kullanılan bir testtir. STOP testinde kullanılan dört soru bu testteki ilk dört sorudur. STOP formunda yer alan dört sorudan en az ikisine “evet” yanıtı verilmesi durumunda obstruktif uyku apne sendromu (OSAS) için yüksek risk, daha az soruya “evet” yanıtı verilmesi durumunda, düşük risk olarak kabul edilir.

STOP-BANG formundaki sekiz sorudan en az üç tanesi “evet” şeklinde yanıtlandıysa hasta OSAS açısından yüksek riskli (test pozitif), iki ve daha az “evet” yanıtında ise OSAS açısından düşük riskli (test negatif) olarak kabul edilir.

Diyabet tanısı ile takip edilen hastalara STOP BANG testi uygulanarak OSAS açısından riskli olup olmadıkları değerlendirilecek ve riskli olanlara PSG testi yapılacaktır.

**Tablo 2:** Obstruktif uyku apne tarama testi STOP-BANG anketi

STOP-BANG ANKETİ		
	Evet	Hayır
<b>S-Snore</b> (yüksek sesle horlama var mı? )		
<b>T-Tired</b> (gündüzleri yorgun ve uykulu musunuz? )		
<b>O-Observed</b> (uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen <u>oldumu?</u> )		
<b>P- Pressure</b> (HT nedeni ile ilaç kullandınız mı? )		
<b>B- BKİ</b> (Beden Kitle İndeksi >35)		
<b>A-Age</b> ( Yaş>50 )		
<b>N-Neck</b> ( Boyun çevresi >40 )		
<b>G-Gender</b> ( Erkek cinsiyet )		

STOP-BANG Anketi Toplam Skoru :..... (8 sorudan 3'ünün yanıtı evet ise yüksek riskli)



**Şekil 3:** STOP BANG anketi riski skorlaması

Orta risk bulunan hastalarda STOP 2 den büyük ve

- a. Erkek
- b. BMI > 35
- c. Boyun Çevresi > 40 cm

Kriterlerinden birisi daha eşlike ediyorsa , yüksek risk kabul edilir.

### 3.2. Polisomnografi (PSG):

Polisomnografi (PSG) kayıtları, uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrotların kullanıldığı 44 kanallı E-serisi (Compumedics, Abbotsford, VIC, Australia) cihazı ile yapıldı. Manuel ve otomatik evrelemede R&K'nin kurallarına göre, örneklem hızı 256  $\mu$ V/sa olan C3-A2 ve C4-A1 derivasyonları ile C3-A2, C4-A1, LOC, ROC ve elektrokardiyografi için 0.3-30 Hz, elektromiyografi için 10-100 Hz, nazal kanül, göğüs ve abdomen için 0.05-3 Hz, sağ ve sol bacaklar için 1-20 Hz filtreleme değerleri kullanıldı. En az 1000 PSG evreleme deneyimi olan birbirileri arasındaki uyumu 50 referans veride %80-95 olan iki evreleyicinin uyku evrelemeleri ile otomatik evreleme sonuçları karşılaştırıldı.

Apne-hipopne indeksi (AHI), uyku etkinliği, uykuya dalma süresi, toplam uyku süreleri, %3'e eşit veya büyük saat başına oluşan desatürasyon olayları (ODI) araştırıldı. Uykuda solunum bozuklukları, "American Academy of Sleep Medicine Task Force

(AASM)'' kriterleri kullanılarak; AHİ < 5 olay/saat normal, AHİ 5-15 olay/saat arasında hafif, AHİ 15-30 olay/saat arasında orta, AHİ  $\geq$  30 olay/saat ağır olarak sınıflandırıldı.

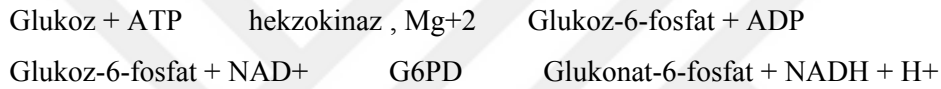
### 3.3.Glukoz ve HbA<sub>1c</sub> ölçümler,

Beckman Coulter AU5800 cihazında,

Glukoz, enzimatik UV testi (heksokinaz yöntemi) ile çalışıldı.

Glukoz, heksokinaz tarafından glukoz-6-fosfat ve ADP açığa çıkaracak şekilde fosforilize edilir. Glukoz-6-fosfat, G6PD tarafından oksidize edilir ve eş zamanlı olarak NADH ortaya çıkar. Glukoz konsantrasyonu, NADH absorbansının 340nm'deki artışı ile orantılıdır.

Reaksiyon prensibi



HbA<sub>1c</sub>, immuno-inhibisyon yöntemi ile çalışılmaktadır.

Lateks aglütinasyon inhibisyonu prensibi, aglütinasyona bağlı 700nm'de süspansiyon absorbansındaki artışın ölçülmesi ile numunedeki HbA<sub>1c</sub> konsantrasyonu tespitine dayanır.

**Tablo 3:** Diyabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG*	İzole IGT	IFG+IGT	DM riski yüksek
APG (≥8saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz ile)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥200 mg/dL +Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA <sub>1c</sub> **	≥ %6.5 (≥48mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

**Tablo 3 devamı:** Diyabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

\* 2006 yılı DSÖ/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/Dl ve IFG: 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

\*\* A<sub>1c</sub> standardize yöntemlerle ölçülmelidir.

DM: Diebetes Mellitus , APG: Açlık Plazma Glukozu, 2st. PG: 2.saat Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, HbA<sub>1c</sub>: Glikolize edilmiş Hemoglobin, IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impared Fasting Glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired glucose tolerance), DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diabet Federasyonu

### 3.4.İstatistiksel analizler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi. Tüm değişkenlere ilişkin tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde oranı, sayısal değişkenler ortalama $\pm$ SH kullanılarak tablolar halinde sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile analiz edildi. İki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Whitney U, çoklu karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Ki-Kare analizi, sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Spearman's Rho korelasyon analizi tercih edildi. Tanı grupları üzerindeki etkili olan faktörlerin belirlenmesi için ileriye dönük aşamalı Multivaryant Lojistik Regresyon yöntemi kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya uyku laboratuvarında tek gece PSG yapılarak tanı konulan 44 hasta (22E/22K) alındı. Hastalar; 26 ağır OSAS'lı (%59.1) 10 REM ilişkili OSAS (%22,7) ve diyabet polikliniğine başvuran 287 hastadan STOP-Bang testi sonucu 2 den büyük olan 12 hastanın 8'ine tek gece PSG yapılarak OSAS tanısı (%18.2) konuldu. DM tanısı olan 8 hastanın PSG sonucuna göre 1 hastada hafif OSAS, 2 hastada orta OSAS, 2 hastada ağır OSAS ve 3 hastada REM ilişkili OSAS tanısı konuldu.

Hastaların demografik bulguları ile laboratuvar ve polisomnografi tetkiki sonuçları tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve polisomnografi tetkiki sonuçları.

Parametreler	Ağır OSAS (n=26)	REM ilişkili OSAS (n=10)	DM hastalar (n=8)	p
	Ortalama±Standart hata [SE]			
Cinsiyet (E/K)	14/12	5/5	3/5	0.727
Yaş (yıl)	54.04±1.91	50.80±2.73	55.75±2.84	0.414
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	35.38±1.23	34.64±2.03	39.85±3.94	0.412
Glukoz I	123.25±10.65	105.90±6.84	-	0.349
Glukoz II	143.38±12.52	134.30±15.80	-	0.791
HbA <sub>1c</sub>	6.62±0.28	6.29±0.60	-	0.108
Toplam uyku süresi (dk)	322.15±17.78	321.65±25.40	331.81±25.42	0.943
Uyku etkinliği (%)	92.07±1.70	86.40±3.14	91.79±2.87	0.241
Uykuya başlama süresi (dk)	12.48±4.86	17.25±5.32	9.5±3.11	0.390
REM giriş süresi (dk)	111.77±19.02	102.65±18.60	112.25±26.01	0.887
Evre I (%)	15.80±2.50	5.77±1.37	18.73±2.60	<b>0.040*</b>
Evre II (%)	57.70±2.53	47.20±4.17	52.94±7.22	0.161
Evre III (%)	18.74±3.00	33.10±4.40	23.34±7.95	<b>0.024*</b>
REM (%)	7.78±1.30	13.94±2.57	5.38±1.56	<b>0.026*</b>
Desatüre oksijen süresi (dk)	160.15±21.63	54.40±20.29	151.00±26.60	<b>0.013*</b>
ODİ (o/saat)	48.83±3.40	13.98±4.66	26.21±6.80	<b>0.000*</b>
AHI (o/sa)	52.87±3.64	15.57±5.18	27.71±6.79	<b>0.000*</b>
REM AHI (o/sa)	40.23±5.50	41.60±9.28	27.81±7.64	0.520
NREM AHI (o/sa)	51.48±3.44	11.90±5.00	26.75±6.94	<b>0.000*</b>
REM/NREM AHI	0.87±0.12	6.10±1.71	1.68±0.46	<b>0.000*</b>
Arousal	19.17±2.63 (n=15)	17.70±3.11 (n=4)	-	1.000
Apne-hipopne süresi	119.48±10.21	31.59±4.61	55.60±7.23	<b>0.000*</b>

VKİ: vücut kitle indeksi. ODİ: oksijen desatürasyon indeksi. AHİ: apne-hipopne indeksi.

\*Kruskal Wallis testi  $p < 0.05$ . Non-parametrik test olan Kruskal Wallis Testi kullanılarak gruplar karşılaştırıldığında Evre I, Evre III, REM evresi, desatüre oksijen süresi, AHİ, ODİ, NREM AHİ, REMAHİ/NREMAHİ oranı ve apne-hipopne süresi parametrelerin istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı.

