

**T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi**

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDAKİ
METABOLİK SENDROM VE CPAP TEDAVİSİ
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet HAS

**UZMANLIK TEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet AKKAYA

ISPARTA-2011

ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim sırasında engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanarak yetişmemi sağlayan başta tez danışmanım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet AKKAYA'ya, asistanlığım boyunca çalışmalarım ve bu tezi tamamlamamda büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve görüşlerinden yararlandığım, değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Önder ÖZTÜRK'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Münire ÇAKIR, Sayın Prof. Dr. Necla SONGÜR, Sayın Doç. Dr. Ahmet BİRCAN'a; İstatistiksel analizlerin yapılması aşamasında emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. Özgür KOŞKAN'a, büyük bir uyum içerisinde çalıştığım başta Dr. Ulubey Hayri, Dr. Taner Gonca, Dr. Oğuz Çelik ve Dr. Mustafa Saygın olmak üzere asistan arkadaşlarıma;

Hiçbir zaman esirgemediği sonsuz destek ve özverilerinden ötürü sevgili eşim Zehra Güliz'e ve bu günlere gelmemde bana karşı maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet HAS

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal Uyku	3
2.2. Uyku Bozuklukları	3
2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)	4
2.3.1. Prevalans	4
2.3.2. Tanımlar	5
2.3.3. Risk Faktörleri.....	6
2.3.4. OUAS Anatomi ve Fiziopatolojisi	7
2.3.5. OUAS’da Tanı Yöntemleri	9
2.3.5.1. Klinik Tanı	9
2.3.5.2. Radyolojik Tanı.....	10
2.3.5.3. Polisomnografi	11
2.3.6. OUAS’nun Klinik Özellikleri	14
2.3.6.1. Obstrüktif Uyku Apnenin Kardiyovasküler Sonuçları.....	14
2.3.6.2. Uykuda solunum bozukluklarının kardiyovasküler sistem dışı sonuçları	16
2.3.6.2.1. Metabolik Sendrom (MS)	17
2.3.7. OUAS Tedavisine Genel Yaklaşım	23
2.3.7.1. Yaşam Biçimi Değişiklikleri.....	23
2.3.7.1.1. Obezite ve Kilo Verme.....	24
2.3.7.1.2. Sigara Bırakma	24
2.3.7.1.3. Alkol bırakma.....	24
2.3.7.1.4. Sedatif İlaçlardan Kaçınma	24
2.3.7.1.5. Pozisyon Eğitimi	24
2.3.7.2. Uykuda Solunum Bozukluklarında Cerrahi Tedavi.....	24
2.3.7.3. OUAS’da Diş hekimliği Uygulamaları.....	25

2.3.7.4. Uykuda Solunum Bozukluklarında Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) Tedavisi	25
2.3.7.4.1. CPAP (Continous Positive Airway Pressure)	26
2.3.7.4.2. CPAP Tedavisinin Metabolik Sendrom Üzerine Etkileri	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1. Polisomnografi	29
3.2. CPAP Tedavisi	30
3.3. İstatiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	34
4.1. Hastaların Parametrelerinin Varyans Analizlerinin Sonuçları	41
4.2. Hastaların Parametrelerinin Korelasyon Analizlerinin Sonuçları	50
5. TARTIŞMA	53
ÖZET.....	63
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
FEV₁	: 1. saniyede zorlu expiratuvar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
KBB	: Kulak-Burun-Boğaz
Aİ	: Apne indeksi
AHİ	: Apne hipopne indeksi
APAP	: Otomatik pozitif havayolu basıncı
BİPAP	: İki seviyeli pozitif havayolu basıncı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CPAP	: Sürekli pozitif havayolu basıncı
Dİ	: Desatürasyon indeksi
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyogram
EOG	: Elektrookülogram
ESS	: Epworth uykululuk skalası
EPAP	: Ekspiratuvar pozitif havayolu basıncı
GAUH	: Gündüz aşırı uyku hali
GÖRH	: Gastroözefagial reflü
IPAP	: İspiratuvar pozitif havayolu basıncı
KBB	: Kulak-Burun-Boğaz
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MOS	: Minimal oksijen satürasyonu
MR	: Magnetik rezonans
NREM	: Non – Rapid eye movements (Hızlı göz hareketlerinin olmadığı)
OUAS	: Obstrüktif uyku apnesi sendromu
PAP	: Pozitif havayolu basıncı
PSG	: Polisomnografi
RDI	: Respiratory disturbance index (Solunum sıkıntısı indeksi)
REM	: Rapid eye movements (Hızlı göz hareketleri)
RF	: Radyofrekans

TRD	: Dili önde tutucu araç
UPPP	: Uvulopalatofarengoplasti
UP	: Uvuloplasti
ÜSY	: Üst solunum yolu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
AASM	: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
ICSD	: Uyku bozuklukları sınıflaması
USB	: Uykuda solunum bozukluğu
OUA	: Obstrüktif uyku apnesi
RERA	: Respiratory effort related arousal
DM	: Diyabet
SEM	: Yavaş göz hareketleri
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
MS	: Metabolik Sendrom
ATP III	: The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
NEFA	: Non esterifiye yağ asitleri
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
ASKH	: Aterosklerotik kalp hastalıkları
ASDA	: American Sleep Disorders Association
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
NF-kb	: Nükleer factor kappa-light –chain-enhancer of activated B cells
HT	: Hipertansiyon
İR	: İnsülin Rezistansı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (AASM – ICSD-2).	4
Tablo 2. OUAS Sınıflaması (21).....	6
Tablo 3. ÜSY obstruksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler.....	9
Tablo 4. Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler....	12
Tablo 5. OUAS Semptomları (53).	14
Tablo 6. IDF (International Diabetes Federation- 2005 MS tanı kriterleri (55).	17
Tablo 7. CPAP tedavisi alan ve almayan tüm MS’lu hastaların demografik özellikleri.	35
Tablo 8. CPAP tedavisi alan bütün MS’lu hastaların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri	36
Tablo 9. CPAP tedavisi alan ve almayan hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri.	37
Tablo 10. CPAP tedavisi alan erkek ve kadınların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri.	38
Tablo 11. CPAP tedavisi alan hastaların ODI’ye göre tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri.	39
Tablo 12. CPAP tedavisi alan hastaların ortalama kullanım süresine göre tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri.....	41
Tablo 13. Hastaların parametrelerinin varyans analizlerinin sonuçları	43
Tablo 14. 6. Ay kontrol HDL açısından cinsiyet*CPAP interaksyonu ($p<0.05$)	48
Tablo 15. Korelasyonlar.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ÜSY anatomisi	7
Şekil 2. Ağız içi aygıt tipleri	25
Şekil 3. OUA’de ÜSY tıkanıklığı	26
Şekil 4. PAP tedavisi ile ÜSY açıklığı.....	26
Şekil 5. Polisomnografi kaydı yapılacak olan bir OUAS hastası.....	29
Şekil 6. PSG tetkikinde mavi ile işaretli alanlar hipopneyi, kırmızı ile işaretli alanlar desatürasyonları göstermektedir.....	30
Şekil 7. PSG tetkikinde mor ile işaretli alanlar apneleri (obstrüktif), kırmızı ile işaretli alanlar desatürasyonları göstermektedir.....	30
Şekil 8. CPAP maskesinin takılışı ve CPAP cihazı	31
Şekil 9. CPAP tedavisi ile mevcut olan apne ve hipopneler düzelmektedir.	32
Şekil 10. CPAP alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası AKŞ düzeyleri*	45
Şekil 11. CPAP alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası trigliserid düzeyleri*	46
Şekil 12. CPAP alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL değerleri*	49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Normal uyku, kalp hızı ve kan basıncında değişimlerle birliktelik gösterir. Uyku sırasında kan basıncı ve kalp hızı azalır, kardiyak debi değişmez veya azalır (1, 2). Uykunun REM döneminde kan basıncı yükselir, düzensizleşir, fakat yine de uyanıklık seviyelerinin altındaki düzeylerini korur (3). Uykudaki bu hemodinamik değişiklikler, uykunun evreleri ile ilişkilidir ve öncelikle otonomik sinir sistemindeki dalgalanmalarla gerçekleşmektedir(4). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında hava akımının tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden oldukça sık rastlanan bir tablodur. Günümüzde OUAS'nun prevalansı erişkin popülasyonda; kadında %1.2–2.5 ve erkekte %1–5 olarak kabul edilmektedir(5). Uyku apnesinin en önemli özelliği; uyku sırasında üst hava yolunun kollapsı ile solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir. Solunum tamamen (apne) veya kısmen (hipopne) engellenebilir. Erişkinlerde apne; solunumun en az 10 saniye süre ile tamamen kesilmesi ve hipopne; solunumun en az 10 saniye süre ile %50 oranında azalması olarak tanımlanmaktadır. Birçok klinisyen hipopne tanımına, en az %4'lük bir oksijen desatürasyonu ve/veya uyanayazmayı (arousal) ek olarak gerekli görmektedir (6).

Klinik tabloyu OUAS olarak isimlendirebilmek için semptomların yanı sıra laboratuvar bulguları da gerekmektedir. Tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir (PSG). Apne-hipopne indeksinde (AHI) 5/saat ve üzeri değerler OUAS olarak kabul edilmiştir(7).

OUAS'da tekrarlayıcı obstrüktif apnelerin sonucu olarak kardiovasküler otonomik aktivite ve hemodinamik değişkenlikler apneik ve ventilatuar fazlara eşlik edecek şekilde dalgalanır. Etkisiz inspirium çabası obstrüktif tip apnelerin en önemli belirteçlerinden biridir. Negatif intratorasik basıncın artışı ekstrakardiak ve intrakardiak basınçlar arasındaki dengeyi bozarak sol ventrikül strok volümünde ani düşmeye yol açar. Kalbin sistolde aortaya attığı volümdeki bu ani azalma karotis kemoreseptörleri yoluyla sempatik deşarja yol açarak refleks sempatik aktivite artışına neden olur. Bu durum hipoksinin derinliğine bağlı olarak sempatik aktivitenin artışıyla sonuçlanır (8).

Uyku apne hastalarında persistan sempatik aktivasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hipoksinin rolünü destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Üriner epinefrin düzeyleri noktürnal minimal oksijen saturasyonu değeriyle ters orantılıdır(9). Ayrıca kısa süreli devamlı ya da aralıklı hipoksi ve hiperkapninin yarattığı sempatik deşarj, kan gazı değışikliğinin sonlanmasından 20 dakika sonrasına kadar devam eder (10).

Obstruktif uyku apne sendromlu obez hastalarda sistemik arteriyal hipertansiyon gelişimi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kan leptin düzeyinin artışı ve insülin rezistansı ile ilişkili olabilir. Parish ve arkadaşları metabolik sendrom ve hipertansiyon prevalansının OUAS'lu hastalarda arttığını göstermişlerdir (11). Başka bir çalışmada da OUAS hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi ile ilişkili bulunmuştur. OUAS mevcut olan hastalarda genelde abdominal obezite ve sık ateroskleroz oluşumuna bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonunun sonucu metabolik sendrom sık görülmektedir. OUAS ve metabolik sendromun ortak patolojik mekanizmaları paylaştığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(12). Bu nedenle OUAS'mu metabolik sendroma yol açmakta, yoksa metabolik sendrommu OUAS'a yol açtığı tartışılan bir konudur.

OUAS ve metabolik sendromun birlikte görüldüğü olgularda, OUAS için uygulanan tedaviler sonucunda, metabolik sendrom açısından da olumlu yönde tedavi edildikleri daha önceki çalışmalarda kısmen desteklenmektedir. Bu çalışmada, OUAS tanısı konulan ve metabolik sendromu olan olgularda, uygulanan sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisinin metabolik sendrom parametreleri üzerindeki etkilerini araştırarak, OUAS ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi açıklamak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.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.

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 amplitüdümlü 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(13).

REM dönemi: Düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareket aktivitesi oldukça yoğunken, diğer bazı zamanlarda göz hareketleri çok az ya da yoktur. REM döneminin bu iki farklı durumu fazik REM uyku ve tonik REM uyku olarak isimlendirilir. Uykudan REM döneminde uyananların yaklaşık %80’i uyanırken son gördükleri rüyaları hatırlayabilirler (14, 15).

2.2. Uyku Bozuklukları

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik

tablolarına uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir. Amerikan Uyku Tıbbi Akademisinin (AASM) 2005 yılında yeniden düzenlediği uyku bozuklukları sınıflamasına göre (ICSD.2), uykuda solunum bozuklukları 5 ana başlık altında 14 alt başlık olarak ele alınmıştır (Tablo 1) (16).

Tablo 1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (AASM – ICSD-2).

1. İnsomniler
2. Uyku solunum bozuklukları a) Santral uyku apne sendromları b) Obstrüktif uyku apne sendromları c) Uyku ilişkili hipoventilasyon /hipoksemik sendromlar d) Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi e) Diğer uyku ilişkili solunum bozuklukları
3. Santral orjinli hipersomniler
4. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar
8. Diğer uyku bozuklukları

2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

2.3.1. Prevalans

OUAS'ın prevalansı günümüzde erişkin popülasyonda kadınlarda %1,2-2,5, erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Young'ın 1993'te yaptığı Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında yaşları 30-60 arasında değişen 602 olgu polisomnografi (PSG) ile değerlendirilmiş ve erkeklerde %24, kadınlarda %9 oranında OUAS tespit edilmiştir (5).

2.3.2. Tanımlar

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.

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

Hipopne: Hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda en az %3'lük azalma ve arousal gelişmesidir.

Arousal: Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine ve uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (17).

Apne-Hipopne İndeksi (AHİ): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder (18).

Desatürasyon İndeksi (Dİ): Saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır.