**Tablo 5.** DM tanılı hastaların sınıflandırılması

Parametreler	DM tanılı hastalar			
	Hafif OSAS (n=1)	Orta OSAS (n=2)	Ağır OSAS (n=2)	REM ilişkili OSAS (n=3)
	Ortalama±Standart hata [SE]			
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Erkek	2 Kadın/1Erkek
Yaş (yıl)	53	61.00±5.00	45.50±3.50	60.00±2.89
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23.80	46.80±0.40	38.50±5.60	41.47 ±8.60
Glukoz I	-	-	-	-
Glukoz II	-	-	-	-
HbA <sub>1c</sub>	-	-	-	-
Toplam uyku süresi (dk)	408	370.50±4.00	227.00±18.00	350.50±24.80
Uyku etkinliği (%)	98.30	92.15±2.15	95.75±2.25	86.73±7.00
Uykuya başlama süresi (dk)	4.50	7.25±1.25	9.50±0.80	16.17±7.22
REM giriş süresi (dk)	124.50	177.50±14.00	-	139.50±15.22
Evre I (%)	10	18.20±0.60	24.65±6.45	18.03±4.89
Evre II (%)	51	41.60±14.90	44.55±25.80	66.73±5.48
Evre III (%)	27.3	32.65±14.25	32.15±31.00	9.93±7.50
REM (%)	12	7.50±1.50	-	5.33±1.90
Desatüre oksijen süresi (dk)	204	61.00±25.00	169.50±71.50	181±30.93
ODİ (o/saat)	11.41	19.24±0.15	53.13±16.47	17.85±3.30
AHİ (o/sa)	12.40	20.45±0.15	56.55±11.45	18.43±3.04
REM AHİ (o/sa)	17.70	30.30±0.30	-	48.07±7.92
NREM AHİ (o/sa)	11.70	19.70	56.55±11.45	16.60±2.27
REM/NREM AHİ	1.51	1.54±0.02	-	2.95±0.50
Arousal	-	-	-	-
Apne-hipopne süresi	29.90	64.00±10.30	74.80±12.80	45.77±9.66

VKİ: vücut kitle indeksi. ODİ: oksijen desatürasyon indeksi. AHİ: apne-hipopne indeksi.

**Tablo 6:** Cinsiyete göre demografik özellikleri, laboratuvar ve polisomnografi tetkiki sonuçları.

Parametreler	Erkek (n=22)	Kadın (n=22)	p
	Ortalama±Standart hata [SE]		
Yaş (yıl)	50.95±2.12	56.27±1.63	0.065
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	34.42±1.02	37.63±2.00	0.291
Glukoz I	121.16±14.00	115.18±6.90 (n=17)	0.510
Glukoz II	133.11±12.08	149.53±16.33 (n=17)	0.379
HbA <sub>1c</sub>	6.43±0.34	6.64±0.40	0.684
Toplam uyku süresi (dk)	304.96±20.00	342.64±14.73	0.285
Uyku etkinliği (%)	91.34±1.76	90.12±2.10	0.557
Uykuya başlama süresi (dk)	10.59±2.61	15.46±5.80	0.452
REM giriş süresi (dk)	84.84±16.38	134.73±18.23	0.082
Evre I (%)	14.50±2.44	13.60±2.40	0.760
Evre II (%)	55.81±3.60	53.08±2.74	0.418
Evre III (%)	21.83±3.60	23.85±3.82	0.814
REM (%)	8.00±1.90	9.50±1.08	0.244
Desatüre oksijen süresi (dk)	112.49±17.94	156.41±25.23	0.265
ODİ (o/saat)	39.72±5.00	33.90±4.70	0.425
AHI (o/sa)	44.66±5.07	34.97±5.15	0.265
REM AHI (o/sa)	29.11±6.80	47.48±3.80	<b>0.006**</b>
NREM AHI (o/sa)	44.04±5.30	31.93±4.80	0.116
REM/NREM AHI	1.55±0.50	2.90±0.90	<b>0.027**</b>
Arousal	17.73±2.04 (n=7)	19.52±2.91 (n=12)	1.000
Apne-hipopne süresi	88.93±12.80	86.85±11.71	0.907

VKİ:vücut kitle indeksi. ODİ:oksijen desatürasyon indeksi. AHI: apne-hipopne indeksi.  
\*\* Mann- Whitney U testi, p<0.005

**Tablo 7:** Cinsiyete göre grupların demografik özellikleri, laboratuvar ve polisomnografi tetkiki sonuçları

Parametreler	Erkek (Ortalama±Standart hata [SE])						Kadın (Ortalama±Standart hata [SE])						p*
	Ağır OSAS (n=14)	REM ilişkili OSAS (n=5)	DM tanıli hastalar				Ağır OSAS (n=12)	REM ilişkili OSAS (n=5)	DM tanıli hastalar				
			Hafif OSAS	Orta OSAS	Ağır OSAS (n=2)	REM ilişkili OSAS (n=1)			Hafif OSAS (n=1)	Orta OSAS (n=2)	Ağır OSAS	REM ilişkili OSAS (n=2)	
Yaş (yıl)	51.93±2.93	49.60±4.42	-	-	45.50±3.50	55	56.10±2.26	52.00±3.65	53	61.00±5.00	-	62.50±2.50	0.322
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	34.60±1.25	32.60±2.20	-	-	38.50±3.60	32.90	36.30±2.26	36.68±3.52	23.80	46.80±0.40	-	45.75±12.90	0.595
Glukoz I	127.29±18.74	104.00±6.92	-	-	-	-	118.54±8.38	107.80±12.67	-	-	-	-	0.347
Glukoz II	138.36±16.01	118.40±9.44	-	-	-	-	149.25±20.30	150.20±30.07	-	-	-	-	0.631
HbA1c	6.70±0.45	5.66±0.13	-	-	-	-	6.52±0.33	6.93±1.11	-	-	-	-	0.899
Toplam uyku süresi (dk)	312.86±29.10	314.60±28.73	-	-	227.00±18.00	302	333.00±19.30	328.70±45.23	408	370.50±4.00	-	374.75±8.75	0.899
Uyku etkinliği (%)	95.03±1.04	82.96±3.88	-	-	95.75±2.25	72.80	88.62±3.28	89.84±4.84	98.30	92.15±2.15	-	93.70±	0.131
Uykuya başlama süresi (dk)	7.11±2.70	18.90±6.47	-	-	4.25±0.75	30.50	18.75±10.00	15.60±9.20	4.50	7.25±1.25	-	9.00±1.5	0.193
REM giriş süresi (dk)	89.82±22.74	91.80±27.13	-	-	-	150	137.38±31.45	113.50±27.60	124.50	177.50±14.00	-	134.25±24.75	0.347
Evre I (%)	14.83±3.26	7.20±2.40	-	-	24.65±6.45	26.20	16.93±3.84	4.34±1.28	10	18.20±0.60	-	14.00±4.65	0.781
Evre II (%)	59.50±3.84	47.62±7.06	-	-	44.55±25.75	67.70	55.60±3.25	46.78±5.31	51	41.60±14.90	-	66.25±9.45	0.462
Evre III (%)	19.03±3.80	29.30±4.23	-	-	32.15±30.95	3.10	18.40±5.00	36.90±7.90	27.3	32.65±14.25	-	13.35±11.55	0.705
REM (%)	6.67±2.23	15.92±3.47	-	-	-	3.00	9.08±1.05	12.00±4.00	12	7.50±1.50	-	6.50±2.50	0.212
Desatüre oksijen süresi (dk)	120.27±23.71	65.20±29.58	-	-	165.50±71.50	126	206.67±34.10	43.60±30.32	204	61.00±25.00	-	208.50±24.50	0.07
ODİ (o/saat)	48.10±4.81	15.60±9.46	-	-	53.13±16.47	16.15	49.70±5.00	12.35±2.64	11.41	19.24±0.15	-	18.71±5.53	0.742
AHI (o/sa)	54.63±4.21	17.64±10.61	-	-	56.55	16.50	50.82±6.35	13.50±2.42	12.40	20.45±0.15	-	19.40±5.00	0.742
REM AHI (o/sa)	29.33±8.14	39.24±18.70	-	-	-	33.60	53.00±5.40	44.04±5.93	17.70	30.30±0.30	-	55.30±5.60	<b>0.04<sup>a</sup></b>
NREM AHI (o/sa)	54.80±4.42	14.50±10.12	-	-	56.55±11.45	16	47.60±5.40	9.26±2.35	11.70	19.70	-	16.90±3.90	0.347
REM/NREM AHI	0.60±0.20	4.73±1.06	-	-	-	2.10	1.20±0.12	7.48±3.34	1.51	1.54±0.02	-	3.38±0.45	<b>0.009<sup>b</sup></b>
Arousal	7.27±2.80	4.46±4.46	-	-	-	-	15.48±4.50	9.30±2.35	-	-	-	-	0.131
Apne-hipopne süresi	117.34±14.81	26.00±4.64	-	-	74.80±12.80	34.60	122.00±14.50	37.28±7.62	29.90	64.00±10.30	-	51.35±13.65	0.781

VKİ: vücut kitle indeksi. ODİ: oksijen desatürasyon indeksi. AHI: apne-hipopne indeksi. \* Ağır OSAS tanısı konulan hastaların cinsiyet özelliği açısından karşılaştırılması Mann-Whitney U testi, p<0.005 ve p<0.01

### Demografik özellikler

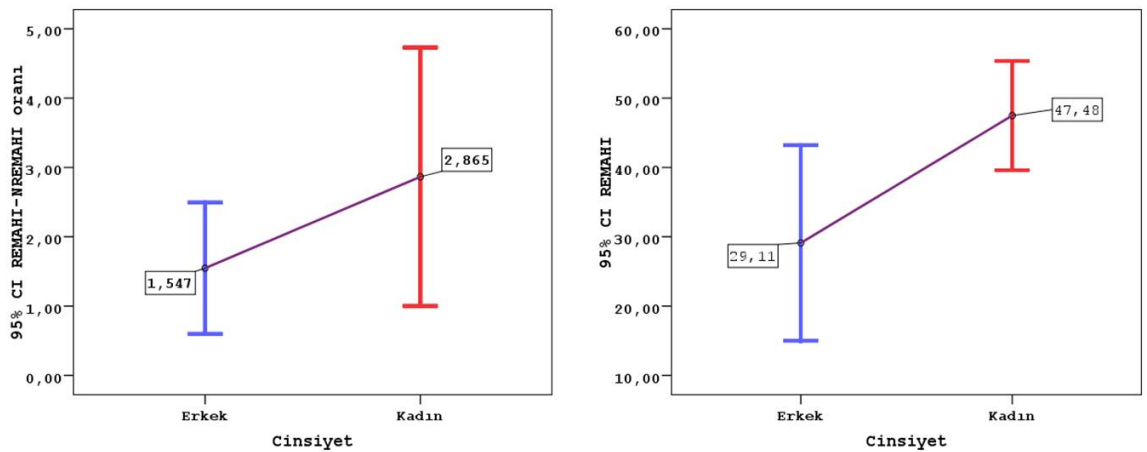
Gruplar arasında cinsiyet, yaş, VKİ özellikleri açısından fark yoktu.(Tablo 1).

Çalışmaya alınan kadın hastalar erkek cinsiyetine göre daha yaşlı idi. REM ilişkili OSAS tanısı alan hastalar ağır OSAS ve DM tanılı OSAS hastalarına göre daha genç hastalar idi. DM tanılı hastaların ise daha yaşlı oldukları saptandı. DM tanılı hastalarda ise REM ilişkili OSAS tanısı ve orta OSAS tanısı almış olan hastaların daha yaşlı olduğu saptandı (Tablo 3).

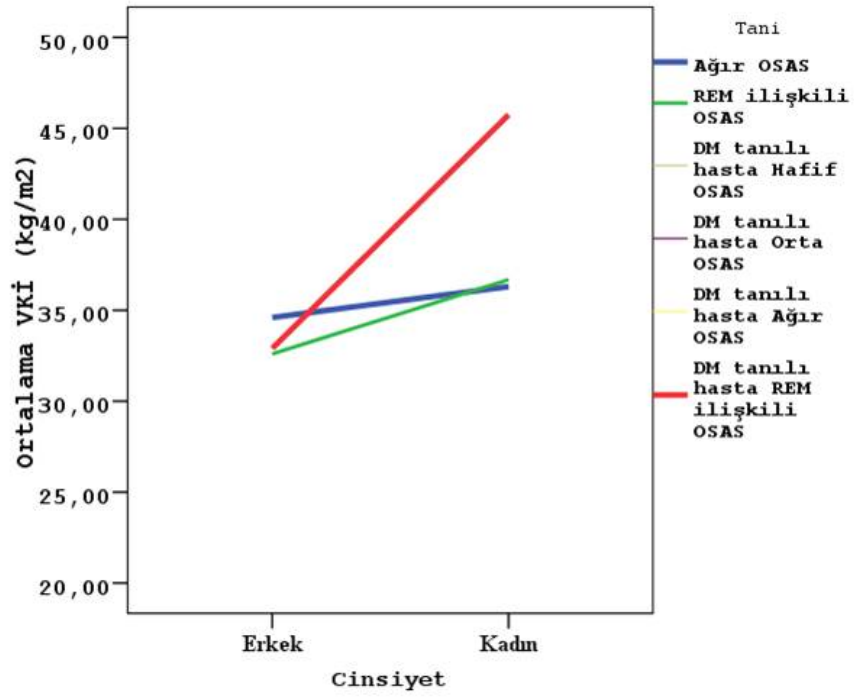
Cinsiyetler açısından ağır OSAS hastalarında REM AHİ ve REM/NREM AHİ parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu. REM AHİ ve REM/NREM AHİ oranları kadın cinsiyetinde yüksek bulundu (Şekil 1, Tablo 3 ve Tablo 4). Fakat REM ilişkili OSAS hastalarında ise incelenen özellikler açısından cinsiyetler arasında fark olmadığı gibi, REM ilişkili OSAS tanısı konulan DM tanılı hastalarda da cinsiyet açısından fark saptanmadı.

Vücut ağırlığı özelliği incelendiğinde; kadın hastaların erkek hastalara göre daha kilolu iken, özellikle REM ilişkili OSAS tanısı konulan kadın hastaların daha kilolu olduğu saptandı (Şekil 2). Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi.

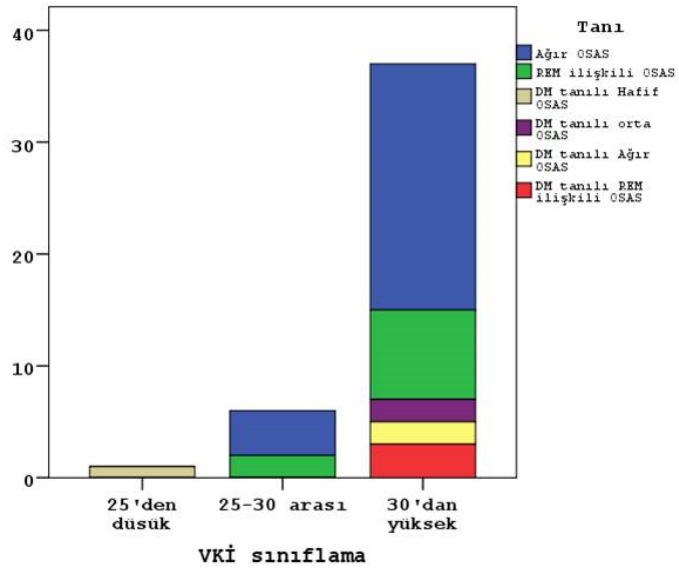
Vücut kitle indeksi,  $<25 \text{ kg/m}^2$ ,  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  ve  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  olarak 3 gruba bölüldüğünde; VKİ ile tanı arasındaki ilişkiyi gösteren Ki-kare testi sonucuna göre tanın VKİ'den bağımsız olmadığı değerlendirildi ( $X^2: 45.52, p=0.000$ ). REM ilişkili OSAS tanısı konulan 11 hastanın (11/13;%84.6) VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$  üzerinde bulundu. Ağır OSAS tanısı konulan 24 hastanın (24/28; %85.7) VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$  üzerinde olduğu görüldü (Şekil 3).



**Şekil 4:** REM AHİ –NREMAHİ oranı ve REM AHİ ile cinsiyet arasındaki ilişki.



Şekil 5: VKİ ile cinsiyet arasındaki ilişki



Şekil 6: Tanı ile VKİ arasındaki ilişki.

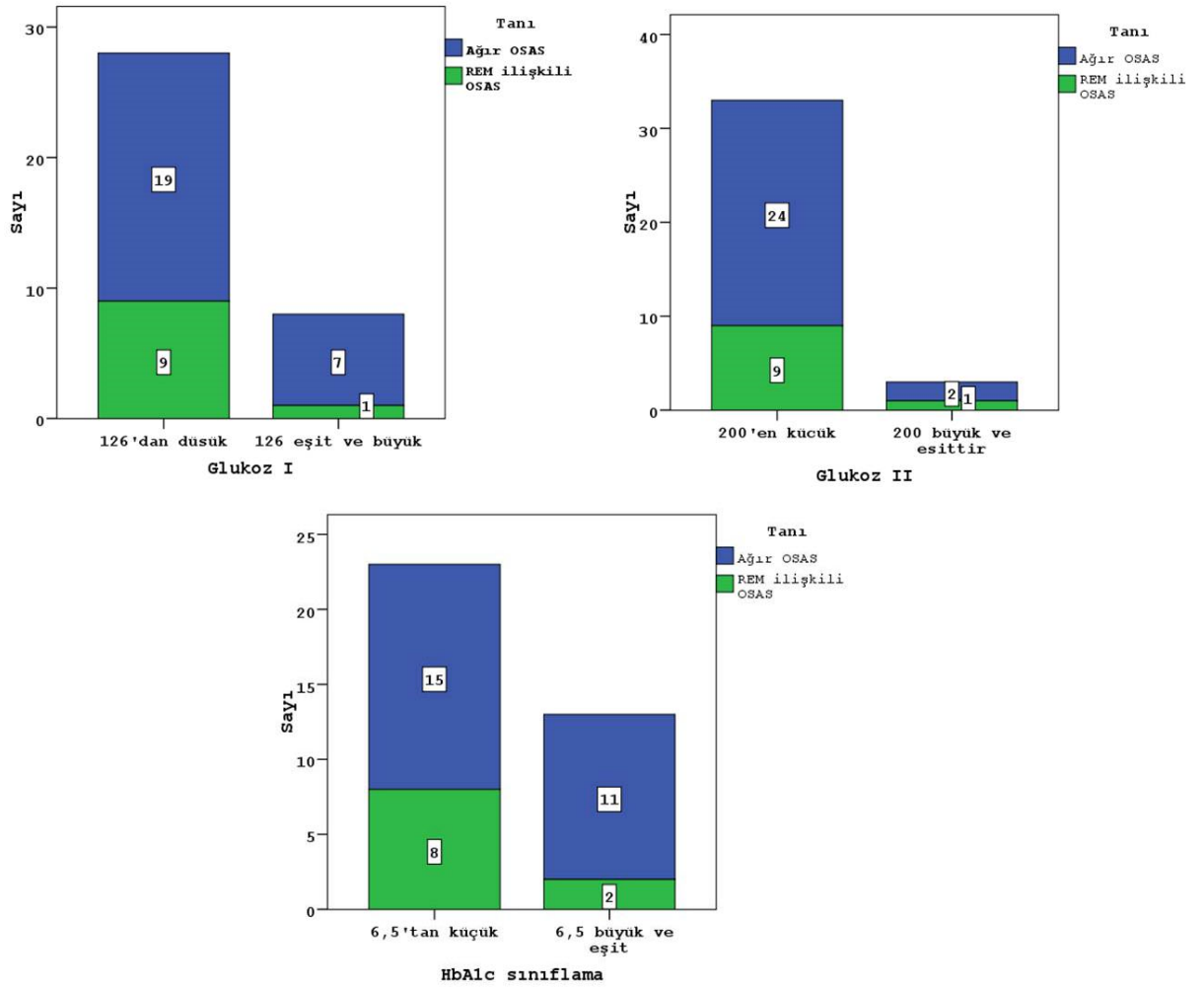
### **Laboratuvar verileri**

Glukoz I, Glukoz II, HbA<sub>1c</sub> verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo1). Ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS arasında da fark olmadığı gibi, cinsiyet özelliği dikkate alındığında da fark mevcut değildi.