Minimal Oksijen Satürasyonu (MOS): Gece boyunca gözlenen en düşük oksijen satürasyonudur.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: 1997 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association) OUAS'u "uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonları epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonundaki azalma ile karakterize bir sendrom" olarak tanımlamıştır. Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk hali ile birlikte $AHI \geq 5$ olduğu klinik durumdur. OUAS sınıflaması AHİ'e göre yapılır (Tablo 2).(18)

Tablo 2. OUAS Sınıflaması (21)

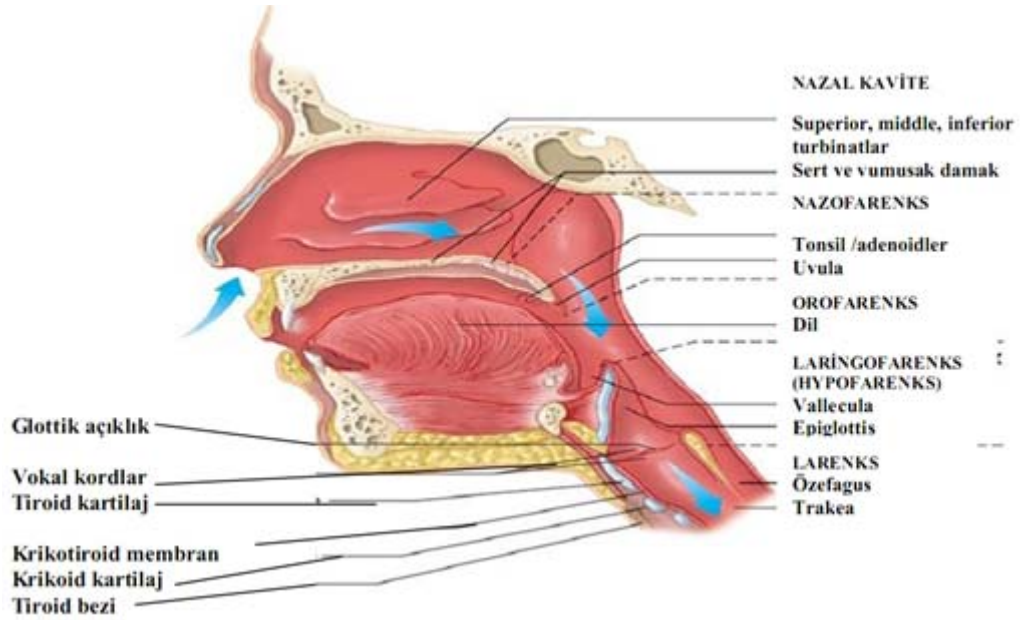
AHI <5	NORMAL
AHI 5-15	HAFİF
AHI 16-30	ORTA
AHI > 30	AĞIR

2.3.3. Risk Faktörleri

En güçlü risk faktörleri obezite ve yaşı 65'in üstünde olmasıdır. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir (19). Pozitif aile öyküsü solunumsal uyku bozukluğu riskini 2 ila 4 kat arasında arttırmaktadır. OUAS riskini arttıran kraniofasyal anormallikler yüksek ve dar sert damak, elonge yumuşak damak, küçük çene ve anormal overjet (alt ve üst kesici dişler arasındaki mesafe). Akut üst solunum yolu infeksiyonu ile birlikte alerjik rinit veya anatomik bir nedene bağlı olan gece nasal konjesyonun horlama ya da OUAS ile ilişkili olduğu deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (20). Down sendromu, Pierre Robin sendromu ve diğer konjenital kraniofasyal anormallikler de sık olarak OUAS patofizyolojisinde suçlanmaktadır (4). Irka ait faktörlerinde bir risk faktörü olduğuna inanılmaktadır (21). Epidemiyolojik çalışmalarda alkol tüketimi ve OUAS varlığı birlikte saptanmıştır. Alkol kullanımı genioglossus ve diğer dilatör kasların aktivitesini azaltarak havayolu açıklığının sağlanmasını engellemektedir. OUAS gelişiminde sigaranın rolü; havayolu inflamasyonu ve sigara ile ilişkili hastalık, azalmış kan nikotin seviyelerinin etkisi mekanizmalarını içerir. Hipotroidi, akromegali ve polikistik over sendromu gibi durumlarda da OUAS ortaya çıkabilir veya şiddeti artabilir. Özellikle hipotroidi ve akromegalide, ödeme bağlı olarak farengal hava yollarında geri dönüşümlü duvar kalınlaşması mevcut duruma yol açmaktadır (22). Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti sedatifler, uyku deprivasyonu ve supin postür ile de artabilir (23). Otonomik sinir sistemi lezyonları (Tip 1 diyabet, kronik üremi, disotonomi) duysal iletiyi bozabilir, havayolu daralmasına verilecek yanıtı geciktirebilir ve bu bozukluklar OUAS'ı ortaya çıkarabilir veya kötüleştirebilir (24, 25).

2.3.4. OUAS Anatomi ve Fizyopatolojisi

ÜSY, burun deliklerinden trakeaya kadar uzanan ve çok amaçlı kullanılan komplike bir yapı olup OUAS açısından en önemli bölge “ farinks” tir. Farinks yalnızca basit bir havayolu değil, solunum, sindirim ve fonetik gibi birçok fizyolojik fonksiyonu olan dinamik bir pasajdır. Üst solunum yolu 3 bölgeye ayrılır (Şekil 1) (26, 27).



Şekil 1. ÜSY anatomisi

1. Nasofarenks: Nasal koanalar ve sert damak arasında yer alır.
2. Orofarenks: Nasofarenks ve hipofarenks arasında yer alır ve 2 bölgeye ayrılır.
 - a- Retropalatal bölge (Velofarenks) : Sert damak ve yumuşak damağın distal sınırı arasında yer alır.
 - b- Retroglossal bölge: Yumuşak damağın distal sınırı ile epiglot arasında yer alır.
3. Hipofarenks: Dil kökü ve larenks arasında yer alır. ÜSY’da OUAS açısından önemli diğer diğer yapılar, ÜSY dilatör kasları, faringeal duvarlar ve lateral farengeal yağ yastıklarıdır. ÜSY dinamik bir yapı olup, açıklığı solunum sikluslarının fazlarına bağlı olarak değişmektedir.

Uyanıkken solunum sırasında ÜSY çaplarındaki değişiklikler 4 fazda inceleyebilir (11)(28):

1. Faz: İspirasyonun başında, muhtemelen ÜSY dilatör kaslarının aktivasyonu sonucu ÜSY alanı artar.

2. Faz: İspirasyonun geri kalan kısmında ÜSY alanı nispeten sabit kalır. Bu nedenle havayolunu kollabe edici intraluminal negatif basınç ile havayolunu açık tutmaya çalışan ÜSY dilatör kas aktivitesi arasında bir denge söz konusudur.

3. Faz: Ekspirasyonun başında, ÜSY dilatör kas aktivitesi azalmakla birlikte, muhtemelen pozitif intraluminal basınç nedeniyle havayolu genişler.

4. Faz: ÜSY çapları ekspirasyonun sonuna doğru hızla azalır, havayolu dinlenme pozisyonundadır. Ancak pozitif intraluminal basınç veya ÜSY dilatör fazik aktivitesi olmadıkça daha fazla açık tutulamaz. Bu nedenle havayolu özellikle ekspirasyon sonunda kollabe olmaya eğilimdedir.

OUAS patogenezini anlayabilmek için öncelikle normal anatomi, fizyoloji ve ÜSY obstruksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörleri incelemek gerekir (Tablo 3) (26, 29).

Tablo 3. ÜSY obstruksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler

Genel Faktörler	Cinsiyet Yaş Obezite Horlama İlaçlar Genetik
Anatomik Faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstruksiyon
Mekanik Faktörler	Havayolu çapı ve şekli Supin pozisyonu Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınc Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vasküler faktörler
Nöromuskuler Faktörler	Üst solunum yolu dilator kasları Dilator kas/diyafragma ilişkisi Üst solunum yolu refleksleri
Santral Faktörler	Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum Arousal Sitokinler

2.3.5. OUAS'da Tanı Yöntemleri

2.3.5.1. Klinik Tanı

Tanı için A,B ve D veya C ve D varlığı gerekir.

A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;

- i. Uyanırken istem dışı uyku epizodları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomniya yakınmaları
- ii. Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma
- iii. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi.

B.Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;

i. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)

ii. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özafagus manometrisinin kullanımı ile görülür.)

C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;

i. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)

ii. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özafagus manometrisinin kullanımı ile görülür.)

D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.

OUAS'nun çok sayıda çok sayıda 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 bilinmektedir. Bir başka deyişle; yalnızca klinik özellikler ile kesin OUAS tanısı koymak mümkün değildir. Tipik klinik özellikler ile ancak tanı olasılığı yüksek olgular belirlenebilir (16, 30-32).

2.3.5.2. Radyolojik Tanı

Üst solunum yolunun (ÜSY) görüntülenmesi, OUAS'ın biyomekanik temelini, patofizyolojisini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin etki mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayan bir araştırma tekniğidir. Ancak OUAS tanısından çok uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Sefalometri

Kemik ve yumuşak doku sınırlarının değerlendirildiği, baş ve boyun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür. Sefalometrik analiz ise film üzerinde kemiklere ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları ile mesafe, açı ve alan olarak ölçümler yapılmasıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında, üstün kemik ve yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde ayrıntılı bilgiler sağlayan, yaygın olarak bulunan, non-invaziv, kolay uygulanabilir, ancak pahalı ve radyasyon maruziyeti olan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku, özellikle de adipoz doku rezolüsyonu açısından MR'a kıyasla daha kısıtlı bilgi sağlar.

Manyetik Rezonans (MR)

OUAS'lı olgularda adipoz doku dahil ÜSY ve çevre yumuşak dokuları, radyasyona maruz kalmadan aksiyal, sagittal ve koronal planlarda mükemmel görüntüleyebilen, güçlü, non invaziv bir görüntüleme yöntemidir.

Floroskopi

Uyanıkken ve uykuda ÜSY'nun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Lateral floroskopi ve polisomnografinin birlikte uygulanmasına ise somnofloroskopi ismi verilir.

Akustik Refleksiyon

ÜSY'na gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan non invaziv bir tekniktir. (30, 32, 33).

Nasofarengolarengoskopi

OUAS'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollebe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. (30, 32, 33).

2.3.5.3. Polisomnografi

Uykuda solunum bozukluklarının “altın standart” tanı yöntemidir. Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanabilir. Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler Tablo-4'de görülmektedir.

Tablo 4. Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler

1. Elektroensefalogram (EEG)
2. Elektromyogram (EMG-submental)
3. Elektromyogram (EMG-tibialis)
4. Elektrookülogram (EOG)
5. Elektrokardiyografi (EKG)
6. Oral/nazal hava akımı
7. Torako-abdominal solunum hareketleri
8. Kan oksijen saturasyonu
9. Vücut pozisyonu

Bu yöntemle uyku evreleri ve birçok fizyolojik parametre ayrıntılı olarak izlenmekte ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi sağlanmaktadır (34-36).

Veri Toplanması (Kayıt)

Klasik PSG uygulamasında biyolojik sinyaller kağıt üzerine mürekkeple kaydedilir. Yüksek kağıt maliyeti, kağıtların saklanmasıdaki zorluklar gibi faktörler nedeniyle komputere PSG'ler geliştirilmiştir. Digital sistemlerde veriler DAT kasetlere, optik disklere veya CD/DVD'lere kaydedilerek klasik PSG'lerin maliyet ve depolama sorunları aşılmıştır. PSG için genellikle uygulanan yöntem tüm gece boyunca (full-night) veya en az 6 saatlik kayıt yapılmasıdır.

Veri analizi (Uyku Skorlaması)

Analizde ilk adım, ölçüm tekniği, sinyal kalitesi ve kalibrasyonun incelenmesidir. Kayıt süresi, ışıkların söndürülme ve yanma zamanı ve bazı özel durumlar biyolojik sinyallerin değerlendirilmesi için bir zemin oluşturur. Klasik PSG'de skorlama uyku teknisyeni tarafından manuel olarak yapılır. Ancak son yıllarda gelişen bilgisayar teknolojisi sayesinde bu işlem daha kısa sürede yapılmaktadır. Klasik PSG ile aynı esaslar dahilinde kayıt ve skorlama yapan bu sistemlerde iki tür skorlama yapılabilir.

Bilgisayar destekli skorlama

Kayıt teknisyen tarafından monitörde epok epok izlenerek skorlama yapılır. Deneyimli bir teknisyen tarafından full-night PSG skorlamasının 83-186 dk., bilgisayar destekli skorlamanın ise 53-86 dk. zaman aldığı gösterilmiştir. Otomatik skorlama teknisyen desteği olmadan, programlanan bazı standart kriterlerle Ancak bu skorlamanın bazı dezavantajları vardır. Uyanıklıktan NREM evre-1 ve REM uykusuna geçişin tanınmasında, aurosal, epileptik aktivite ve parasomnilerin ayırımında yanlışlar olabilir. Uyku evrelemesi elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG) ve elektromyogram (EMG) aktiviteleri değerlendirilerek yapılır. (34-37).

Uyku evrelemesi

Araştırmacıya göre değişmekle birlikte, uygun bir zaman aralığı kaydın bir sayfası olarak kabul edilir ve buna 1 epok denir. Bu süre genellikle 30 saniyedir. Daha uzun süreli epoklarda kısa süreli bazı değişiklikler atlanabileceğinden önerilmemektedir. Önerilen skorlama bir kaydın epok-epok skorlanmasıdır. (34, 38-41). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin Dr. Iber Conrad başkanlığında oluşturduğu bir çalışma grubu uzun süren çalışmalar sonunda, uyku ve ilişkili olayların skorlanması konusunda yeni kuralları belirlemiş ve 2007 yılında yayınlamıştır. Artık günümüzde bu uzlaşma raporu kuralları esas alınmaktadır (39, 41, 42). Bu bilgilerin ışığı altında uyanıklık ve uyku evrelerinin özellikleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

A. Uyku evreleri uyanıklık (W), evre I (N1), evre II (N2), evre III (N3) ve REM (R)' den oluşmaktadır. (Non-REM evre 4 uyku terminolojisinden kaldırılmıştır).

B. Epoklara göre skorlanır

1. Uyku evrelerinin skorlanması için 30 saniyelik epoklara ihtiyaç vardır.
2. Her epok bir evre ile isimlendirilir.
3. İki evre aynı epokta yer alıyorsa, epoğun yarısından fazlası hangi evre ise o evre olarak adlandırılır.

4. Solunum skorlaması: PSG’de solunumsal olayların skorlanmasında da artık AASM’nin uyku ve ilişkili olayların skorlanması konusunda yayınladığı uzlaşma raporu kuralları esas alınmaktadır (42). Buna göre uykuda görülen anormal solunumsal olaylar; apne, hipopne, RERA, hipoventilasyon ve Cheyne-Stokes solunumu olarak tanımlanmıştır (43).

2.3.6. OUAS’nun Klinik Özellikleri

OUAS’ın semptomları Tablo 2’de görülmekte olup majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.

Tablo 5. OUAS Semptomları (53).

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

2.3.6.1. Obstrüktif Uyku Apnenin Kardiyovasküler Sonuçları

Epidemiyolojik veriler obstrüktif uyku apnenin (OUA) sıklığının kardiyovasküler kliniklerinde oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı

zamanda, uyku kliniklerinde kardiyovasküler hastalıklara genel populasyona göre daha sık rastlanmaktadır.