Glukoz I değerleri 126 mg'ın altı ve üstü, Glukoz II değerleri 200 mg altı ve üstü olarak gruplandırıldığında; Ağır OSAS tanısı konulan 19 hasta ve REM ilişkili OSAS tanısı konulan 9 hastanın (%77.8) Glukoz I değerleri 126 mg altında, %91.7'sinde Glukoz II değerleri 200 mg altında ölçüldü. Glukoz değerinin sınıflandırılması ile tanı arasında ilişki olmadığı görüldü (Şekil 4) (p>0.05). Çalışmaya alınan 26 Ağır 10 REM ilişkili OSAS hastasından 6 tanesinde diyabet saptandı. Bunların 5 i Ağır , 1 tanesi REM ilişkiliydi.

HbA<sub>1c</sub> değeri 6.5'in altı ve üstü olarak gruplandırdığımızda; Ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS tanısı konulan hastaların %63.9'unda 6.5' in altında bulundu. Bu gruplandırmada REM ilişkili OSAS hastası konulan 2 hastada 6.5'in üstünde, 1 hastada 126 mg ve 1 hastada 200 mg'ın üzerinde olduğu saptandı. HbA<sub>1c</sub> değerinin sınıflandırılması ile tanı arasında ilişki olmadığı görüldü (Şekil 4)(p>0.05).

Cinsiyet özelliği açısından değerlendirdiğimizde; kadın hastaların %23.5inde 126 mg'ın üzerinde, %11.8'inde 200 mg'ın üzerinde, ve %41.2 'sinde 6.5'in üzerinde bulundu. Cinsiyet özelliği ile glukoz ve HbA<sub>1c</sub> sınıflandırılması arasında bir ilişki olmadığı saptandı (p>0.05).



**Şekil 7:** Ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS ile glukoz ve HbA<sub>1c</sub> arasındaki ilişki.

### Uyku mimarisi

Evre I yüzdesi REM ilişkili OSAS hastalarında ağır OSAS ve DM tanılı hastalarına göre daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (Tablo 1) (Mann-Whitney U testi  $p=0.01$ ),

Evre II yüzdesi REM ilişkili OSAS hastaları ile ağır OSAS hastaları karşılaştırıldığında REM ilişkili OSAS hastalarında daha düşük olduğu saptandı (Tablo 1) (Mann-Whitney U testi  $p=0.04$ ), fakat DM tanılı hastalarla arasında fark yoktu.

Evre III yüzdesi REM ilişkili OSAS hastaları ile ağır OSAS hastaları karşılaştırıldığında REM ilişkili OSAS hastalarında daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 1) (Mann-Whitney U testi  $p=0.004$ ), fakat DM tanılı hastalarla arasında fark yoktu.

REM ilişkili OSAS hastalarında Evre I ve Evre II oranları azalmış olmasına karşın normal dağılımlı uygundu. Fakat Evre III oranının ise hem ağır OSAS'lı hastalara ve normal dağılıma göre artmıştı. DM tanılı hastalarla karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın DM hastaların Evre I, Evre II ve Evre III oranları ağır OSAS hastaları dağılımı ile benzerlik göstermekte idi (Tablo 1) (Mann-Whitney U testi,  $p>0.05$ ).

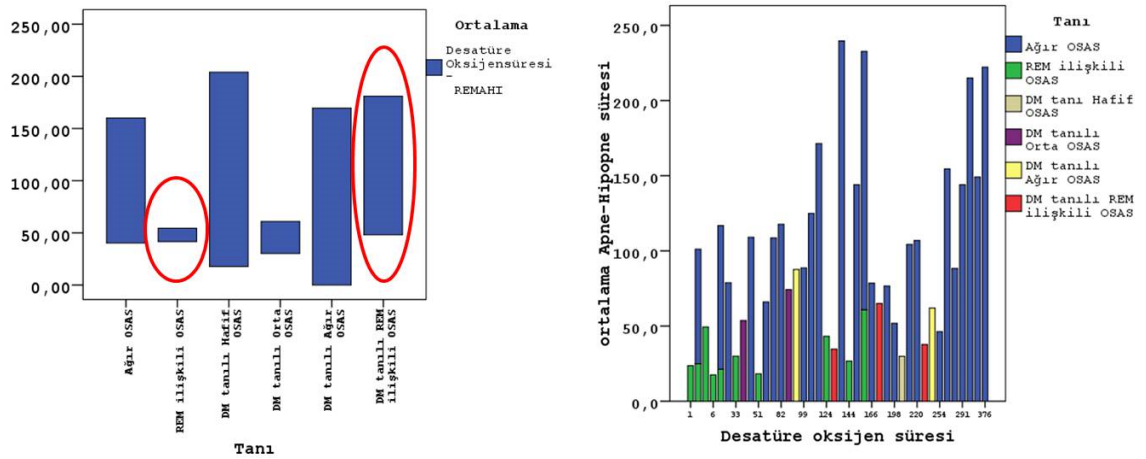
### **Polisomnografi parametreleri**

Toplam uyku süresi, uyku etkinliği, uykuya başlama süresi REM giriş süresi ve REM AHİ özellikleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Oksijenin %90'nın altında seyrettiği süreler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Kruskal Wallis Test  $p=0.013$ ). REM ilişkili OSAS hastalarında bu süre ağır OSAS hastaları ve DM hastalarına göre düşük bulundu (Şekil 5) (Mann-Whitney U testi, sırasıyla  $p=0.005$ ,  $p=0.012$ ). Ağır OSAS ve DM tanılı OSAS hastalarında ise fark yoktu (Mann-Whitney U testi,  $p>0.05$ ).

ODİ ve AHİ özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında fark mevcuttu (Kruskal Wallis Testi, sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ). REM ilişkili OSAS hastalarında ODİ ve AHİ değerleri düşük bulundu. DM tanılı hastalarda ise ODİ ve AHİ değerleri ağır OSAS hastalarına göre düşük fakat REM ilişkili OSAS hastalarına göre yüksek bulundu (Mann-Whitney U testi, sırasıyla  $p=0.002$  ve  $p=0.003$ ;  $p=0.021$  ve  $p=0.021$ ).

Apne- hipopne süresi özelliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Kruskal Wallis Test  $p=0.000$ ). REM ilişkili OSAS hastalarında süre ağır OSAS ve DM tanılı OSAS hastalarına göre düşük bulundu (Mann-Whitney testi, sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.009$ ). Ağır OSAS hastaları ile DM tanılı hastalar arasında istatistiksel olarak fark olup, DM tanılı hastalarda düşük bulundu (Mann-Whitney U testi,  $p=0.000$ ).



Şekil 8: Desatüre oksijen süresinin tanısal dağılımı ve apne-hipopne süresi ile ilişkisi.

### Regresyon analizi

REM AHİ özelliğini tahmin etmek için yapılan Stepwise regresyon analizinde desatüre oksijen süresi modele dahil olduğu bulundu (R square %15,  $p < 0.05$ ), (Tablo 5).

Tablo 8: Stepwise regresyon analizi sonucu.

Model	Standardize edilmemiş oran		Standardize edilmiş oran	t	p
	B	S.E.	Beta		
Sabit	27.811	6.83		4.07	0.000
Desatüre oksijen süresi	0.098	0.040	0.385	2.43	0.02

HbA<sub>1c</sub> özelliğini tahmin etmek için yapılan Stepwise regresyon analizinde Evre 3 yüzdesi modele dahil olduğu bulundu (R square %14,  $p < 0.05$ ), (Tablo 6).

Tablo 9: HbA<sub>1c</sub> özelliğini tahmin için yapılan Stepwise regresyon analizi sonucu.

Model	Standardize edilmemiş oran		Standardize edilmiş oran	t	p
	B	S.E.	Beta		
Sabit	5.730	0.42		13.74	0.000
Desatüre oksijen süresi	0.035	0.015	0.372	2.34	0.02

Tanı özelliğini tahmin etmek için yapılan Stepwise regresyon analizinde NREMAHİ ve REMAHI-NREM AHİ oranı modele dahil olduğu bulundu (R square %60  $p < 0.001$ ), (Tablo 7).

**Tablo 10:** Tanı özelliğini tahmin için yapılan Stepwise regresyon analizi sonucu.

Model	Standardize edilmemiş oran		Standardize edilmiş oran	t	p
	B	S.E.	Beta		
<b>Sabit</b>	1.58	0.14		11.26	0.000
<b>NREMAHİ</b>	-0.01	0.003	-0.53	-3.84	0.001
<b>REMAHİ-NREMAHİ oranı</b>	0.04	0.02	0.32	2.33	0.026

## 5.TARTIŞMA

Günümüzde oldukça yaygın görülen obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında üst solunum yolunun kararsızlığı ile tekrarlayan burun ve ağızdaki hava akımının azalması (hipopne) veya tamamen durması (apne) ile karakterize bir hastalıktır. Yakın zamana kadar tek bir klinik tablo gibi kabul görmüş olan OSAS'ın, PAP tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak farklı klinik tipleri tanımlanmıştır. Tedavi edilmeyen OSAS hastalarında diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonlar gelişmekte ve bu komplikasyonlar farklı klinik tiplerde değişik oranlarda görülebilmektedir. REM ilişkili OSAS bu farklı klinik tiplerden biri olup, demografik özellik ve komplikasyonlar açısından OSAS'a göre farklılık göstermektedir.

Uykuda solunum bozukluğu ile karakterize ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS hastalarının diyabet ile olan ilişkisini araştıran çalışmamızda; REM ilişkili OSAS tanısı konulan hastaların daha yaşlı ve kilolu olduğu ve özellikle kadın cinsiyetinde daha fazla oranda görüldüğünü saptadık. REM ilişkili OSAS ve ağır OSAS'ın diyabet ile ilişkili olduğu, glukoz I ve II değerlerinde farklılık ve HbA<sub>1c</sub> değerinin arttığı saptandı. Özellikle diyabet polikliniğinde takip edilen ve OSAS bulguları olan hastaların polisomnografi ile değerlendirilmesinde daha çok REM ilişkili OSAS tanısının konulması, iki özelliğin birbiri ile ilişkisi olduğunu düşündürmüştür. Bu bağlamda çalışmamız REM ilişkili OSAS ile diyabet arasındaki ilişkiyi gösteren ender çalışmalardan birisidir.

OSAS'ın toplumdaki prevalansı %0,9-1,9 olarak tahmin edilmektedir. Bunun %10-36'sını REM ilişkili OSAS oluşturmaktadır. 2008-2011 yılları arasında Lakadamyalı ve ark.'nın 427 olguyu inceledikleri çalışmalarında REM ile ilişkili OSAS olguları tüm olguların %25.3 (108 hasta)'ünü oluşturmaktaydı (48). Çalışmamıza kabul edilen 44 hastanın 13'ü (%27.3) REM ilişkili OSAS tanısı aldı. Bu hastalardan 36 diyabet tanısı almamış hastadan 10'u %22,7' si REM ilişkili OSAS olarak saptandı. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Lakadamyalı ve ark. çalışması ile benzer idi.

Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan, yaklaşık 900 hastanın dahil edildiği, obez ve yaşlı hastaların alındığı 4 çalışmada PSG ile saptanan OSAS prevalansı %73 olarak bildirilmiştir (49). Çalışmamızda tip 2 diyabet tanısı olan 8 hastanın 8'inde de OSAS saptanması bu iki hastalığın risk faktörlerinin benzerliğine ve fizyopatolojik değişikliklerinin birbiri ile ilişkili olmasına bağlandı. Çalışmamızda oranın yüksek olmasını hasta sayımızın az olması ile açıklayabiliriz. Fakat bu hastaların 3 tanesi REM ilişkili OSAS tanısı alması, REM ilişkili

OSAS ile diyabet arasındaki ilişkiyi düşündürmektedir. Wisconsin uyku çalışması tip 2 diyabet ve OSAS birlikteliğini saptayan ilk çalışmalardan birisidir. Bu çalışmada AHI değerinin artışı ile diyabet sıklığının artmasının birbiri ile korele olduğu ifade edilmiştir. Orta ve ağır OSAS'lı bireylerde (AHI > eşit 15) diyabet görülme sıklığı %14.7 iken AHI<5 (yani OSAS olmayan olgularda) bu oran %2.8 olarak saptanmıştır (50). Çalışmamızda 36 OSAS hastası arasında diyabet tanısı alan 6 (%16.7) hastamızın 5'inin ağır OSAS'lı hasta grubundan olması bu bilgiyi destekler nitelikteydi.

Obstrüktif uyku apne sendromu erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Bu durum menapoz döneminde değişmekte, kadınlardaki hormonal değişikliklere bağlı olarak OSAS'ın görülme oranı kadın ve erkekte birbirine yaklaşmaktadır. Bu durum kadınlardaki östrojen ve progesteronun düzeylerindeki değişimlere bağlı olarak gelişmektedir. Östrojen ve progesteronun genioglossus kasının tonusunu arttırdığı, menapoz sonrası bu kasta tonus azalması ile OSAS sıklığının arttığı düşünülmektedir. Bir diğer neden ise progesteronun ventilasyonu uyarırken, hem hipoksiye hem de hiperkapniye verilen yanıtı artırmasıdır (51). Çalışmamızda cinsiyet özelliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Erkek ve kadın oranı eşit olarak saptanmıştı. Çalışmaya alınan kadın hastaların 50 yaşın üzerinde olması ve menapoz dönemine uygun bir yaşta olmaları ile bu durum açıklanabilir.

OSAS erkek cinsiyette daha fazla saptanırken REM ilişkili OSAS'ın daha çok kadın cinsiyetinde görüldüğü bildirilmektedir. Koo ve arkadaşları (51) REM ilişkili OSAS'ın kadınları etkilediği şeklinde yapmış oldukları öneri ile Lakadamyalı ve arkadaşlarının (48) çalışmalarında REM ilişkili OSAS'ın kadın cinsiyette daha fazla oranda görüldüğünü bildirmeleri çalışmamızdaki sonuçlarımızla benzerlik göstermekteydi. O' connor ve arkadaşları kadınlarda erkeklere göre hastalığın daha hafif şiddette olduğu, kadın grubunda saptanan solunum bozukluklarının daha çok REM uykusuyla ilişkili olduğu için kadın cinsiyette REM ilişkili OSAS'ın daha sık görüldüğünü belirtmişlerdi (52) Bu sonucu destekleyen birçok çalışmada REM ilişkili OSAS'ın kadın cinsiyetinde daha fazla görülmesine karşın (53, 21, 54), cinsiyetler arasında benzerlik olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (55).

Obstrüktif uyku apne sendromu sıklıkla 40-65 yaş arasında görülmektedir. İleri yaşta üst solunum yolu kas tonusunda azalma ve ileri yaşın vücut yağ dağılımına etkisi, yaşlılıkla artan komorbiditelerin de üst solunum yolunda obstrüksiyona meyili arttırdığı düşünülmektedir (56). Ancak 65 yaşından sonra OSAS görülme sıklığı bazı yayınlara göre azalmaktadır. Bu durum OSAS hastalarının 65 yaşından önce ölüm sıklığının artmış olması,

uyku partnerinin olmaması ile tanı almanın zorlaşması, ve 65 yaş üzerinde kas atrofisinin başlaması ile açıklanabilir (8).

Çalışma popülasyonunu oluşturan hastaların yaş ortalaması; ağır OSAS'lı hastalarda 54, REM ilişkili OSAS hastalarında 50 ve diyabet tanısı ile takip edilen ve polisomnografi ile OSAS tanısı konulan hastalarda 55 idi. Çalışmamızda gruplar arasında yaş özelliği istatistiksel olarak farklı değildi. Fakat diyabet grubundaki hastaların diğer iki gruptaki hastalara göre daha yaşlı olduğu saptandı. 165 hasta ile yapılan diyabet ve VKI değerlerinin incelendiği bir çalışmada VKI<25 olan hastaların ortalama yaşı 55, VKI 25-29.9 olan hastaların 53, VKI>30 olan grupta 54 olarak bulunmuştu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bu ortalama yaş değerleri, OSAS'lı hastaların genel yaş ortalaması ile uyumlu idi (57). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamaları genel popülasyon ile benzerlik göstermekteydi (56).

Obezitenin etkisi genellikle üst solunum yolu geometrisi üzerine mekanik olarak gelişmektedir. Parafarengial yağ dokusunu arttırarak üst havayolu kollapsını arttırmakta, dildeki yağ dokusunun artması ise genioglossus kasının fonksiyonunu bozabilmektedir. Obezite'nin aynı zamanda akciğer volümünü azaltarak da OSAS riskini arttırdığı kabul edilmektedir (58). Vücut kitle indeksinin (VKI) 29 dan fazla olması OSAS riskini 8-12 kat arttırdığı ifade edilmektedir (11). Buna karşın kilo vermenin OSAS üzerine ek düzeltici etkiye sahip olduğu OSAS hastalarında tedavi seçimi üzerine yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (27). Ayrıca 2968 kişinin 5 yıllık kilo alım oranlarının <%5, %5-%10 ve >%10 olarak değerlendirildiği bir çalışmada %10'luk kilo alımı ile orta-ağır OSAS riski gelişme riskinde %32 artış, %10' luk kilo kaybında ise AHİ' de %26 'lık bir azalma olduğu saptanmıştır (59)

Çalışmamızda Endokrin polikliniğine 1 ayda başvuran 287 diyabet hastasına STOP-Bang testi uygulandı. On iki hastada (%4.18) STOP-Bang sonucunun 2 ve üzeri olduğu saptandı. Bu hastaların 8'i (5E/3K) polisomnografi tetkikinin yapılmasını kabul etti. VKI incelendiğinde sadece hafif OSAS ( 1 hasta) tanısı almış olan hastada VKI<30 olarak saptandı, diğer hastalarda ise VKI>30 idi. REM ilişkili OSAS tanısı almış olan 11 (11/13) hastanın ve ağır OSAS tanısı almış olan 24 (24/28) hastanın VKI>30 olarak bulundu. Çalışmamızda VKI değerleri 3 grupta: VKI <25, VKI 25-30 arası ve VKI >30 incelendiğinde; tanı ile VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (  $X^2$ : 45.52, p=0.000). Güven ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada OSAS'lı 67 olgudan, hafif OSAS'luların %69'unun, orta ve şiddetli OSAS' luların %77'sinin obez (BMI>29) olduğunu saptamışlardı (60). 2006-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Nöroloji ABD tarafından 172 olgu ile yapılan bir çalışmada; olguların 41'i ağır OSAS olarak saptanmış. Ağır OSAS olan olguların VKI'lerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştu (61).

Retrospektif olarak taranan 903 hastanın, 806'sına OSAS tanısı konulurken, OSAS tanısı alan hastaların 513'ünde (%63.6) VKİ 30'un üzerinde bulundu. Bu hastaların 425'inde obezite (%52.7) ( $30 < \text{VKI} < 35$ ), 88'inde ise morbid obezite ( $\text{VKI} > 40$ ) (%10.9) saptandı (62). Boy, kilo, vücut kitle indeksinin (VKİ), retrospektif olarak değerlendirildiği 729 olgulu bir başka çalışmada normal kilolu olan olguların %49.3'ü basit horlama grubunda iken, sadece %15.5 ağır OSAS grubunda bulunmuştu. Buna karşılık 1.derece obezlerin %46.3'i ve 2.derece obezlerin ( $30 < \text{VKI} < 40$ ) %72.7'si ağır OSAS grubunda idi. VKİ'nin OSAS'ın derecesi ile ilişkili olduğu çalışmada belirtilmişti (63) Bununla birlikte klinikte görülen obez hastaların %50-77'sinde OSAS saptandığı (64), OSAS tanısı konulan olguların %70'inde obezite görüldüğü bildirilmektedir. (65) Çalışmamızdaki bulguları literatürlerle karşılaştırdığımızda literatürle benzerlik gösterdiği saptandı. Bununla birlikte çalışmamızda vücut ağırlığı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmamasına karşın, kadın hastaların erkek hastalara göre daha ağır olduğu ve REM ilişkili OSAS tanısı almış olan kadın hastaların ise gruplar arasında en yüksek ağırlığı sahip olduğu bulundu. Bu durumun REM ilişkili OSAS tanısı alan kadın hastaların erkek hastalardan daha yaşlı olması ve menopoz ile birlikte VKİ artmış olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