Sempatik aktivasyon

Sempatik aktivasyon gece ile sınırlı olmayıp, gün boyu devam eder. Plazma ve idrarda gösterilen artmış nörepinefrin konsantrasyonu ve mikronörografi ile kanıtlanmış yüksek kas sempatik sinir aktivitesi, sempatik aşırı aktivitenin gündüz de devam ettiğini göstermektedir (44-46).

Oksidatif stres

OUA'da tekrarlayıcı hipoksi ve reoksijenasyon epizodları oksidatif stres mekanizmalarını tetiklemekte ve serbest oksijen radikallerinin gelişimine neden olmaktadır (47).

İnflamasyon

OUA hastalarında hipoksi ve oksidatif stres sistemik inflamasyonun tetiklenmesinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında OUA'de gece boyunca tekrarlayan uyku bölünmeleri de inflamasyon kaskadını aktive etmektedir (48).

Endotelyal Disfonksiyon

Sistemik inflamasyon, sempatik aktivasyon, kan basıncı dalgalanmaları ve oksidatif stres endotelyal disfonksiyon gelişiminde rol oynamaktadır.

İnsülin rezistansı ve lipid metabolizması

OUA hastalarında uyku bölünmeleri, sempatik aktivasyon ve hipoksi insülin ve leptin rezistansına neden olabilir (49). İnsülin rezistansının bilinen vasküler etkilerinin OUA hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişimine katkısı da araştırılmaktadır. OUA hastalarında bozulmuş lipid metabolizması olduğuna yönelik veriler mevcuttur. Kilo bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen leptinin OUA hastalarında yüksek bulunması, KVH'ların ortaya çıkışında farklı bir yolu da işaret ediyor olabilir. Ayrıca leptin rezistansı bu hastalarda trombosit agregasyonu gelişimini de kolaylaştırır (50).

Arteriyel Hipertansiyon

OUA ile hipertansiyon arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik çalışma ile desteklenmiştir (107-110)(51) OUA tanısı olmaksızın sadece horlama semptomuna sahip olanlarda dahi horlamayan hastalara göre HT sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Günümüzde OUA hastaları arasında HT sıklığının %50, HT hastalarında OUA prevalansının ise %25 olduğu kabul edilmektedir (53).

Pulmoner Hipertansiyon

OUA'de PH ortaya çıkabilir ancak prevalansı düşüktür ve çoğunlukla primer pulmoner HT'da rastlanan basınçlara kıyasla daha düşük olan 25-30 mmHg basınçları aralığında bulunur (54).

2.3.6.2. Uykuda solunum bozukluklarının kardiyovasküler sistem dışı sonuçları

1. Metabolik Sendrom
2. DM/Glukoz intoleransı
3. Gündüz aşırı uyku hali/Uyku kısıtlanması
4. Endokrin değişiklikler
5. Lipid metabolizması
6. Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar
7. Göz
8. Trafik ve iş kazaları
9. Seksüel disfonksiyon
10. Gastroözafagial Reflü (GÖR),
11. Nefrolojik hastalıklar
12. Mortalite
13. Kadın hastalıkları
14. OUA ve Cerrahi

2.3.6.2.1. Metabolik Sendrom (MS)

The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve IDF (International Diabetes Federation- 2005 ayrı ayrı MS tanı kriterleri oluşturmuşlardır (Tablo 6) (55).

Tablo 6. IDF (International Diabetes Federation- 2005 MS tanı kriterleri (55).

Bel çevresinin erkekte 94 cm, kadında 80 cm 'ye eşit veya üzerinde olmasıyla birlikte, hastada aşağıdaki 4 kriterden 2 tanesinin bulunmasıyla metabolik sendrom tanısı koyulur:
a) Kan trigliserid ≥ 150 mg/dl olması veya artmış olan trigliserid için ilaç tedavisi alıyor olmak,
b) Kan HDL kolesterol erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl 'nin altında olması veya düşük olan HDL için ilaç tedavisi alıyor olmak,
c) Sistolik kan basıncının 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının 85 mmHg 'ya eşit veya üzerinde olması ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak.
d) Açlık kan şekerinin 100 mg/dl' ye eşit veya üzerinde olması ya da Tip 2 Diyabet tanısı bulunması

MS patogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, metabolik kökenli, birbiri içine geçmiş faktörlerin bir araya gelmesi ile ortaya çıkmaktadır. Abdominal obezite ve İnsülin rezistansı (İR) varlığı bu sendromun esas belirleyicileri olmuştur (56). Genetik yatkınlık, fiziksel inaktivite, yaşlılık, inflamatuvar ve hormonal disregülasyon gibi faktörlerde MS gelişimine katkıda bulunur (57). MS prevalansı ülkeler ve coğrafyalar arasında da farklılıklar göstermektedir. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezitenin epidemik hal almaya başlaması nedeniyle prevalans giderek artma eğilimindedir (58). Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklar için çok sayıda riskin bir arada olduğu klinik bir durumdur. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda MS'un DM, kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları ve mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (59).

2.3.6.2.1.1. Metabolik Sendromun Klinik Sonuçları

Klinik olarak DM başladığında da kardiyovasküler hastalıklar belirgin olarak artış göstermektedir. DM ve kardiyovasküler hastalıklar dışında MS aynı zamanda polikistik over sendromu, karaciğer yağlanması, kolesterol safra taşları, astım, uyku bozuklukları ve bazı kanser tiplerinde gözlenmektedir (60).

2.3.6.2.1.2. Metabolik Sendromun Komponentleri

MS'un kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olarak 6 adet bulgusu vardır (60).

1. Abdominal Obezite
2. Atherojenik dislipidemi
3. Hipertansiyon
4. İnsülin Rezistansı +/- glukoz intoleransı
5. Proinflamatuvar evre
6. Protrombotik evre

2.3.6.2.1.3. MS Patogenezi

MS, üç muhtemel etyolojik kategoriye ayrılabilir. Bunlar; obezite ve yağ dokusu anormallikleri, insülin rezistansı ile diğer bağımsız faktörlerin (hepatik, vasküler ve immünolojik orjinli moleküller) bir araya gelmesidir. Yaş; proinflamatuvar durum ve hormonal değişiklikler gibi faktörler patogeneze dolaylı olarak katkıda bulunur (60).

Obezite yüksek tansiyona, artmış serum kolesterolüne, azalmış HDL kolesterole ve hiperglisemiye yol açar. Abdominal obezite özellikle metabolik risk faktörleriyle ilişkilidir. Artmış olan yağ dokusundan bazı ürünler salgılanır. Bunlar non Esterifiye yağ asitleri (NEFA), sitokinler, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 ve adiponektindir. Yüksek plazma NEFA düzeyi kas ve karaciğerdeki lipidleri artırır bu da İR'ı artırır. Artmış PAI-1 düzeyi protrombotik duruma katkıda bulunur (60). MS abdominal (özellikle endokrin organlarda) yağ dokusunda artış ve bunun

sonucunda fazla miktarda zararlı yağ asitleri, angiotensin 2 ve adipokinazların dolaşıma salınması ile karakterizedir. Artmış yağ asitleri kasların glukozu uptakini inhibe eder. Artmış yağ asitleri ve Angiotensin II pankreasta harabiyete neden olarak hiperglisemi durumunda yetersiz insülin salınımına neden olur ve bunun sonucunda da İR gelişir (61). İR ve bunun sonucu olarak gelişen hiperinsülinemi direkt olarak kendileri metabolik risk faktörleridir. İR obezite ile ilişkilidir ve genellikle vücut yağ oranı arttığı durumlarda artış gösterir (60).(62)

2.3.6.2.1.4. Metabolik Sendromda Risk Faktörlerinin Yönetimi

Öncelikli amaç; klinik olarak aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) riskini azaltmaktır. Tedavi, istenenin üzerinde olan LDL-C düzeyi, hipertansiyon ve diyabete yöneliktir. Tip 2 diyabeti olmayan metabolik sendromlu hastalarda, tip 2 diyabetin önlenmesi diğer bir önemli amaçtır. Tanı almış diyabeti olan hastalarda yönetim, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek olan riski azaltmayı hedef alır. Metabolik sendrom yönetiminde esas olan, obezite, insülin direnci, fiziksel inaktivite ve aterojenik diyet gibi altta yatan risk faktörlerinin, yaşam tarzı değişiklikleri ile düzenlenmesidir. Mutlak risk yeterince yüksek ise ilaç tedavisine geçilmelidir. İlaçlı tedavide öncelik, LDL düzeyleri, hipertansiyon ve kan şekere yöneliktir (63).

Abdominal Obezite

Kalori alımının azaltılması ve egzersiz ile kilo verilmesi yanında, bunun idame ettirilmesi, abdominal obezite ve metabolik sendromu olan hastalarda öncelikli tedavi yaklaşımıdır. Amaç, 6-12 ayda, başlangıç kilosunun % 7-10'u kadar kilo kaybının sağlanmasıdır. Bu günlük kalori alımının 500-1000 kalori azaltılmasını gerektirir.

Yüksek riskli, seçilmiş hastalarda, ilk tedavi seçenekleri olmamakla beraber, kar-zarar hesabı göz önünde bulundurularak, ilaç veya cerrahi tedaviler düşünülebilir.(63)

Fiziksel İnaktivite

Fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kaybına yardımcı olacağı gibi, metabolik risk faktörlerinde düzelme ve özellikle ASKH riskinde azalmaya yol açacaktır.

Güncel yaklaşım, tempolu yürüyüş gibi egzersizlerin, tercihen her gün, 30-60 dakika yapılmasıdır.(63)

Aterojenik veya Diyabetojenik Diyetler

Kilo kaybı ve günlük kalori alımının azaltılması yanında, diyet, doymuş yağ, basit şekerler, tuz ve kolesterolden fakir, sebze, meyve ve tam tahıllardan zengin olmalıdır. Yüksek karbohidrat alımı dislipidemiye arttırabilir. ATP III, günlük kalorinin % 25-35'inin yağlardan sağlanmasını önermektedir. Yağ içeriği % 35'i geçerse LDL'yi korumak için gereken düşük doymuş yağ alımını sürdürmek zor olmakta, % 25'in altına düşerse de, trigliseridler yükselip, HDL düşebilmektedir. Bu nedenle çok düşük yağ içeren diyetler, metabolik sendromlu hastalarda aterojenik dislipidemiye alevlendirebilir (63).

Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, anormal trigliserid ve apo-B düzeyleri, küçük LDL partikülleri ve düşük HDL den oluşmaktadır. ATP III'e göre aterojenik dislipidemi, normal LDL hedefine erişildikten sonra lipid düşürücü tedavi için bir hedef haline gelebilmektedir. Yani, yüksek LDL metabolik sendromda tedavinin birinci hedefidir.

Aterojenik dislipidemisi olup, trigliserid 200mg/dl olan hastalarda, HDL dışı kolesterol (non-HDL-C), LDL düzeyi normale eriştikten sonra diğer bir tedavi hedefi olmaktadır. Bir diğer ikincil hedef yüksek LDL'deki proteinin % 95'ini oluşturan apo-B'dir.⁵ Bazı yazarlar, toplam apo-B'yi lipid düşürücü tedavinin hedefi olarak non-HDL-C'ye daha üstün tutarlar.⁹² ATP III, LDL den sonra ikincil hedef olarak, apo-B'den ziyade non-HDL-C üzerinde durmaktadır.(64)

Kan Basıncı Kontrolü

Hipertansif hastalarda, diyabet veya kronik böbrek hastalığı yokluğunda, tedavide amaç, kan basıncının <140/90 mmHg olması iken, diyabet veya kronik böbrek hastalığı varlığında hedef <130/80 mmHg'dir (65). Kan basıncındaki hafif yükseklikler, kilo kontrolü, fiziksel aktivitenin artırılması, tuz alımının azaltılması ve diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol edilebilir. Bunlar yetersiz ise anti-hipertansif tedaviye geçilir. Bazı araştırmacılar, metabolik sendromda, özellikle tip 2 DM ya da kronik renal hastalık varlığında, hipertansiyonda birinci basamak tedavi

olarak anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, bunları tolere edemeyen hastalarda ise anjiotensin reseptör blokerlerini (ARB) önermektedir. ACE inhibitörleri veya ARB ile renin anjiotensin sisteminin inhibisyonu diyabetin ortaya çıkma riskini düşürebilir.

Yüksek Kan şekeri

Bozulmuş açlık glisemisi veya glikoz tolerans bozukluğu olan metabolik sendromlu hastalarda, kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması tip 2 diyabet gelişimini geciktirebilir. Tip 2 diyabetli hastalarda, dislipidemi ve hipertansiyon tedavisi yanında, mikro ve makrovasküler komplikasyonların azaltılması için, hemoglobin A1C değerinin < % 7 olması hedeflenmelidir (66).

Protrombotik ve Proinflamatuvar Durumlar

Metabolik sendromda görülen protrombotik durum için en uygun yaklaşım, kontraendike olmadığı durumlarda, kanıtlanmış ASKH'sı olan veya ASKH açısından yüksek riskli olan hastalarda düşük doz aspirin kullanılmasıdır. (63)

2.3.6.2.1.5. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Metabolik Sendrom Birlikteliği

MS çeşitli komorbiditelerin bir araya gelmesi ile oluşan ve çeşitli organları tutan sistemik bir hastalık görünümündedir (67). Erişkin OUA olgularının çoğunluğu MS bulgularından yakınmaktadır (67). OUA'nın bazı bulguları, uyku apnesinin MS'un bir parçası veya manifestasyonu olduğunu düşündürmektedir. Son 20 yıl içinde OUA'lı hastalarda metabolik disfonksiyonun çeşitli tiplerinin varlığı saptanmış ve 1990'lı yılların sonunda OUA ile MS arasındaki ilişki nedeniyle "sendrom Z" olarak isimlendirilmiştir (68).

MS, OUA hastalarında sıklıkla bulunur. Son yıllarda obezite prevalansında artışa paralel olarak MS prevalansında da artış olmuştur (11). Obezite MS'un ana belirleyici bulgularındandır ve aynı zamanda OUA gelişiminde de bilinen risk faktörüdür (69). OUA ile özellikle android tip santral obezite, hipertansiyon ve glukoz intoleransının varlığı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. MS'lu hastalarda abdominal ve boyun bölgesinin yağlanması OUA ve restriktif akciğer hastalıklarına predispozisyon yaratır (70). OUA'daki uyku bölünmeleri ve intermittan hipoksi ile

tekrarlayan obstrüktif olaylar, MS'da görülen çeşitli kardiyometabolik bulguların gelişimini tetikleyen patogenetik mekanizmaları aktifleştirir (71).