OSAS'lı hastalarda apne ve hipopneler ile uykudan sıkça uyanma ve derin uykunun azalması sonucunda uyku süresinde azalmalar oluşmaktadır. Uyku bölünmeleri ile insülin direnci sonucunda glukoz toleransında azalma meydana geldiği de bilinmektedir. Tip 1 diyabet hastalarında diyabeti olmayanlara göre; santral apne daha sık ve daha uzun sürelidir. Bu durum kötü glisemik kontrol ve diyabet süresi ile ilişkilidir. Tip 1 diyabetik hastalarda çok hızlı kan şekeri değişiklikleri olmakta, çok sık hipoglisemiler meydana gelmektedir. Bu durum tip 1 diyabetiklerde; total uyku süresinde azalma, daha geç uykuya dalma, uyku kalitesinde azalma ve ertesi gün gündüz aşırı uykululuk hali meydana getirir (66). Ayrıca tip 1 diyabetli hastalarda sinir sisteminin etkilenmesi sonucunda solunum kontrol mekanizmasının yeterince uyarılamaması, OSAS ve diyabet ilişkisinin bir diğer nedenini oluşturmaktadır. (36)

Uyku mimarisinin incelendiği çalışmamızda REM ilişkili OSAS hastalarında Evre I ve Evre II oranları azalmış, Evre III oranı ise hem ağır OSAS'lı hastalara, hem de normal dağılıma göre artmıştı. Yine REM ilişkili OSAS ve DM tanılı hastalar karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın DM tanılı hastaların Evre I, Evre II ve Evre III oranları ağır OSAS hastalarının dağılımı ile benzerlik göstermekte idi. 332 kişi ile yapılan bir başka çalışmada, REM uykusunun süre ve oranları her iki grupta benzerken, Evre I ve Evre II uykusunun REM ilişkili olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun, Evre III'ün ise REM ilişkili grupta daha uzun olduğunun görülmesi çalışmamızı destekler nitelikteydi (48).

Çalışmamızda ODİ ve AHİ özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu. REM ilişkili OSAS hastalarında ODİ ve AHİ değerlerinin birbirleriyle korele olduğu, fakat diğer gruplarla karşılaştırıldığında ise düşük olduğu saptandı. DM tanısı olan ve polisomnografi uygulanan hastalarda ODİ ve AHİ değerlerinin ağır OSAS hastalarına göre düşük, REM ilişkili OSAS hastalarına göre yüksek olduğu görüldü. Fenotipik incelemenin yapıldığı bir çalışmada ODI değerinin REM ilişkili OSAS ve diğer OSAS'lı hastalarla benzerlik göstermesi çalışmamızdaki bulgularla farklılık göstermekteydi (67). Kadın cinsiyetinde ODİ ve AHİ değerleri REM ilişkili OSAS hastalarında düşük, iken DM tanılı kadın hastalarda erkek cinsiyetine göre yüksekti. Bu durum DM tanısı ile takip edilen hastalarda hastalığın daha şiddetli olduğunu düşündürmektedir.

REM ilişkili uykuda solunum bozukluğunun OSAS'ın başlangıç evresi olduğu klinik bulgularla uyku mimarisi açısından OSAS'tan farklı olmadığı görüşüne varılmıştır (51). Çalışmamızdaki REM ile ilişkili OSAS grubundaki AHİ değerinin REM ilişkili olmayan gruba göre düşük olması da bu görüşü desteklemektedir. REM ilişkili OSAS grubundaki olguların hastalıkları biraz daha ilerlediğinde non-REM döneminde de solunum olayları da başlayarak, böylece REM evresi ile olan ilişki ortadan kalktığı düşünülmektedir (48).

Polisomnografi parametrelerinden toplam uyku süresi, uyku etkinliği, uyku ve REM latansı, REM AHI açısından incelenen gruplar arasından anlamlı fark yoktu. Ayrıca AHI, ODI, REM AHI, NREM AHI, REM/NREM AHI oranı, desatüre oksijen süresi ve apne hipopne süreleri incelendiğinde REM AHI özelliği dışındaki özellikler açısından gruplar arasında fark olduğu bulundu. 2006-2009 yılları arasında hafif-orta REM ilişkili OSAS tanısı almış olan 20 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada total AHI, REM AHI, NREM AHI ve REM/NREM AHI düzeyleri arasında kadınlarda erkeklere oranla anlamlı fark görülmemesi çalışmamız ile uyumlu idi (68).

Çalışmamızdaki ağır OSAS'lı hastalarda, REM AHI/NREM AHI oranı ve REM AHI değerleri incelendiğinde cinsiyetler arasında, kadın cinsiyet yönünde anlamlı fark saptandı. REM ilişkili OSAS ve DM tanılı hastalarda ise bu değerlerde anlamlı fark bulunmamaktaydı. 66 hastanın alındığı, NREM/REM AHI %50'den fazla ve REM AHI/NREM AHI %50 den fazla olmak üzere iki grupta incelendiği bir çalışmada hasta sayıları her iki grupta da eşit olarak saptandı. NREM oranının fazla olduğu grupta AHI değeri REM grubuna göre yüksek saptanırken (54/28), REM oranı yüksek olan grupta kadın cinsiyet oranı daha fazlaydı (11/33) Bu parametreler dışında bakılan pozisyon, yaş, BMI değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştı.(69). Çalışmamızda REM/NREM AHİ oranı kadın cinsiyetinde erkek

cinsiyetine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ve literatürdeki verilerle uyumlu idi.

Apne- hipopne süresi özelliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. REM ilişkili OSAS hastalarında süre ağır OSAS ve DM tanılı OSAS hastalarına göre daha düşük idi. REM ilişkili OSAS hastalarının fenotipik ve polisomnografik özelliklerinin 386 hastada değerlendirildiği bir çalışmada; REM ilişkili OSAS'lı hastalarda AHI değerleri daha düşük, apne hipopne süreleri daha kısa süreli bulunarak çalışmamızı destekler nitelikteydi (67). Fakat kadın cinsiyetinde hem REM ilişkili OSAS grubunda, hem de DM tanılı hastalarda saptanan REM ilişkili OSAS grubunda, erkek cinsiyetine göre uzun idi.

OSAS ile metabolik sendrom arasındaki ilişki ilk defa 1990'lı yıllarda ortaya çıkmıştır. OSAS metabolik sendromun bir komponenti mi yoksa komplikasyonu mu sorusu hala net aydınlatılamamıştır. OSAS'ta Tip-2 DM görülme sıklığı %30 civarındadır. OSAS ve Tip-2 DM arasında bağımsız bir ilişki olup, DM bazal ventilatuvar fonksiyonları baskılamaktadır. Hipoksi insülin duyarlılığında azalma, kortizol ve norepinefrin düzeyinde artmaya yol açmaktadır. Tekrarlayan hipoksi atakları, iskemi, reoksijenizasyon ve dolaşıma geçen sitokinler OSAS'ta glukoz metabolizmasında hiperglisemi, insülin direnci gibi değişikliklere neden olmaktadır. Sık uyku bölünmeleri ve beraberinde hipoksi ile nörohümorale sistemin aktive olması, inflamatuvar sitokinlerin yapımının artması; insülin direnci, hipertansiyon ve HDL kolesterol işlev bozukluğu ile OSAS zemininde MS gelişimine neden olmaktadır.

Çalışmamızda hastalardan 2 defa, en az 2 saat arayla alınan kan şekeri değerleri (biri açlık kan şekeri olacak şekilde) ve HbA<sub>1c</sub> değeri kullanılarak Türk endokrin ve metabolizma derneğinin değer aralıkları ile diyabet tanısı değerlendirildi. Çalışmaya alınan 26 ağır OSAS ve 10 REM ilişkili OSAS hastasının 6'sında diyabet saptandı (%16,6). Bu değer yapılan çalışmalarda tip 2 DM görülme oranı olarak saptanan %30 değerinden daha düşüktü (70,71) Bu hastaların 5'i ağır OSAS, 1 tanesi REM ilişkili OSAS idi. REM ilişkili OSAS ve ağır OSAS'ın diyabet ile ilişkili olduğu glukoz I ve II değerlerindeki değişimler ve HbA<sub>1c</sub> değerinin yükselmesi ile ilişkili bulunsa da, glukoz I, II ve HbA<sub>1c</sub> değerinin gruplandırılmasının tanı ile ilişkili olmadığı saptandı. 2014'te Grimaldi ve ark. nın 131 kişi ile yaptıkları REM evresi ve glisemik kontrolün araştırıldığı bir kohort çalışmasında glisemik kontrolü kötü olan hastalarda OSAS şiddetinin REM evresinde oluştuğunu saptamışlardır. Bu durum REM dönemindeki artmış sempatik aktivasyon nedeni, daha uzun süreli apne ve derin hipoksemi oluşumuna bağlanmıştır. Bu nedenlerin HbA<sub>1c</sub> değerinin yüksek saptanmasına

katkıda bulunduğunu da gösterilmiştir. (72). Babu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 3 aylık CPAP tedavisi sonucunda diabetes mellituslu hastalarda tokluk kan şekeri ve serum HbA<sub>1c</sub> düzeyinde belirgin azalma olduğunu saptamışlardır (40). Sharma ve arkadaşları çift kör placebo kontrollü çalışmalarında 3 aylık CPAP tedavisinin HbA<sub>1c</sub> düzeylerini düzelttiğini ve metabolik sendrom oranlarında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (41). Tip 2 DM ve OSAS tanılı aşırı kilolu ve obez 264 hastanın 4 yıl takip edildiği bir çalışmada ise diyabet kontrolü ve eğitimin aksine yoğun yaşam tarzına yapılan müdahalenin REM döneminde AHI değerini düşürdüğü, fakat HbA<sub>1c</sub>'deki düşüşün ise kilo kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (73) Çalışmamızda tedavi altındaki hastaları değerlendiremediğimizden OSAS ve REM ilişkili OSAS hastalarındaki glukoz değerlerinde ve HbA<sub>1c</sub> değerindeki değişimleri gösteremedik. Ağır OSAS hastalarında glukoz I, II ve HbA<sub>1c</sub> değerlerini REM ilişkili OSAS hastalarına göre yüksek bulmamız literatür verileri ile uyumlu değildi.