OUA'daki intermittan hipoksinin tekrarlayan epizotlarını takiben reoksijenasyon gerçekleşir ve iskemi–reperfüzyon etkisine yol açar. Bunun sonucunda da reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilmektedir. ROS inflamatuvar yolu kontrol eden NF-kb (nükleer factor kappa-light –chain-enhancer of activated B cells) gibi transkripsiyon faktörleri upregüle eder. OUA'da görülen uyku bölünmeleri ve baskılanması, nörohumoral yolu etkiler, sistemik inflamasyonu aktive eder ve oksidatif stres duyarlılığını artırır (72). NF-kb inflamatuvar yoldaki bazı genlerin transkripsiyonunda anahtar rol oynar ve MS ile atheroskleroz patogeneğinde rol oynar (73). NF-kb aktivasyonunun OUA ve kardiyometabolik riskler arasında anahtar rolü vardır. Artmış oksidatif stres NF-kb 'yi stümüle eder ve inflamasyonu ortaya çıkarır. Kontrol gruplarına göre OUA'lı hastaların dolaşımdaki nötrofil ve monositlerde artmış NF-kb bağlanma aktivasyonuna sahip olduğu ve CPAP tedavisi ile şiddetli OUA'larda bunun düzeltilebildiği saptanmıştır (74). OUA'da en çok çalışılan sitokinler TNF-alfa ve IL-6 dır. Obez kişilerde beyaz yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonu TNF-alfa ve IL-6 nın kaynağıdır. MS'da dolaşımdaki hücrel adezyon molekülleri artmaktadır (75). OUA'lı hastalarda da dolaşımdaki soluble hücrel adezyon moleküllerinin artmış olduğu veya dolaşımdaki monosit ekspresyonunun arttığı ve bunun herikisinin de CPAP tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır (76). Protrombik faktörlerden fibrinojen ve PA-1, MS'un en önemli bileşenlerindedir. Fibrinojen inflamatuvar uyarıya cevap olarak karaciğerden sentezlenir. OUA'lı hastalarda fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. PAI-1 yağ kökenli bir protrombotik faktördür ve OUA hastalarında obeziteden bağımsız olarak artmış olduğu gösterilmiştir (77). Batın CT çekimlerinde visseral yağ birikimi >100 cm² ise MS için tanısal bir bulgudur (56). Total vücut ağırlığı, VKI ve vücut yağ dağılımı OUA ile koreledir. Vücut ağırlığının her 10 kg artışı OUA riskini 2 kat arttırmaktadır. VKI'inde her 6 kg/m² artış OUA riskini 4 kat arttırmaktadır. Obezite ve OUA arasında resiprokal bir ilişki vardır. Obezite sadece OUA riskini artırmamakta, aynı zamanda uyku apnesi de kilo alımı ve obeziteyi arttırmaktadır. OUA'nın visseral yağ dağılımı üzerine bağımsız etkisi vardır. OUA'lı hastalarda CPAP tedavisinin visseral yağ birikimini azalttığı gösterilmiştir (78).

MS'un en önemli 2 parametresi İR ve abdominal obezitedir (56). İR DM'un belirleyicisidir. Eğer OUA, İR şiddetini artırırsa bu dolaylı olarak diğer metabolik durumları (hipertansiyon, hipertrgliseridemi ve viseral obezite gibi) etkiler. OUA, İR ve MS'un hepsi santral obezite ile ilişkilidir (79). Obezitenin anatomik/mekanik yük ve solunum kontrolü üzerine olan negatif etkisi nedeniyle üst havayolu kollapsı gelişiminde önemli etyolojik faktör olduğuna inanılmaktadır. Visseral yağ metabolik olarak aktif bir dokudur ve fazla miktarda proinflamatuvar veya vazoaktif maddeler üretir. Bunlar da metabolik ve vasküler fonksiyonların regülasyonunda önemli roller oynar (75). Sleep Hearth Health çalışmasında 6440 erkek ve kadında yapılan çalışmada OUA subgrupları arasında total kolesterol açısından farklılık olmadığı saptanmış. Ancak AHİ ile HDL arasında ters bir orantı saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle gençlerde AHİ ile trigliserid düzeyleri arasında doğru orantı olduğu saptanmıştır (80).

2.3.7. OUAS Tedavisine Genel Yaklaşım

Günümüzde OUAS tedavisi büyük ölçüde mekanik olarak üst havayollarının genişletilmesine yöneliktir. Bugüne kadar etkinliği üzerine uzlaşa sağlanmış tek tedavi pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulamasıdır (81). Uygun olarak kullanıldığında sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) veren cihazlar üst havayollarındaki kollapsı etkili biçimde eradike edebilmektedirler (82). Ancak tolere edilmesinde ve uyumdaki problemler nedeniyle bu cihazın toplumdaki etkinliği %50'lere kadar düşmektedir (83). Diğer tedavi yöntemlerinden ağız içi araç uygulamaları, özellikle ağır obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) olgularında yetersiz etkinliğe sahiptir. Cerrahi tedavi ise, yüksek kompliyans sağlamasına rağmen, başarı oranının düşük ve uzun dönem etkinliğinin yetersiz olması nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir (82).

2.3.7.1. Yaşam Biçimi Değişiklikleri

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi USB'nda da öncelikle alınması gereken bazı tedbirler ve hayata geçirilmesi gereken yaşam biçimi değişiklikleri vardır.

2.3.7.1.1. Obezite ve Kilo Verme

Toplumda obstrüktif uyku apne sendromu prevalansının artışı obezite, erkek cinsiyet, yaş ve kalımsal faktörler gibi bir takım risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir (5). Bunların arasında obezite uyku apne için risk faktörleri arasında en güçlü olanlardan biridir (84). Kilo verme, uyku apnenin tedavisinde etkinliği yüksek bir strateji olmayı sürdürmektedir (85, 86).

2.3.7.1.2. Sigara Bırakma

Epidemiyolojik araştırmalar sigara içmenin artmış horlama ve obstrüktif uyku apne (OUA) prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (87).

2.3.7.1.3. Alkol bırakma

Alkolün hem uyku hem de uyanıklık üzerinde son derece olumsuz etkileri bulunmaktadır (88).

2.3.7.1.4. Sedatif İlaçlardan Kaçınma

Benzodiazepinler sedatif hipnotik yani merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçlardır ki bu, uykuda ventilasyonun kontrolünü olumsuz olarak etkileyebilir (89).

2.3.7.1.5. Pozisyon Eğitimi

Bazı yazarlar, yalnızca sırtüstü yattıklarında OUA'leri olan hasta grupları tanımlamışlardır (90). Buna pozisyonel OUA denilmektedir ve bu hasta kategorisinde pozisyon eğitiminin (hastaları sırtüstü yatmaktan kaçınmaları konusunda eğitmek) OUA'nin kaybolması için yeterli olduğunu öne sürmüşlerdir.(91, 92)

2.3.7.2. Uykuda Solunum Bozukluklarında Cerrahi Tedavi

Hafif OUAS'da öncelikle sosyal açıdan, orta-ağır OUAS'da tıbbi açıdan gerekli bir tedavidir. Hafif OUAS'da cerrahi genellikle tek tedavi yöntemi olarak, orta-ağır OUAS'da ise gerektiğinde diğer tedavi yöntemleriyle birlikte uygulanır. Hafif OUAS'da genellikle tek aşamalı bir veya iki seviyeli cerrahi planlanırken, orta-

ağır OUAS'da genellikle iki aşamalı çok seviyeli cerrahi gereklidir. Bu çerçevede sigara ve alkol kullanma alışkanlığı olmayan, kilo fazlalığı olmayan (VKI<30), sistemik hastalığın eşlik etmediğı, üst solunum yolundaki anatomik bozukluğu tek seviyede olan, SHH veya hafif OUAS olan, tedaviye uyum gösterebilecek ve beklentileri çok aşırı olmayan kişiler cerrahi tedavi için ideal hastalardır (93).

2.3.7.3. OUAS'da Diş hekimliğı Uygulamaları

OUAS tedavisinde ağıziçi aygıt uygulamasının yararlı bir tedavi alternatifi olduğı bilinmektedir. Bunun en önemli nedenleri ağıziçi aygıt kullanımının kolay olması, elektrige bağılı olmaması ve sosyal açıdan ve seyahat sırasında taşımaya ve kullanıma elverişli olmasıdır. Günümüzde OUAS tedavisinde en etkili olan ağıziçi aygıtlar mandibuler ilerletici aygıtlardır (MIA). Bu tip bir aygıt uyumadan önce alt ve üst dişler üzerine takılmakta ve sabah uykudan kalkınca ağızdan çıkarılmaktadır. (Şekil 2) (94).

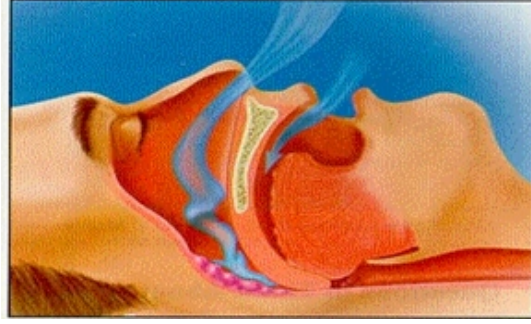


Şekil 2. Ağız içi aygıt tipleri

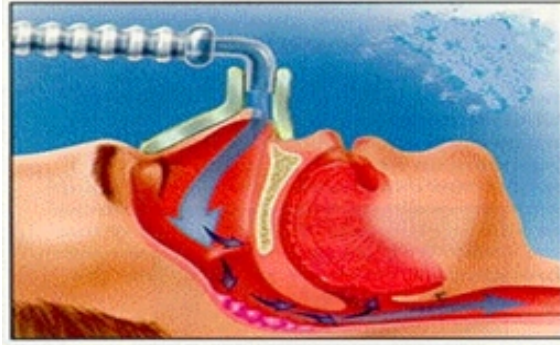
2.3.7.4. Uykuda Solunum Bozukluklarında Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) Tedavisi

İnspirasyon sırasında solunum pompa kaslarının kasılması ile oluşan emme basıncı üst solunum yolunda negatif intralüminal basınç meydana getirir. Uyku sırasında üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi inspiriyum sırasında oluşan negatif

intraluminal basıncı dengeleyerek üst solunum yolunun açık kalmasını sağlar. (Şekil 3) (5). Pozitif havayolu basıncı (Positive Airway Pressure: PAP) tedavisi ise üst solunum yoluna pozitif basınç uygulayarak, mekanik bir stent etkisi ve akciğer volümlerini arttırması ile uyku sırasında üst solunum yolunun açık tutulmasını sağlar (Şekil 4) (94-96).



Şekil 3. OUA'de ÜSY tıkanıklığı



Şekil 4. PAP tedavisi ile ÜSY açıklığı

2.3.7.4.1. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)

CPAP cihazları inspiyumda ve ekspiryumda havayolunda sürekli sabit bir basınç oluşturur. CPAP cihazları ilk defa Sullivan ve arkadaşları tarafından 1981 yılında geliştirilmiştir. 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 H₂O 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 arttırır böylece üst solunum yolunda sürekli sabit basınç sağlar. (97).

2.3.7.4.2. CPAP Tedavisinin Metabolik Sendrom Üzerine Etkileri

CPAP tedavisinin glukoz metabolizmasına etkisi üzerinde yapılan çalışmalarda çalışmanın yapılma tekniği, populasyonu ve glukoz metabolizması ölçümleri, farklılıklar göstermektedir. OUA tedavisinin İR ve DM kontrolü üzerine pozitif olarak anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır. CPAP tedavisi ile insülin duyarlılığında anlamlı iyileşme olduğu ve bu iyileşmenin obez olmayanlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır (98). Yapılan çalışmalarda 3-4 aylık CPAP tedavisi ile postprandiyal interstisyel glukoz seviyelerinin düzeldiği, HbA1c seviyelerinde düzelmelerin olduğu saptanmıştır (99). CPAP tedavisi ile açlık insülin seviyelerinde ve İR'da düzelmeler olduğu saptanmıştır. OUA'lı hastaların CPAP tedavisi ile hem DM olan hem de DM olmayan hastaların insülin duyarlılığında, açlık ve gece glukoz düzeylerinde düzelmeler saptanmıştır (100). Ancak bazı çalışmalarda ise CPAP tedavisinin glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır (101).

CPAP tedavisi OUAS'lı hastalarda insülin duyarlılığını birkaç gün içinde düzeltmektedir. Obez olmayan hastalarda, hastalığın şiddetinin İR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (102). Tüm bu sonuçlar OUAS'ın tek başına İR ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak OUA MS'un bir komponenti veya MS gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. OUA hastalarında MS prevalansı yüksektir (103). CPAP tedavisinin visseral yağ oranını azalttığına yönelik 2 çalışma (104, 105) olmasına karşın, İR veya visseral yağ oranında 3 aylık CPAP tedavisi ile değişiklik olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Ocak 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi'ne başvuran ve tek gece polisomnografi tetkiki yapılan 300 hastadan IDF (International Diabetes Federation) - 2005 kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan 88 hastanın dosyası retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri: Hastalara metabolik sendrom tanısı konulması ve $AHI \geq 5$ olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: MS dışında sistemik ya da akciğer hastalığı bulunan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan hastaların polisomnografik kayıtlarına ait raporlar incelendi. Toplam uyku süresi, uykuya dalma süresi, uyku mimarisi (Evre1,Evre 2,Evre 3, REM), Oksijen desatürasyon indeksi (ODI), en düşük oksijen satürasyon değeri, Apne-hipopne indeksi(AHI), arosal indeksi, kalp hızları(REM, non-REM dönemlerinde) gibi polisomnografi bulguları kaydedildi. Hastaların kan trigliserid, HDL, açlık kan glukozu, sistolik ve diyastolik arter kan basıncı bel çevresi, boyun çevresi ve vücut kitle indeksi tedavi öncesi ve sonrası değerlerine bakıldı ve günlük ne kadar CPAP tedavisi uyguladıkları kaydedildi. En az 6 ay CPAP tedavisini uygulayan 22 hastanın AHI, ODI değerleri ile “Metabolik Sendrom” parametreleri arasındaki ilişki ve metabolik sendromla ilişkili laboratuvar değerlerinde (tansiyon arteriyel, açlık kan şekeri, HDL, trigliserid, bel çevresi ölçümü) tedavi öncesi ile sonrasında ne kadar değişme olduğu araştırıldı.