REM ilişkili OSAS ile diyabet arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmalardan biri olmasına karşın, çalışmamızın bazı sınırlayıcı kısımları bulunmaktadır. Bu kısıtlayıcı noktalardan en önemlisi hasta popülasyonunun küçük olması, özellikle diyabet tanılı hasta sayılarının az olmasıdır. Kadın hastaların menapozda olup olmadığı bilgisi kesin olmaması menapoz ile ilgili değerlendirmeleri kısıtlamıştır. Hastaların tedavi aşamasında takip edilmemesi, elde edilen bulguların tartışılmasını imkansız kılmıştır. Bu nedenle daha geniş serili, hatta Türk toplumunun genelini kapsayacak ve tedavi sonuçlarını da içeren çok merkezli bir çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

## SONUÇLAR

- 1) Ağır OSAS çalışmadaki tüm OSAS lı olguların %63,63 ünü, REM ilişkili OSAS tüm OSAS lı hastaların % 29,54 ünü oluşturmaktaydı.
- 2) Çalışmamızda cinsiyet özelliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Erkek ve kadın oranı eşit olarak saptanmıştı.
- 3) Çalışmamızdaki ağır OSAS tanılı erkekler tüm hastalarımızın %36,36' sını, Ağır OSAS tanılı kadınlar %27,27 sini oluşturuyordu. REM ilişkili OSAS tanılı erkekler %13,63, REM ilişkili OSAS tanısı olan kadınlar %15,9 unu oluşturuyordu. REM ilişkili OSAS'ın daha çok kadın cinsiyetinde görüldüğünü saptadık.
- 4) Ağır OSAS lı hastaların ortalama yaşı  $54.04 \pm 1.91$ , REM ilişkili OSAS' lı hastalarda  $50.80 \pm 2.73$  yıl idi. REM ilişkili OSAS hastalarının OSAS hastalarına göre daha genç oldukları saptandı.
- 5) Ağır OSAS' lı hastalarda VKİ'leri REM ilişkili OSAS' lı hastaların VKİ' lerinden istatistiksel olarak farklı değildi. REM ilişkili OSAS tanısı almış olan 11 (11/13) hastanın ve ağır OSAS tanısı almış olan 24 (24/28) hastanın VKİ>30 olarak bulundu.
- 6) Çalışmamızda vücut ağırlığı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmamasına karşın, kadın hastaların erkek hastalara göre daha fazla olduğu ve REM ilişkili OSAS tanısı almış olan kadın hastaların ise gruplar arasında en yüksek ağırlığı sahip olduğu bulundu.
- 7) REM ilişkili OSAS tanısı konulan hastaların daha yaşlı ve kilolu olduğu ve özellikle kadın cinsiyetinde daha fazla oranda görüldüğünü saptadık.
- 8) REM ilişkili OSAS ve Ağır OSAS'ın diyabet ile ilişkili olduğu, glukoz I ve II değerlerinde farklılık ve HbA1c değerinin yüksek olduğu saptandı.

- 9) Ağır OSAS hastalarında glukoz I, II ve HbA1c değerleri, REM ilişkili OSAS hastalarına göre yüksek bulundu. Bu durum literatür verileri ile uyumlu değildi.
- 10) Uyku mimarisinin incelendiğinde REM ilişkili OSAS hastalarında Evre I ve Evre II oranları azalmış, Evre III oranı ise hem ağır OSAS'lı hastalarda, hem de normal dağılıma göre artmıştı.
- 11) Ağır OSAS'lı hastalarda, REM AHI/NREM AHI oranı ve REM AHI değerleri incelendiğinde cinsiyetler arasında, kadın cinsiyet yönünde anlamlı fark saptandı.
- 12) Apne-hipopne sürelerinin REM ilişkili OSAS hastalarında kısa iken, özellikle erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre daha kısa olduğu görüldü. Hipoksik kalınan süre DM tanılı REM ilişkili OSAS'ı olan kadın hastalarda daha uzundu. Diyabet tanısı konulan 6 hastanın 3 ünün kadın olması ve DM tanılı hastaların çoğunluğunun kadın olması; diyabet ile kadın cinsiyeti arasındaki ilişkiyi göstermektedir.
- 13) REM ilişkili OSAS tanılı kadın hastaların AHI ve ODI değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Fakat REM ilişkili OSAS ve diyabet tanılı kadın hastaların AHI ve ODI değerlerinin erkek cinsiyete göre daha yüksek saptanması DM hastalığının OSAS'ın şiddetini arttırdığı saptanmıştır.
- 14) REM AHİ özelliğini tahmin etmek için yapılan Stepwise regresyon analizinde desatüre oksijen süresi modele dahil olduğu saptandı. Fakat % 16 değeri düşük bir yüzde olduğundan güçlü bir bulgu değildi.
- 15) Tanı özelliğini tahmin etmek için yapılan Stepwise regresyon analizinde NREMAHİ ve REM AHI-NREM AHİ oranı modele dahil olduğu bulundu. Bu özellikle mevcut tanı tahmin oranı %60 olarak saptanarak anlamlı bulundu.
- 16) Diyabet polikliniğinde takip edilen ve OSAS bulguları olan hastaların polisomnografi ile değerlendirilmesinde daha çok REM ilişkili OSAS tanısının konulması, iki özelliğin birbiri ile ilişkisi olduğunu düşündürdü.
- 17) Diyabet hastalığı ile OSAS'ın bağlantılı olması, bu hasta grubunun mutlaka OSAS yönünden incelenmesini gerektirir. Aynı şekilde Ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS'ın

diyabete yol açacağı düşünülerek mutlaka takip ve gereğinde tedavi altına alınması önem arz etmektedir.

- 18) Çalışmamızın bir ileri safhasında Ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS'lı diyabeti olan hastalar incelenerek, verilen OSAS tedavisi sonucunda diyabet tablosundaki değişikliklerin araştırılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.



## ÖZET

### **Ağır Obstruktif Uyku Apne Sendromlu ve REM ilişkili Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Diyabet İlişkisi**

Bu çalışmada ağır OSAS ve REM ilişkili OSAS' lı hastalar ile diyabet ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda, Ocak 2018 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi ve Isparta Şehir Hastanesi Uyku Merkezine başvuran ve tek gece polisomnografi (PSG) tetkiki yapılan hasta verileri prospektif olarak incelendi. AHI> 30 olay/saat olan, ağır OSAS tanılı 26 hasta, AHI>5 olay/saat olan, ve REM AHI değerinin NREM AHI değerinden 2 kat ve üzeri olan REM ilişkili OSAS tanılı 10 hasta ve diyabet polikliniğine başvuran 287 kişiden STOP BANG testi 2 ve üzeri olan 12 hastadan çalışmayı kabul eden 8 diyabetli hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yaş, cinsiyet VKİ gibi demografik özellikler, açlık kan şekeri, en az 2 saat arayla alınan 2. kan şekeri değeri ve HbA1c değerleri, toplam uyku süresi, uyku latansı, REM latansı, uyku mimarisi ( Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve REM) , apne-hipopne indeksi (AHI) oksijen desatürasyon indeksi (ODI) gibi polisomnografi parametreleri incelendi. Çalışmaya alınan gruplar 3 grup halinde incelendi. Grup1; ağır OSAS tanılı hastalar, Grup 2; REM ilişkili OSAS tanılı hastalar, Grup 3; diyabet tanılı olup PSG ile OSAS tanısı alan hastalardan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan hastalar; 26 ağır OSAS (%59.1) 10 REM ilişkili OSAS (%22,7) ve diyabet polikliniğine başvuran 287 hastadan STOP-Bang testi sonucu >2 üzeri olan 12 hastanın 8'ine tek gece PSG yapılarak OSAS tanısı (%18.2) aldı. Cinsiyet açısından gruplar arasından anlamlı fark yoktu. Vücut ağırlığı olarak bakıldığında kadınlar erkeklere göre daha kiloluydu. REM ilişkili OSAS tanısı alan hastaların çalışma popülasyonu ile kıyaslandığında daha yaşlı, VKİ daha yüksek ve kadın cinsiyette oldukları saptandı. Ağır OSAS'lı kadın hastalarda REM/NREM AHI, REM AHI incelendiğinde anlamlı olarak fark saptandı. REM ilişkili OSAS ve ağır OSAS'ın diyabet ile ilişkili olduğu, ağır OSAS hastalarındaki glukoz ve HbA1c değerlerinin REM ilişkili OSAS hastalarına göre daha yüksek olduğu saptandı. REM ilişkili OSAS tanılı hastalarda Evre 1 ve Evre 2 süreleri kısalmış, Evre 3 değeri ise artmış olarak bulundu.

Sonuç olarak REM ilişkili OSAS ve ağır OSAS'ın diyabet ile ilişkili olduğu, diyabet tanısı almış olan hastaların OSAS açısından değerlendirilmesi gerektiği, OSAS'ın tedavi

edilmediği takdirde diyabet gibi komplikasyonlara yol açabileceği düşünölmelidir.. Diyabet tanısı almış olan hastaların polisomnografik incelenmesinde REM ilişkili OSAS sıklığının daha yüksek olması diyabetin REM ilişkili OSAS'lı hastalarda daha sık olduğunu düşöndürmektedir.



## SUMMARY

### **Diabetes Correlation in Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome and REM related Obstructive Sleep Apnea Syndrome**

We aimed to examine the diabetes correlation in patients with severe OSAS and REM related OSAS in this study.

In our study, data of the patients who applied to Suleyman Demirel University Medical Faculty Department of Chest Diseases Somnipathy Center between the dates of January 2018 and May 2018 and were administered over-night polysomnography (PSG) were prospectively examined. 26 patients, diagnosed with severe OSAS, at which AHI > 30 instance/hour, 10 patients, diagnosed with REM related OSAS, at which AHI > 5 instance/hour and REM AHI values are more than twice the NREM AHI values and 8 of 12 diabetes patient who agreed be a part of the study, whose STOP BANG test results were 2 or higher, out of the 287 people who applied to diabetes polyclinic were included in the study. In this study, demographic features such as age, sex, BMI. Blood test such as pre-prandial blood glucose, 2<sup>nd</sup> blood glucose taken at least 2 hours after and HbA<sub>1c</sub> values, polysomnographic parameters such as entire sleep period, sleep latency, REM latency, sleep architecture (Stage 1, Stage 2, Stage 3 and REM), apnea- hypopnea index (AHI), oxygen desaturation index (ODI) were examined. Groups taking part in the study were examined in 3 groups. Group1; consists of patients diagnosed with severe OSAS, Group2; consists of patients diagnosed with REM related OSAS, Group3; consists of patients who are already diagnosed with diabetes and were also diagnosed with OSAS via PSG.

Patients who took part in the study were diagnosed as follows; 26 patients with severe OSAS (59.1%), 10 patients with REM related OSAS (22.7%) and 8 of 12 diabetes patient, whose STOP BANG test results were 2 or higher, out of the 287 people who applied to diabetes polyclinic (18.2%). In relation to sex, there were no significant difference among the groups. When body mass was considered, females were heavier compared to males. Compared to the study population, it was observed that patients diagnosed with REM related OSAS were older, had higher BMI and were female. When REM/NREM AHI and REM AHI were examined in female patients with severe OSAS, a significant difference was observed. It was determined that REM related OSAS and severe OSAS were correlated with diabetes and glucose and HbA<sub>1c</sub> values of patients with severe OSAS were higher compared

to patients with REM related OSAS. In patients diagnosed with REM related OSAS, it was observed that Stage 1 and Stage 2 periods were shortened and Stage 3 values were increased.

In conclusion, it is determined that REM related OSAS and severe OSAS are correlated with diabetes and patients diagnosed with diabetes should be evaluated in terms of OSAS and unless treated, OSAS can lead up to complications such as diabetes. High frequency of REM related OSAS in patients diagnosed with diabetes, revealed by the polysomnographic examination, leads to the conclusion of; diabetes occurring more frequently in patients with REM related OSAS.



## KAYNAKLAR

1. Karadağ M. Uyku Tıbbı. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010. p. 2099-101.
2. Aydın H. and Özgen F. Effect of Imipramine on REM: paradoxial or parallel? Eur. Neuropsychopharmacol., 1992;2:389-391
3. Greenberg MS and Farah MJ. The laterality of dreaming. Brain Cogn., 1986;5(3): 307321
4. Teofilo L. Lee-Chiong. Sleep-A Comprehensive Handbook. p 235-236
5. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Phenotype to Genetic Basis , Current Genomics, 2009, Vol. 10
6. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5:136-43
7. Udvardia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:168-73
8. Türk Toraks Derneği Obsrükatif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. İstanbul: 2012
9. Özol D, Akgedik R. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. Yeni Tıp Dergisi. 2008;25:201-4.
10. Fenik VB, Davies RO, Kubin L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1322-30
11. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes. Ed: Fishman A, Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders.pp1617-1637. McGraw - Hill Book Company, new york, USA, 1998
12. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. Chest 1995;108:375-81.
13. Tuna SH, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, İstanbul Üniveristesi Dışhekimliği Dergisi, cilt 43, sayı1-2, syf13-17,2009
14. Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-American and caucasians. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:186-92.
15. Kirişoğlu C. Obsrükatif Uyku Apne Sendromlu Hastaya Yaklaşım. In: Kaynak H, Ardıç S, editors. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları: Nobel; 2011. p. 203-5.
16. Karadağ M., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Uykuda Solunum Bozuklukları Ders Notları, Sayı 2
17. Akkaya A, Öztürk Ö. Obsrükatif Uyku Apne Sendromu Fizyopatoloji ve Klinik Bulguları. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 2. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010.
18. Sharafkhaneh A, Richardson P, Hirshkowitz M. Sleep apnea in a high risk population: a study of Veterans Health Administration beneficiaries. Sleep Med 2004;5:345-350

19. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22: 1021-1025
20. Köktürk O. Uyku apne sendromu klinik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:117-126
21. Jordan A, McEvoy R. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003;7:377-389
22. [http://168.144.121.167/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/kisokulu2-pptpdf/Oguz\\_Kokturk.pdf](http://168.144.121.167/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/kisokulu2-pptpdf/Oguz_Kokturk.pdf) [updated 09.12.2013].
23. [http://168.144.121.167/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mesleki-kurslar-2-pptpdf/Oguz\\_Kokturk.pdf](http://168.144.121.167/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mesleki-kurslar-2-pptpdf/Oguz_Kokturk.pdf) [updated 07.12.2013].
24. Fırat H. Obsrükatif Uyku Apne Sendromunda Tanı Yöntemleri ve Sonuçların Değerlendirilmesi. In: Kaynak H, Ardiç S, editors. *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları*: Nobel; 2011. p. 213-20.
25. Loureiro CC, Drummond M, Winck JC. Clinical and polysomnographic characteristics of patients with REM sleep disordered breathing. *Rev Port Pneumol* 2009 Sep-Oct;15 (5):847-57
26. Köseoğlu H, Demir O. , Farklı bir OSAS klinik tipi: REM ilişkili OSAS, TÜSAD 36. Ulusal kongresi sözlü sunum oturumu-9, 2014
27. Uçar ZZ. Obsrükatif Uyku Apne Sendromlu Hastada Tedavi Seçimi In: Kaynak H, Ardiç, S., editor. *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları*. İstanbul: Nobel; 2011. p. 249-3
28. Guilleminault C. Benzodiazepines, breathing, and sleep. *The American journal of medicine*. 1990 Mar 2;88(3A):25S-8S.
29. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Current genomics*. 2009 Apr;10(2):119-26.
30. İtil O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Arseven O, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. 345-50 p.
31. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006 (3):CD001106
32. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:277-82
33. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud fm. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96: 1897-1904
34. Wicox I, Mc Namara SG, Collins FL, et al. ‘‘ Syndrome Z’’: the interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53: 25-8.

35. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzlem Klavuzu,2017
36. Köktürk O., Kanbay A., Obstruktif uyku apne sendromu ve metabolik sendrom. In: İtil O., Köktürk O., Çuhadaroğlu Ç., Ardiç S., (Eds) Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Kitapları
37. IP M, Mokhlesi B., Sleep and glucose intolerance/diabetes mellitus. Sleep Med Clin.2007; 2 (1) :19-29
38. Punjabi NM., Polotsky VY., Disorders of glucosemetabolism in sleep apnea. J Appl Physiol 2005; 99: 1998-20017
39. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. Tüberküloz ve Toraks 2000; 48: 125-32.
40. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstruktive sleep apnea. Arch Intern Med 2005; 165: 447-52.
41. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the Metabolic Syndrome in Patients with Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med 2011; 365(24);2277-86
42. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. Sleep Med Rev 2005; 9 (3): 211-224
43. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep–disordered breathing. JAMA 2000; 284: 3015-21.
44. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2002; 162:893-900.
45. J Sleep Res. 2017 Dec;26(6):747-755. doi: 10.1111/jsr.12559. Epub 2017 May 31.
46. Diabetes Care. 2009 June; 32(6): 1017–1019
47. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:751–756
48. Lakadamyalı H, Güven SF, Çiftçi B, Eyüpoğlu FÖ,. Rapid eye movement related obstructive sleep apnea syndrome: antropometric and polysomnographic findings. Tuberk Toraks 2012; 60(1): 13-19
49. Resnick HE 2003, Einhorn D 2007, Aronshon RS 2010, Foster GD 2008

50. POSTGRAD MED. 2012 JUL;124(4)119-29, relationship between sleep disorders and the risk for developin type 2 diabetes mellitus.
51. Koo BB, Dostal J, Ioachimescu O, Budur K. The effects of gender and age on REMrelated sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2008;12:259-64.
52. O'connor C, Thornley KS, Hanly PJ, Gender differences in the polysomnographic features of obstruktif sleep apnea. *Am J respir crit care med* 2000; 161: 1465-72
53. Ip MS, Lam B, Tang LC, et al. A community study of sleep- disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125:127-34.
54. Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest* 2008;134:1156-61.
55. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest* 2005;128:3350-7.
56. Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A380
57. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni.cilt:49, sayı:4,2015
58. Çiftçi B., Obstruktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu fizyopatolojisi In: Acıcan T., Gülbay BE (eds). *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Uyku özel sayısı* 2008:1:46-9
59. *Türkiye Klinikler J Pulm Med-Special Topics* 2018;11(2)161-7
60. Güven SF, Çiftçi TU, Çiftçi B., Fiipit T., Obtruktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri. *Toraks Derneği 5.yıllık Kongresi Özet Kitabı*; ps-614
61. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 36(3) 81-84,2010
62. *Van Tıp Dergisi*:22(4): 246-251, 2015
63. *Turk Toraks Derneği* 2011;12: 105-10 Ayık ve ark. OSAS'ta Obezite ve Ek Hastalıklar
64. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A., Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1705-11

65. Göçmen H., Karadağ M. Obstruktif uyku apnesi sendromu epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3:7
66. Türk Diyabet Cemiyeti, Diyabet ve uyku bozuklukları, şubat 2014
67. Rem ilişkili Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Fenotipik ve Polisomnografik Özellikler, Çelik O., Öztürk Ö, 2014
68. GKDA Dergisi 23(2):55-60,2017 DOI:10.5222/GKDAD.2017.055 REM ilişkili Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Klinik ve Polisomnografik Özelliklerin Belirlenmesi ve Değişikliklerin Saptanması
69. Sleep Med. 2006 Apr;7(3):281-5. Epub 2006 Mar 24, Half of patients with obstructive sleep apnea have a higher NREM AHI than REM AHI.
70. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(5):670-6
71. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2004;160(6):521-30
72. Diabetes Care. 2014 Feb;37(2):355-63. doi: 10.2337/dc13-0933. Epub 2013 Oct
73. Shechter A, Foster GD, Lang W, Reboussin DM, St-Onge MP, Zammit G, et al. Effects of a lifestyle intervention on REM sleep-related OSA severity in obese individuals with type 2 diabetes. J Sleep Res. 2017;26(6):747-755)