Çalışma hastanemiz etik kurulu tarafından 29.06.2010 tarihli 05 sayılı karar ile onaylandı.

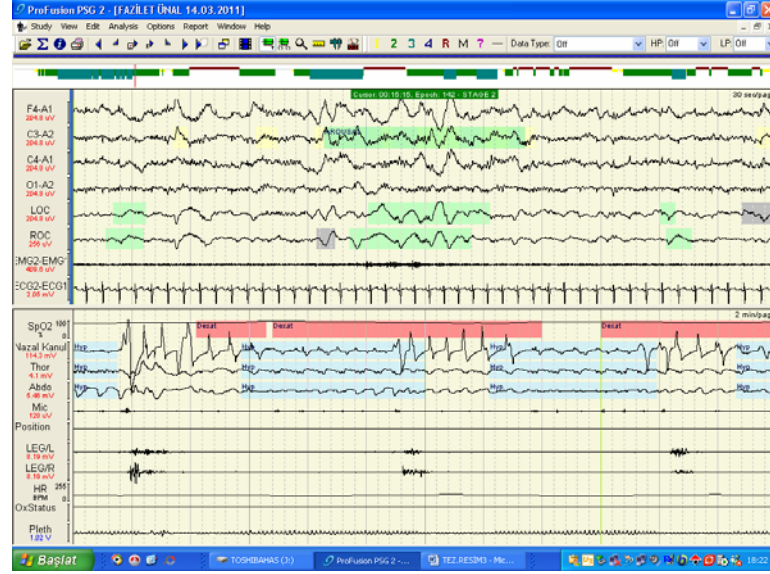
3.1. Polisomnografi

Uyku polikliniğinde değerlendirildikten sonra yapılan PSG sonucuna göre ağır OUAS tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. PSG randevusuna gelirken hastaların banyo yapmış olması ve erkek ise sakal tıraşı olarak gelmesi, hipnotik türü ilaçlar kullanıyorsa en az 5-10 gün önceden bırakması, uykuyu etkileyen ilaç kullanıyor ise kesilmesi, çalışmanın yapılacağı gün alkol ve kafeinli içecekler içmemesi, mümkünse gündüz uyumaması istendi. Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak, Compumedics (44 kanallı E- serisi, Australia) PSG cihazı ile polisomnografik inceleme yapıldı. PSG incelemesi esnasında EEG (C3-A2, C4-A1, O1-A2 ve F4-A1), 2 kanal EOG, EKG, EMG kayıtlaması (çene ve tibialis anterior kasından), oronazal hava akımı, toraks ve abdominal hareketler, vücut pozisyonu, pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen saturasyonu ölçümleri yapıldı (Şekil 5).

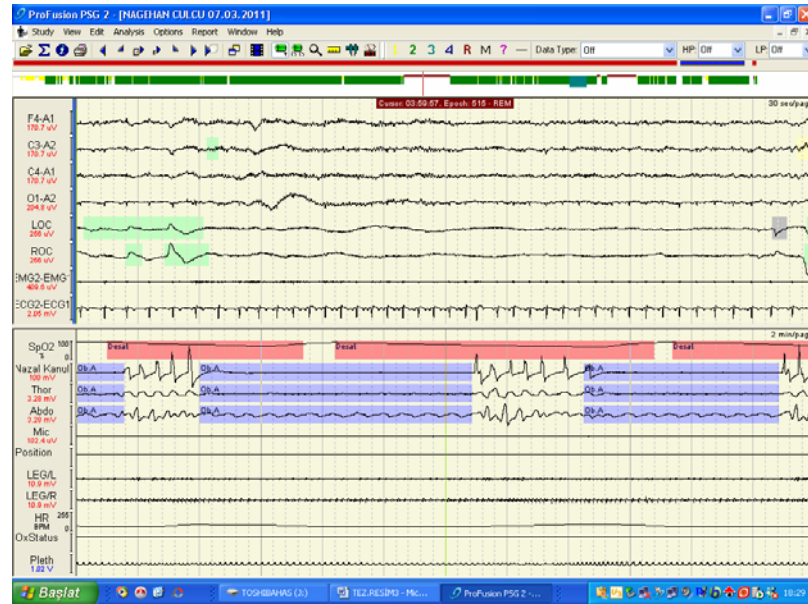


Şekil 5. Polisomnografi kaydı yapılacak olan bir OUAS hastası

PSG verileri Retchschaffen ve Kales rehberi ve ASDA (American Sleep Disorders Association) kriterlerine göre birbiri ile uyumu %80 olan iki göğüs hastalıkları uzmanı tarafından skorlandı. Apne ve hipopnelere (Şekil 7 ve Şekil 8) göre AHI değeri hesaplandı. $AHI \geq 30$ olan hastalar ağır OUAS olarak kabul edildi.



Şekil 6. PSG tetkikinde mavi ile işaretli alanlar hipopneyi, kırmızı ile işaretli alanlar desatürasyonları göstermektedir.



Şekil 7. PSG tetkikinde mor ile işaretli alanlar apneleri (obstrüktif), kırmızı ile işaretli alanlar desatürasyonları göstermektedir.

3.2. CPAP Tedavisi

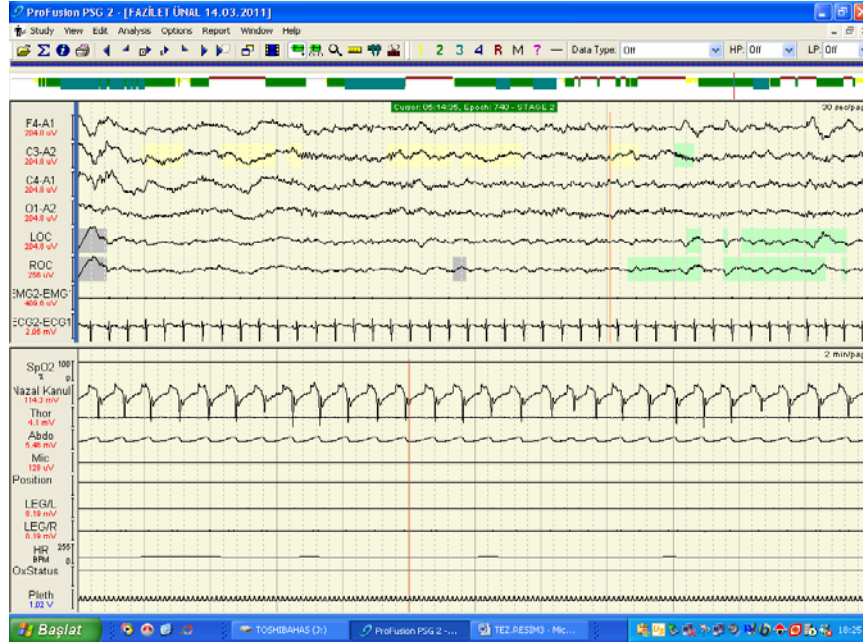
CPAP tedavisi için diagnostik PSG sonrası hastalara RESMED marka AUTOCPAP ile titrasyon yapıldı. CPAP titrasyonu ile semptomların ortadan kalktığı en düşük basınçlar saptandı. Bu basınçlarda tedaviye başlandı.



Şekil 8. CPAP maskesinin takılışı ve CPAP cihazı

CPAP tedavisi ile:

1. Apne ve hipopnelerin ortadan kaldırılması,
 2. Gece boyunca yeterli oksihemoglobin saturasyonunun sağlanması,
 3. Arousalların yok edilip uyku devamlılığının sağlanması,
 4. Uyku yapısının (uyku evrelerinin dağılımı ve sürelerinin) düzeltilmesi
- hedeflendi (Şekil 9) ve tüm olgularda PAP tedavisi kararı alınmadan üst solunum yollarında düzeltici cerrahi girişim açısından ayrıntılı bir KBB muayenesi yapıldı.



Şekil 9. CPAP tedavisi ile mevcut olan apne ve hipopneler düzelmektedir.

3.3. İstatiksel Analiz

CPAP tedavisi gören 22 hastadan elde edilen veriler faktöryel düzende tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniği (repeated measurement ANOVA) ile analiz edildi. Denemede cinsiyet faktörünün kadın ve erkek olmak üzere iki seviyesi, zaman faktörünün de başlangıç ve 6. ay olmak üzere iki seviyesi mevcuttu. Tekrarlanan ölçümler, zaman faktörünün seviyelerinde gerçekleştirilmiştir.

CPAP tedavisi gören 22 hastadan elde edilen veriler ODI sınıflamasına göre ve zaman faktörüne göre tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniğine göre değerlendirilmiştir. ODI sınıflaması, $ODI < 30$ ve $ODI \geq 30$ olmak üzere iki seviyeden, zaman faktörü ise başlangıç ve 6.ay olmak üzere iki seviyeden oluşmuştur.

Metabolik Sendrom görünen 88 hastadan elde edilen veriler faktöryel düzende iki faktörlü olarak varyans analizi tekniği ile analiz edilmiştir. Denemede cinsiyet faktörünün kadın ve erkek olmak üzere iki seviyesi, CPAP tedavisi faktörünün de CPAP alan ve CPAP almayan olmak üzere iki seviyesi mevcuttur. Çalışmada üzerinde durulan özellikler bakımından elde edilen değerlerden yararlanarak özellikler arasındaki doğrusal ilişkinin varlığı Pearson korelasyon katsayıları hesaplanarak irdelenmiştir.

İstatistik hesapları SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama + SS olarak gösterilmiştir. $P < 0,01$ ve $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde 2009-2010 yılları arasında uyku laboratuvarına yatan 300 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. IDF-2005 kriterlerine göre 88 hastada metabolik sendrom (MS) tesbit edildi (%29.3). 63'ü erkek (%71.6), 25'i kadındı (%28.4). 66 hasta (%75) hiçbir tedavi uygulamazken, 22 hasta (%25) CPAP tedavisi uygulamıştır. Çalışmaya alınan 88 hastanın yaş ortalaması; 49.61 ± 9.72 yıl olup, VKİ ortalaması ise; $33,06 \pm 5.73$ m²/kg bulundu. Hastalar tedavi yöntemlerine göre CPAP tedavisi alan (22 hasta) ve CPAP tedavisi almayan (66 hasta) olmak üzere önce iki gruba ayrıldı. Tablo 7'de çalışmaya alınan MS'lu hastaların demografik özellikleri gösterilmektedir.

CPAP tedavisi alan 22 hastadan 14 ünde hipertansiyon, 2 hastada ise diyabet mevcuttu. Tedavi almayan grupta ise 8 hasta hipertansif, 3 hasta ise diyabetikti. CPAP alan ve almayan tüm hastaların ortalama AKŞ'leri 100 mg/dl nin üzerindeydi. CPAP alan ve almayan tüm hastaların ortalama trigliserid düzeyleri 150 mg/dl nin üzerindeydi (Tablo 7).

Tablo 8'de çalışmaya alınan CPAP tedavisi alan MS'lu hastaların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri gösterilmektedir. CPAP alanlarda almayanlara göre 6.ayda MS'un 3 parametresinde düzelme gözlemlendi. CPAP tedavisi sonrası 22 hastanın 11'inde (%50) metabolik sendrom ortadan kalkmıştır.

Tablo 9'da çalışmaya alınan MS'lu hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri gösterilmektedir. CPAP tedavisi alan erkeklerde tedavi sonrası MS tanılı hasta sayısının azalma miktarı kadın hastalarla benzer orandaydı (%50). Tedavi almayan grubun AKŞ ve trigliserid ortalamaları daha yüksekti. Metabolik Sendromlu hastalardan AKŞ düzeyleri CPAP tedavisi alan erkeklerde azalma eğiliminde iken ($p>0.05$), kadınlarda hafif artmış olarak bulundu. Trigliserid ortalamaları CPAP tedavisi alan erkeklerde ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azalmış olarak bulundu ($p>0.05$).

HDL seviyesi ise CPAP tedavisi alan erkeklerde ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda artmış olarak bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 10).

CPAP tedavisi alan tüm hastalardan ODI<30 ve ODI≥30 olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Tedavi öncesi ve sonrası değerlere bakıldığında ODI<30 olanlarda sadece AKŞ düzelmeye eğiliminde iken ($p \geq 0.05$), trigliserid ortalaması hafif yükselmiş, HDL ise hafif düşmüş olarak tesbit edildi. ODI≥30 olan hastalarda ise AKŞ ve Trigliserid düşme eğilimindeyken, HDL ise istatistiksel anlamlı yükselmiş olarak bulundu. ($p < 0.05$) (Tablo 11)

Tablo 7. CPAP tedavisi alan ve almayan tüm MS'lu hastaların demografik özellikleri.

Özellikler	(Ortalama±SD veya n)		
	CPAP tedavisi alan	CPAP tedavisi almayan	Toplam
Hasta sayısı(n)	22 (%25)	66 (%75)	88 (%100)
Yaş	51,64±8.63	48.94±10.02	49.61±9.72
VKİ(kg/m ²)	34,6±5.74	32.54±5.68	33.06±5.73
Boyun çevresi(cm)	40.45±2.97	40.05±3.21	40.15±3.14
Bel çevresi(cm)	108.55±10.35	106,11±9.90	106.72±10.06
Tansiyon(mmHg)			
Sistolik	119.91±13.02	120,15±1.2	120.09±6.48
Diastolik	77.27±8.69	80.08±0.60	79.38±4.47
Ek hastalık Yok	6	54	61
Hipertansiyon	14	8	22
Diabet	2	3	5
Kalp hastalığı	-	-	-
AHI	52.16±17.14	42.74±26.08	45.1±24.42
AKŞ(mg/dl)	109.14±25.63	120.9±46.19	118.01±42.18
Trigliserid(mg/dl)	189.18±46.86	232.03±120.50	221.32±108.35
HDL(mg/dl)	41.73±9.48	41.3±6.88	41.41±7.58
ODI	45.74±24.50	39.73±23.59	41.23±23.82
Aurosol	26.67±18.64	26.05±16.7	26.2±2.15
REM(dk)	29.94±26.19	42.54±30.9	39.39±30.15
EVRE1(dk)	61.4±64.81	42.28±32.38	47.06±43.20
EVRE2(dk)	212.72±94.20	228.25±72.5	224.37±78.26
EVRE3(dk)	32.45±25.17	50.82±32.74	46.23±31.90
REM'de Kalp Hızı	70.68±10.40	73.2±9.3	72.57±9.61
Sigara kullanımı(kişi)	7(%31)	41(%62)	48(%54)
ESS	8.62±5.42	6,7±5.08	7.17±5.18

Tablo 8. CPAP tedavisi alan bütün MS'lu hastaların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri

Özellikler	CPAP tedavisi (Ortalama±SD veya n)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Hasta sayısı(n)	22	22
Yaş	51,64±8.63	51,64±8.63
VKİ(kg/m ²)	34,6±5.74	35.18±5.94
Boyun çevresi(cm)	40.45±2.97	41.32±3.04
Bel çevresi(cm)	108.55±10.35	110.45±9.87
Tansiyon(mmHg)		
Sistolik	119.91±13.02	120.5±13.21
Diastolik	77.27±8.69	78.55±12.04
Ek hastalık Yok	6	
Hipertansiyon	14	14
Diabet	2	2
Kalp hastalığı	-	-
MS	22	11(%50 azaldı)
AHI	52.16±17.14	5.84±5.96
AKŞ(mg/dl)	109.14±25.63	103.59±21.24
Trigliserid(mg/dl)	189.18±46.86	170.59±54.19
HDL(mg/dl)	41.73±9.48	44.59±6.39
ODI	45.74±24.50	-
Aurosal	26.67±18.64	-
REM(dk)	29.94±26.19	-
EVRE1(dk)	61.4±64.81	-
EVRE2(dk)	212.72±94.2	-
EVRE3(dk)	32.45±25.17	-
REM'de Kalp Hızı	70.68±10.40	-
Sigara kullanımı(kişi)	7(%31)	7(%31)

Tablo 9. CPAP tedavisi alan ve almayan hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri.

Özellikler	CPAP tedavisi alan			CPAP tedavisi almayan		
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam
Hasta sayısı(n)	16	6	22	47	19	66
Yaş	49.88±8.99	56.33±5.85	51,64±8.63	48.91±9.94	49±10.49	48.94±10.02
VKİ(kg/m ²)	32.89±3.6	39.18±8.06	34,6±5.74	30.98±3.73	36.42±7.66	32.54±5.68
Boyun çevresi(cm)	41.75±2.17	37±1.78	40.45±2.97	41±2.88	37.68±2.77	40.05±3.21
Bel çevresi(cm)	108.5±8.17	108.67±15.82	108.55±10.35	105.26±9.05	108.21±11.96	106,11±9.9
Tansiyon(mmHg)						
Sistolik	117.38±12.25	126.67±13.66	119.91±13.02	120.21±1.45	120± 00	120,15±1.2
Diastolik	75.94± 9.16	80.83±6.64	77.27±8.69	80.11±0.72	80± 00	80.08±0.6
Ek hastalık Yok	5	1	6	43	17	58
Hipertansiyon	9	5	14	4	4	8
Diabet	2	-	2	1	2	3
Kalp hastalığı	-	-	-	-	-	-
AHI	52.16±17.87	52.16±16.63	52.16±17.14	44.22±26.22	39.07±26.08	42.74±26.08
AKŞ(mg/dl)	111.13±29.61	103.83±9.06	109.14±25.63	120.96±43.1	121±54.37	120.9±46.19
Trigliserid(mg/dl)	188.5±40.9	191±64.62	189.18±46.86	250.36±129.33	186.68±81.87	232.03±120.5
HDL(mg/dl)	40±6.25	46.33±15.01	41.73±9.48	40.64±6.77	42.84±7.06	41.3±6.88
ODI	45.74±24.5	51.26±19.36	45.74±24.5	40.74±23.57	37.22±24.11	39.73±23.59
Aurosal	26.67±18.64	30.61±23.04	26.67±18.64	25.94±15.99	26.31±19.03	26.05±16.7
REM(dk)	29.94±26.19	22.5±16.39	29.94±26.19	42.63±31.10	42.31±31.24	42.54±30.90
EVRE1(dk)	61.4±64.81	34.5±21.44	61.4±64.81	40.21±30.42	47.42±37.16	42.28±32.38
EVRE2(dk)	212.72±94.20	188.5±66.37	212.72±94.2	233.7±71.42	214.78±75.58	228.25±72.50
EVRE3(dk)	32.45±25.17	30.91±22.18	32.45±25.17	46.98±31.34	60.31±35.01	50.82±32.74
REM'de Kalp Hızı	70.68±10.4	75±9.71	70.68±10.4	71.62±8.92	77.11±9.29	73.2±9.3
Sigara kullanımı(kişi)	7(%31)	1(%16)	7(%31)	35(%74)	6(%31)	41(%62)
ESS	8.62±5.42	8±6.06	8.62±5.42	6.93±5.29	6.23±4.76	6,7±5.08

Tablo 10. CPAP tedavisi alan erkek ve kadınların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri.

Özellikler	CPAP tedavisi alan erkek hasta			CPAP tedavisi alan kadın hasta		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Hasta sayısı	16	16	-	6	6	-
Yaş	49.88±8.99	49.88±8.99	-	56.33±5.85	56.33±5.85	-
VKİ(kg/m ²)	32.89±3.6	33.35±3.96	-	39.18±8.06	40.05±7.87	-
Boyun çevresi(cm)	41.75±2.17	42.56±2.47	-	37±1.78	38±1.54	-
Bel çevresi(cm)	108.5±8.17	109.56±7.79	-	108.67±15.82	112.83±14.75	-
Tansiyon(mmHg)						
Sistolik	117.38±12.25	118.19±12.7	-	126.67±13.66	126.67±13.66	-
Diastolik	75.94±9.16	77.69±13.62	-	80.83±6.64	80.83±6.64	-
Ek hastalık						
Yok	5	5		1	3	
Hipertansiyon	9	9		5	5	
Diabet	2	2	-	-	-	-
Kalp hastalığı	-	-		-	-	
MS	16	8 (%50 azaldı)		6	3 (%50 azaldı)	
AHI	52.16±17.87	7.01±6.49		52.16±16.63	2.71±2.53	
AKŞ(mg/dl)	111.13±29.61	103.31±24.26	p>0.05	103.83±9.06	104.33±11.3	p>0.05
Trigliserid(mg/dl)	188.5±40.9	176.75±55.42	p>0.05	191±64.62	154.17±51.71	p>0.05
HDL(mg/dl)	40±6.25	43±5.26	P<0.05	46.33±15.01	48.83±7.67	P<0.05
ODI	43.67±26.43	-		51.26±19.36	-	
Aurosol	25.19±17.34	-		30.61±23.04	-	
REM(dk)	32.73±28.99	-		22.5±16.39	-	
EVRE1(dk)	71.5±73	-		34.5±21.44	-	
EVRE2(dk)	221.78±103.2	-		188.5±66.37	-	
EVRE3(dk)	33.03±26.86	-		30.91±22.18	-	
REM'de Kalp Hızı	69.06±10.57	-		75±9.71	-	
Sigara kullanımı(kişi)	6(%37)	6		1(%16)	1	
ESS	9.14±5.24	-		8±6.06	-	

Tablo 11. CPAP tedavisi alan hastaların ODI'ye göre tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri.

Özellikler	CPAP tedavisi alan ODI<30 olan hastalar			CPAP tedavisi alan ODI≥30 olan hastalar		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Hasta sayısı(n)	5	5		17	17	
Yaş	47.8±10.13	47.8±10.13		52.76±8.14	52.76±8.14	
VKİ(kg/m ²)	34.76±4.7	34.44±5.28		34.56±6.14	35.4±6.25	
Boyun çevresi(cm)	42.4±2.07	42.8±1.64		39.88±2.99	40.88±3.25	
Bel çevresi(cm)	111±8.94	112.2±7.36		107.82±10.88	109.94±10.63	
Tansiyon(mmHg)						
Sistolik	116±8.94	116±8.94		121.06±14.02	121.82±14.17	
Diastolik	76±5.47	76±5.47		77.65±9.53	79.29±13.42	
Ek hastalık						
Yok	-	-				
Hipertansiyon	3	3		11	11	
Diabet	2	2		-	-	
Kalp hastalığı	-	-		-	-	
MS	5	2(%60 azaldı)		17	9(%47 azaldı)	
AHI	39.72±11.43	5.28±6.14		55.82±17.04	6±6.08	
AKŞ(mg/dl)	116.8±29.41	106±19.18	p>0.05	106.88±24.84	102.88±22.31	p>0.05
Trigliserid(mg/dl)	175.4±20.03	179.4±47.54		193.24±52.01	168±57.07	p>0.05
HDL(mg/dl)	43.6±8.26	41.8±6.05		41.18±9.97	45.41±6.43	p>0.05
ODI	9.87±11.23	-		56.29±15.35	-	
Aurosal	12.4±10.54	-		30.87±18.59	-	
REM(dk)	26.34±24.97	-		31±27.19	-	
EVRE1(dk)	108±111.63	-		47.7±38.98	-	
EVRE2(dk)	172.6±55.12	-		224.5±101.25	-	
EVRE3(dk)	32.8±18.71	-		32.35±27.27	-	
REM'de Kalp Hızı	61.2±8.43	-		73.47±9.47	-	
Sigara kullanımı(kişi)	2(%40)	2		5(%29)	5	

CPAP tedavisi alan hastalar cihazı ortalama 4 saatten az kullanan hastalar ve 4 saat ve daha fazla kullanan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu grupta ise AKŞ ve trigliserid düzelme eğilimindeyken HDL’de düşme mevcuttu. CPAP tedavisini 4 saat ve daha fazla uygulayan hastalarda AKŞ ve trigliserid düşme eğiliminde ($p>0.05$), HDL ise yükselmiş olarak bulundu ($p<0.01$) (Tablo 12)

Tablo 12. CPAP tedavisi alan hastaların ortalama kullanım süresine göre tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri

Özellikler	CPAP tedavisini ort. 4 saatten az kullanan hastalar			CPAP tedavisini ort. 4 saat ve daha fazla kullanan hastalar		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Hasta sayısı	4	4		18	18	
Yaş	48.75±10.9	48.75±10.9		52.28±8.29	52.28±8.29	
VKİ(kg/m ²)	32.7±3.67	32.7±4.7		35.03±6.1	35.73±6.15	
Boyun çevresi(cm)	39±2.94	40±2.44		40.78±2.96	41.61±3.14	
Bel çevresi(cm)	106.25±10.07	108.5±9.71		109.06±10.63	110.89±10.13	
Tansiyon(mmHg)						
Sistolik	117.5±12.58	117.5±12.58		120.44±13.41	121.17±13.6	
Diastolik	78.75±6.29	78.75±6.29		76.94±9.25	78.50±13.12	
Ek hastalık						
Yok						
Hipertansiyon	3	3		11	11	
Diabet	1	1		1	1	
Kalp hastalığı	-	-		-	-	
MS	4	2(%50 azaldı)		18	9(%50 azaldı)	
AHI	47.6±14.4	5.92±6.96		53.18±17.9	5.82±5.94	
AKŞ(mg/dl)	121.75±31.63	112.5±17.07	p>0.05	106.33±24.27	101.61±21.97	p>0.05
Trigliserid(mg/dl)	178±65.34	159.75±59.89	p>0.05	191.67±43.85	173±54.41	p>0.05
HDL(mg/dl)	55.75±12.94	47.25±10.43		38.61±4.99	44±5.41	P<0.01

4.1. Hastaların Parametrelerinin Varyans Analizlerinin Sonuçları

Hastaların parametrelerinin varyans analizi sonuçlarında, VKI ortalamalarında kadın ve erkeklerde farklılık tesbit edildi (p<0.05). Bel çevresi başlangıç ve 6 aylarda karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p<0.05). Boyun

Çevreleri karşılaştırıldığında erkek ve kadınlarda anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.01$). AKş, Trigliserid, HDL, TA sistolik ve TA diastolik parametrelerine göre erkek ve kadınlarda tedavi öncesi ve sonrası parametrelerde düzelme olmasına karşın anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (tablo 13)

Hastaların parametrelerinin varyans analizlerinin sonuçları tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların parametrelerinin varyans analizlerinin sonuçları

Parametre	İnteraksiyon	P değeri
Kilo	zaman*cinsiyet	p>0.05
VKI	cinsiyet	p<0.03
Bel çevresi	zaman	p<0.05
Boyun çevresi	cinsiyet	p<0.01
AKŞ	zaman*cinsiyet	p>0.05
Trigliserid	Zaman*cinsiyet	p>0.05
HDL	Zaman*cinsiyet	p>0.05
TA sistolik	Zaman*cinsiyet	p>0.05
TA diastolik	Zaman*cinsiyet	p>0.05
Trigliserid	Zaman*cihaz kullanımı	p>0.05
HDL	Zaman*cihaz kullanımı	p<0.01
AKŞ	Zaman*ODI	p>0.05
Trigiserid	Zaman*ODI	p>0.05
HDL	Zaman*ODI	p>0.05
TA sistolik	Zaman*ODI	p>0.05
TA diastolik	Zaman*ODI	p>0.05
HDL(6.ay)	Cinsiyet*CPAP	p<0.05
TA sistolik (6.ay)	Cinsiyet*CPAP	p<0.05
TA diastolik (6.ay)	Cinsiyet*CPAP	p>0.05
AKŞ(tedavi sonrası)	CPAP*ODI	p>0.05
Trigliserid (tedavi sonrası)	CPAP*ODI	p>0.05
HDL(tedavi sonrası)	CPAP*ODI	p>0.05
TA sistolik(tedavi sonrası)	CPAP*ODI	p>0.05
TA sistolik(tedavi sonrası)	CPAP*ODI	p>0.05

Hastaların vücut ağırlıkları bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*cinsiyet interaksiyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine zaman faktörünün seviye ortalamaları başlangıç ve 6.ay ortalamaları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kadın ve erkeklerin de ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildi.(p>0.05)

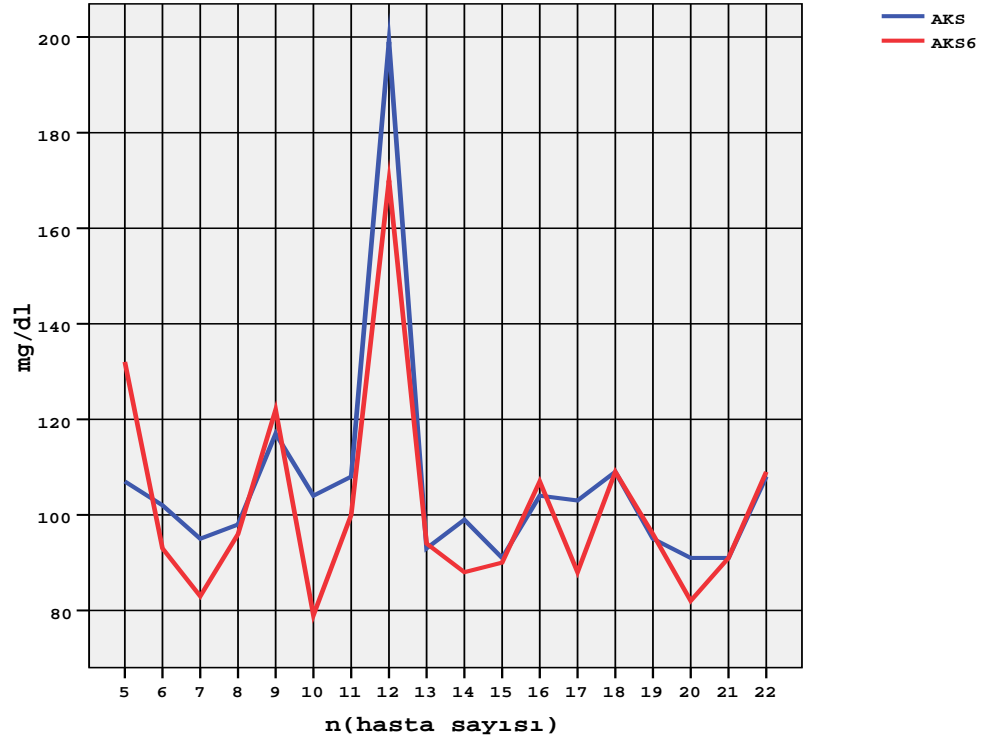
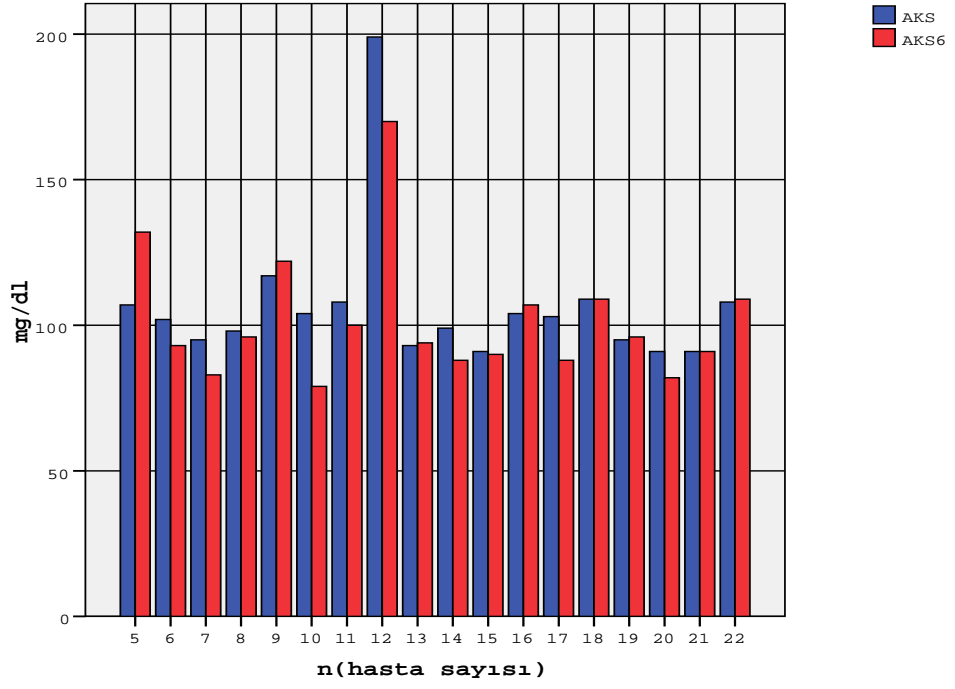
VKI özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman * cinsiyet interaksiyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Başlangıç ve 6.ay ortalamaları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat kadın ve erkeklerin VKI ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.03).

Bel çevresi bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman * cinsiyet interaksiyonu istatistiksel olarak anlamlıydı. Cinsiyetler açısından farklar istatistiksel

olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p=0.29$), tedavi başlangıcı ile 6. ay kontrollerine bakıldığında ortalamaları arasında fark mevcuttu ($p<0.05$).

Boyun çevresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*cinsiyet interaksyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Başlangıçla,6. ay ortalamaları arasında fark olmamakla birlikte ($p=0.36$) kadın ve erkek ortalamaları arasında fark mevcuttu ($p<0.01$).

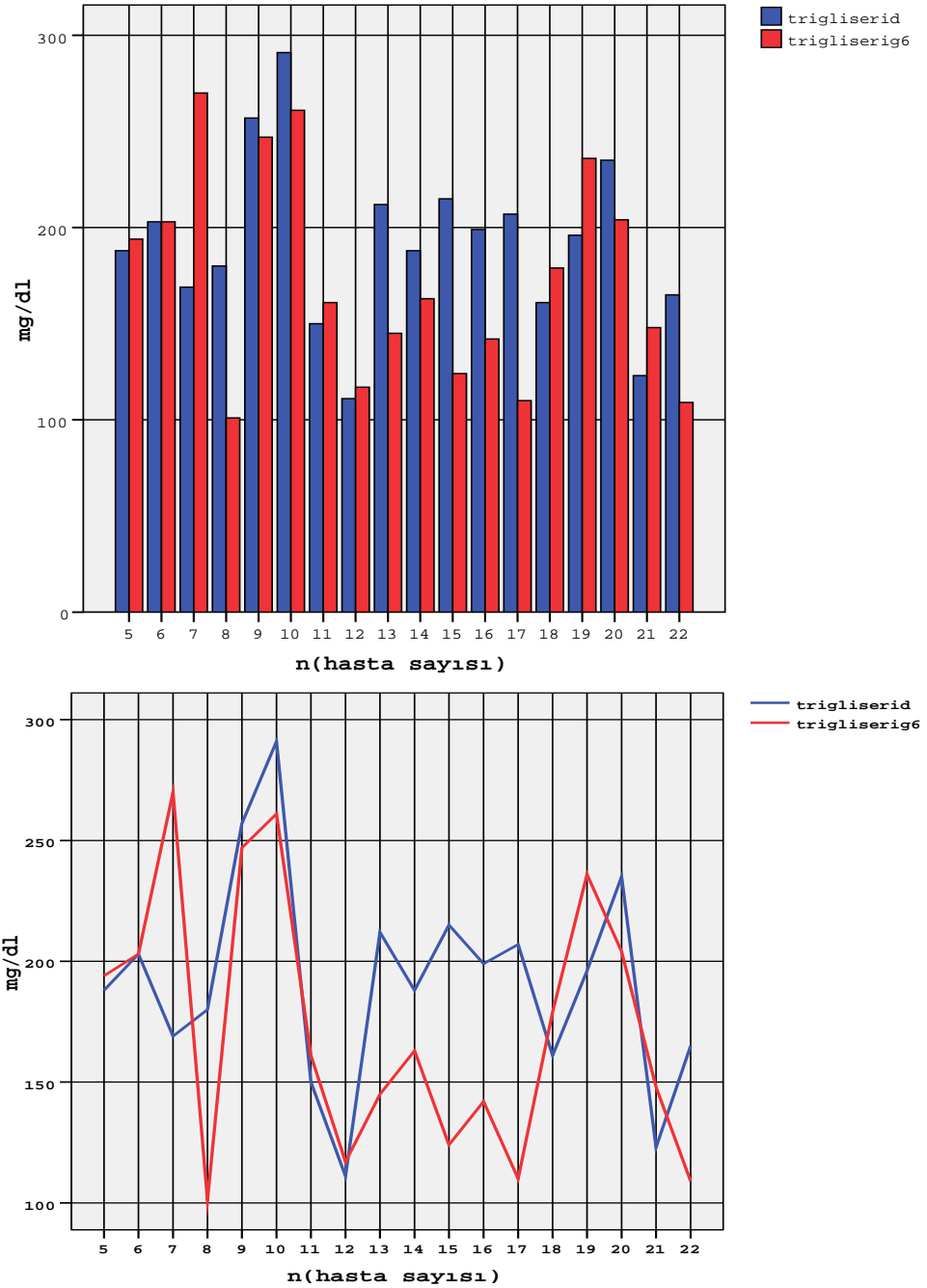
Kan şekeri parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*cinsiyet interaksyonunda anlamlı fark saptanmadı. (İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın, tedavi öncesindeki ortalamaya göre tedavi sonrasında azalma mevcuttu.) (Şekil 10)



Şekil 10. CPAP alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası AKŞ düzeyleri*

*Kırmızı renkli değerler tedavi sonrası 6.ay kontrol değerleridir.

Trigliserid parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman* cinsiyet interaksyonu açısından fark yoktu. Kadın-erkek cinsiyet arasında fark bulunmadı. Fakat tedavi öncesi ortalamaya göre tedavi sonrasında ortalama azalmış olarak bulundu ($p>0.05$). (Şekil 11)



Şekil 11. CPAP alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası trigliserid düzeyleri*

*Kırmızı renkli değerler tedavi sonrası 6.ay kontrol değerleridir.

HDL parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*cinsiyet interaksyonunda fark bulunmadı. Kadınlar ve erkekler arasında fark olmamakla birlikte, CPAP tedavisi alan erkeklerde ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda artmış olarak bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 10).

TA sistolik parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*cinsiyet interaksyonunda zaman ve cinsiyet açısından fark bulunmadı.

TA diastolik parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*cinsiyet interaksyonunda zaman ve cinsiyet açısından fark bulunmadı.

Trigliserid parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*cihaz kullanımı interaksyonu istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$).Fakat CPAP kullananlarda tedavi sonrası trigliserid ortalamaları azalmış olarak bulundu..

HDL parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*cihaz kullanımı açısından tedavi öncesi ve sonrası ($p<0.001$) ile günlük ortalama saat olarak az kullananlar ve çok kullananlar arasında istatistiksel olarak fark anlamlıydı ($p<0.01$).

AKŞ parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*ODI sınıflaması interaksyonu anlamlı değildi ($p>0.05$).

Trigliserid parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman* ODI sınıflaması interaksyonunda aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).Fakat $ODI<30$ olan hastalarda tedavi öncesinde TG ortalamaları , $ODI\geq 30$ üzerindeki gruba göre düşüktür.Tedavi sonrasında ise $ODI\geq 30$ üzerinde olan hastalarda trigliserid ortalama seviyesi azalmıştı.Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

HDL parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman * ODI sınıflaması interaksyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.12$). Fakat $ODI\geq 30$ olan hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası HDL ortalamasında artış mevcuttu.

TA parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda sistolik zaman*ODI sınıflaması interaksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

TA diastolik parametresi özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda zaman*ODI sınıflaması interaksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

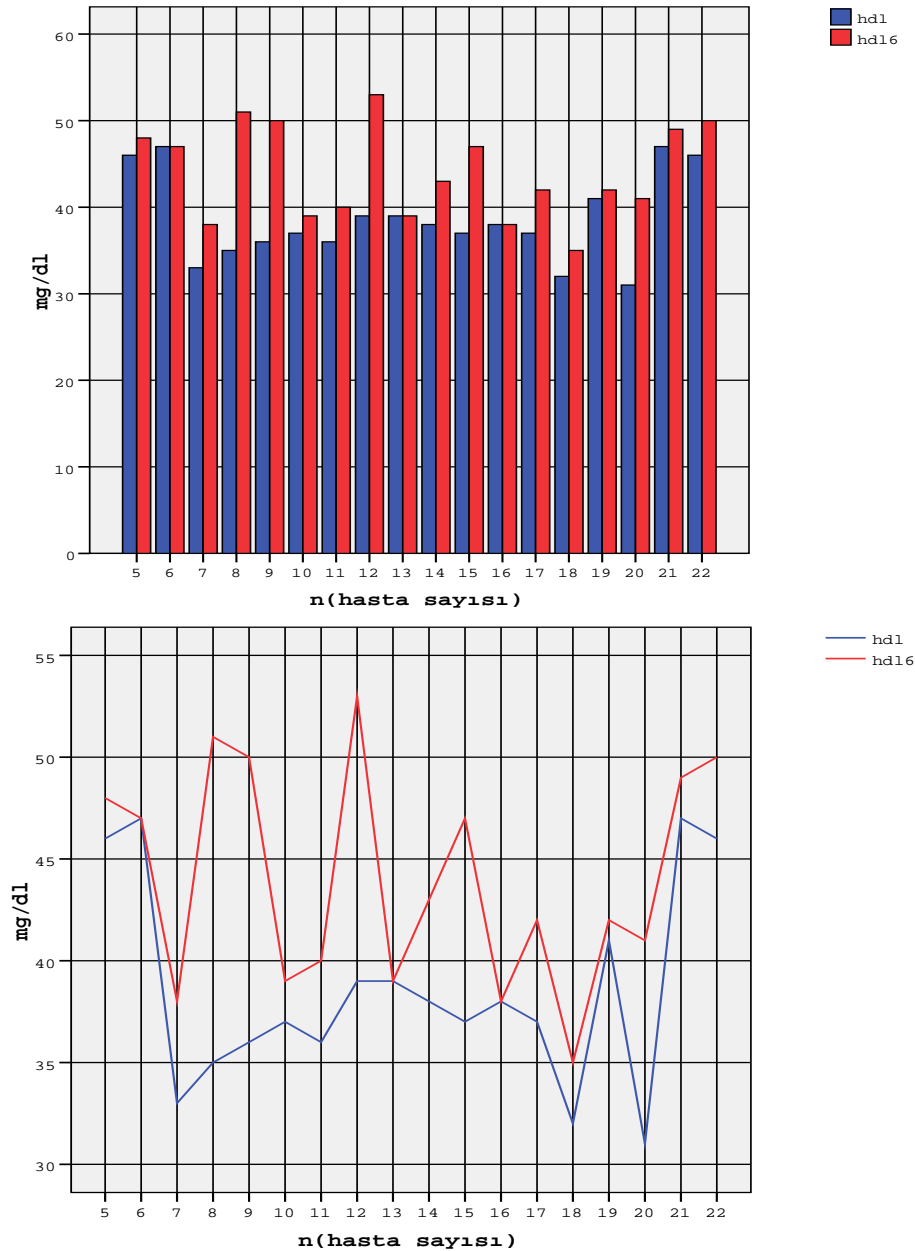
6.ay kontrol HDL özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda cinsiyet*CPAP interaksiyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Kadın ve erkeklerin HDL ortalamaları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). CPAP kullanan hastalarla kullanmayanların HDL ortalamaları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Hangi ortalamanın birbirinden farklı olduğu tablo 13 de ortalama üzerinde Latin harfleriyle gösterilmiştir. Cihaz kullananlarda HDL daha yüksektir.(Tablo 14)(Şekil 12)

Tablo 14. 6. Ay kontrol HDL açısından cinsiyet*CPAP interaksiyonu ($p<0.05$)

Cinsiyet	CPAP almayan	CPAP alan	Toplam
Erkek	40.64±6.77	43±5.26	41.7±6.45 (A)
Kadın	42.84±7.06	48.83±7.67	44.28±7.52 (B)
Toplam	41.3±6.88(a)	44.59±6.39(b)	

*Küçük harfler CPAP alanlarla, almayanlar arasındaki farklılığı ($p<0.05$),

*Büyük harfler cinsiyetler arası farklılığı göstermektedir. ($p<0.05$)



Şekil 12. CPAP alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL değerleri*

*Kırmızı renkli değerler tedavi sonrası 6.ay kontrol değerleridir.

6.ay kontrolde ölçülen TA sistolik özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda cinsiyet*CPAP interaksyonu istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). Bunun anlamı CPAP kullananlarla, kullanmayanların sistolik TA ortalamaları arasındaki farklar kadınlarda başka, erkeklerde farklıydı. Fakat bu değişkenlik klinik olarak anlamlı değildi.

6.ay kontrolde ölçülen TA diastolik özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda cinsiyet*CPAP interaksyonu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6.ay kontrolde ölçülen AKŞ özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda CPAP *ODI sınıflama interaksyonu açısından anlamlı değildi.Kadın-erkek olarak fark olmamakla birlikte 6.ay kontrol AKŞ ortalamaları cihaz kullananlarda düşük,kullanmayanlarda yüksek bulunmuştur.Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6.ay kontrolde ölçülen trigliserid özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda CPAP*ODI sınıflama interaksyonu açısından anlamlı değildi. ODI sınıflaması bakımından fark yoktur. CPAP kullanan kişilerde trigliserid düzeyinde düşme olmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6.ay kontroldeki HDL özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda CPAP *ODI sınıflaması interaksyonunda; cihaz kullanıp kullanmama ile ODI sınıflamasına göre fark yoktu.

6.ay kontroldeki sistolik TA özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda ODI*CPAP interaksyonunda anlamlı değildi.

6.ay kontroldeki diyastolik TA özelliği bakımından yapılan varyans analizi sonucunda ODI*CPAP interaksyonu da anlamlı değildi.

4.2. Hastaların Parametrelerinin Korelasyon Analizlerinin Sonuçları

Özellikler arası korelasyonlar Tablo 15’de verilmiştir.

Hastaların parametrelerinin korelasyon analizi sonuçlarında, bel çevresinin kilo, AHI ve ODI ile, boyun çevresinin ise kilo ve HDL(ters korelasyon) ile anlamlı korelasyonu saptandı.

AKŞ’inin trigliserid ile,

AHI’nin kilo ve ODI ile,

tedavi sonrası boyun çevresinin tedavi sonrası HDL ve trigliserid ile,

tedavi sonrası HDL’nin tedavi sonrası AKŞ ile aralarında anlamlı korelasyonlar saptandı. (Tablo 15)

Tablo 15. Korelasyonlar.

1.parametre ile	2.parametre	r	P değeri
Bel çevresi	kilogram	0.756	P<0.01
Bel çevresi	ODI	0.33	P<0.002
AHI	Bel çevresi	0.29	P<0.01
Boyun çevresi	kilogram	0.36	P<0.01
HDL	Boyun çevresi	- 0.58 (ters)	P<0.01
AKŞ	trigliserid	0.25	P<0.02
AHI	Kilo	0.24	P<0.03
AHI	ODI	0.76	P=0.00
Boyun çevresi(tedavi ile)	HDL(tedavi ile)	0.57	P<0.04
Boyun çevresi(tedavi ile)	Trigliserid(tedavi ile)	0.47	P<0.02
HDL(tedavi ile)	AKŞ(tedavi ile)	0.45	P<0.05

Bel çevresi ile kilogram arasındaki korelasyon katsayısı +0.756 olarak bulunmuş olup; istatistiksel olarak anlamlıydı.(p<0.01). Olguların bel çevresi arttıkça, ağırlıklarının da arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %75.6'dı.

Bel çevresi ile ODI özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.33 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı.(p<0.002). Olguların bel çevresi arttıkça ODI'lerinin de arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %33'dü.

AHI ile bel çevresi özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.29 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.01). Olguların AHI değeri arttıkça bel çevrelerinin de arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %29'du.

AHI ile Kilo özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.24 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı.(p<0.03). Olguların AHI değeri arttıkça kilolarının da arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %24'di.

AHI ile ODI özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.76 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.000). Olguların AHI değeri arttıkça ODI'lerinin de arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %76'dı.

HDL ile boyun çevresi özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı -0.58 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. (p<0.01). Olguların boyun çevresi arttıkça HDL parametrelerinin de azaldığı saptandı. Bu azalışın derecesi %58'di.

6.ay kontrolde ölçülen HDL ile 6.ay kontrolde ölçülen AKŞ özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.45 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.05$). Olguların 6.ay kontrolde ölçülen HDL parametresi arttıkça 6.ay kontrolde ölçülen AKŞ parametrelerinin de arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %45'di.

Boyun çevresi ile kilo özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.36 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.001$). Olguların boyun çevresi arttıkça kilolarının da arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %36'dı.

6.ay kontrolde ölçülen boyunçevresi ile 6.ay kontrolde ölçülen trigliserid düzeyi özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.47 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.02$). Olguların boyun çevresi arttıkça trigliserid düzeylerinin de arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %47'di.

6.ay kontrolde ölçülen boyun çevresi ile 6.ay kontrolde ölçülen HDL özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.57 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.004$). Olguların boyun çevresi arttıkça HDL parametrelerinin de arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %57'di.

Boyun çevresi ile AKŞ arasında ise korelasyon yoktu.

AKŞ ile TG özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı 0.25 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0.02$). Olguların AKŞ arttıkça TG düzeylerinin de arttığı saptandı. Bu artışın derecesi %25'di.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız Metabolik Sendromlu ağır OUAS hastalarında CPAP tedavisi ile MS parametrelerinin değişimini karşılaştıran nadir çalışmalardan biridir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak diyet ve egzersiz programı uygulamayan hastaların, CPAP tedavisi alırken VKİ ortalamalarının arttığı fakat MS ile ilgili parametrelerin ise düzeldiği görüldü.

Obstrüktif uyku apne sendromu, yüksek açlık kan şekeri seviyeleri, bel çevresi artışı, düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid seviyeleri ile sempatik aktivasyon, endotelyal disfonksiyon, sistemik inflamasyon, hiperkoagülasyon ve insülin rezistansı gibi birçok karakteristik özelliği bulundurması nedeniyle metabolik sendromun bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü, metabolik sendrom da abdominal obezite, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve kan şekeri yüksekliği ile kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 Diyabet gelişme riskinin artmasıyla karakterize bir sendromdur (107). İnsan ve hayvan deneylerinde; OUAS'ın TNF-alfa ve IL-6, İR'nı arttırdığı ve intermittan hipoksinin hipertansiyon, İR ve aterosjenik dislipidemi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (111,118). OUAS'da artan sitokinlerin metabolik sendromda da artması (111), metabolik sendrom ile OUAS arasında, hatta hastalığın şiddeti ile lineer bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir (103).

Yapılan çalışmalarda metabolik sendromu olan olgularda 3- 5 kat daha fazla oranda OUAS görülürken, MS prevalansı OUAS hastalarında, genel populasyondan ve OUAS olmayan obez kişilerden daha yüksektir (107). OUAS olan olgularda MS prevalansı %19 ile %87 arasında değişmektedir (113-115). OUAS'lı hastalarda OUAS olmayanlara göre 6 kat daha fazla MS varlığı saptanması, OUAS'ın, MS'un prevalansını arttırdığını göstermektedir (108). Ülkemizde ise prevalans %30 ile 40 arasında değişmektedir (109). Kanbay ve arkadaşlarının çalışmasında OUAS olgularında prevalans %39.7 olarak saptanmış, bu oran hafif olgularda %25.5 iken, orta – ağır olgularda %74.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise önceki çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiş olup, 300 OUAS'lu hastanın 88 inde (%29) oranında MS saptanmıştır. MS'lu hastaların 10 hastada (%11) hafif OUAS, 12 hastada (%13) orta OUAS ve 66 hastada ise (%76) ağır OUAS tesbit edildi.

Yetişkin popülasyonun %5'ni etkileyen OUAS, yetişkin kadınların %2'sinde, erkeklerin ise %4'ünde (K/E=1/2) görülmektedir (5). OUAS olan kadın ve erkeklerde metabolik sendrom görülme sıklığı, OUAS olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (K/E=2/3) (115). Çalışmamızda metabolik sendrom tanısı konulan hastaların %71.6'sı erkek, %28.4'ü kadındı (K/E=2/5). Önceki çalışmalara göre erkeklerde daha çok görülmesinin nedeni uyku laboratuvarına başvuran hastaların çoğunlukta erkek olmasından kaynaklanmaktadır. Fakat CPAP tedavisi alan grup ile CPAP tedavisi almayan grup arasında kadın/erkek oranı açısından fark yoktu.

Çalışmaya alınan 88 hastanın yaş ortalaması; 49.61 ± 9.72 yılı. Çalışmamızda CPAP alan gruptaki kadınların yaş ortalamaları 56.33 ± 5.85 bulundu. Bu oran CPAP tedavisi alan erkeklerin yaş ortalamasından ve CPAP tedavisi almayan erkek ve kadınların yaş ortalamasından daha yüksekti ($p > 0.005$). Bu bulgu literatürle uyumlu olup, OUAS'nun kadınlarda ileri yaşlarda daha fazla görülmesini desteklemektedir (110). Hastaların VKİ ortalaması ise; 33.06 ± 5.73 m²/kg iken CPAP tedavisi alan kadınların VKİ; 39.18 ± 8.06 olup, CPAP alan erkeklerden ve CPAP tedavisi almayan kadın ve erkeklerden daha yüksekti. Bu ağır OUAS'ın kadınlarda erkeklere göre daha yüksek VKİ'lerinde görülmesine bağlıdır (111). VKİ'nin 30'dan yüksek olması obezitenin OUAS ve MS için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (19).

Çalışmamızda boyun çevresi erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksekti ($p < 0.01$) ve bel çevreleri ise erkek ve kadınlarda yakın değerlerde olup, MS'lu hastalarda bel çevrelerinin artmış olduğu saptandı. Tedavi öncesi boyun çevresinin kilo ve HDL (ters korelasyon) ile anlamlı korelasyonu mevcuttu. Boyun çevresi artışının OUAS ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde boyun çevresi artışının HDL azalmasına neden olması; OUAS'nun metabolik sendroma eğilimi arttırması, dolayısıyla OUAS'nun HDL azalmasına neden olmasından dolayı olabilir. Bu nedenle OUAS'nun tedavisinin (özellikle CPAP ile) HDL artışına neden olması beklenmektedir. Bununla birlikte, tedavi öncesi bel çevresinin kilo, AHI ve ODI ile anlamlı korelasyonunun bulunması, bel çevresi artışının abdominal obezite, metabolik sendrom ve OUAS ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Vgontzas ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda CT ile saptanan visseral abdominal yağ birikiminin, subkutanöz ve total yağ birikiminden daha fazla oranda OUAS ile kuvvetli ilişkisinin

olduğunu saptamışlardır (112). Peppard ve arkadaşlarının çalışmasında %10 kilo alınmasının uyku apnesi gelişmesini 6 kat artırdığı, %10 kilo verilmesinin de AHI'inde %26 azalma sağladığını göstermişlerdir (113).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak OUA ile glikoz intoleransı ve insülin rezistansı arasındaki ilişki ortaya konmuştur (114). OUA hastalarında yüksek glikoz seviyeleri tespit edilmiş olup tip II diyabet gelişimi açısından yüksek risk altında oldukları saptanmıştır (115). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, CPAP tedavisi alan erkeklerde tedavi öncesi açlık kan şekeri değerleri kadınlara göre daha yüksekti. Fakat CPAP tedavisi almayan erkek ve kadınların açlık kan şekeri ortalamaları arasında fark olmadığı gibi, açlık kan şekeri ortalamaları tedavi öncesi CPAP alan gruba göre daha yüksek bulundu. Aynı zamanda CPAP almayan erkek hastalarda açlık kan trigliserid düzeyi ortalaması; 250.36 ± 129.33 olup, tedavi öncesi CPAP alan hastalara ve CPAP almayan kadınlara göre daha yüksekti. Bu durumun çalışmamızda sınırlayıcı noktalarından biri olan hasta popülasyonundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Erkeklerde, kadınlara göre tedavi öncesi kan HDL ortalama düzeyi daha düşük olup, bu metabolik sendrom kriterlerine göre beklenen bir durumdur. MS kriterlerine göre kan HDL düzeyi erkeklerde 40 mg/dl değerinden daha düşük olması gerekirken, kadınlardan ise 50 mg/dl den daha düşük olması MS kriteri olarak kabul edilmiştir (55).

CPAP tedavisi alan grupta erkek ve kadınların tedavi öncesi AHI değerleri arasında fark yoktu. Fakat CPAP alan grubun tedavi öncesi AHI ortalaması; 52.16 ± 17.14 olup, CPAP almayan gruba göre daha yüksekti. CPAP alan grupta tedavi öncesi ODI değeri daha yüksekti. CPAP alan kadınlarda tedavi öncesi arousal düzeyi ; 30.61 ± 23.04 olup, diğer hastalara göre daha yüksek bulundu. REM uykusu tedavi öncesi CPAP alan hastalarda CPAP almayan gruba göre daha düşük bulundu. Evre1 uykusu CPAP alan erkeklerde tedavi öncesi ; 61.4 ± 64.81 dakika olup, diğer hastalara göre artmış durumdaydı. Epwort skoru ise CPAP alan grupta tedavi öncesi daha yüksekti. Bütün bu farklılıklar CPAP alan grubun tüm hastaları ağır OUAS olan hastalardan oluşmasından kaynaklanmaktadır. OUAS'nun patolojik etkilerini göstermektedir. OUAS olan hastalarda yüzeyel uyku süresi artmakta, REM dönemi

azalmakta, sıkça arousal görülmekte ve gün içi aşırı uyku hali düzeyi (epworth düzeyi) artmaktadır.

OUAS'lı hastalarda OUAS olmayanlara göre daha fazla oranda hipertansiyon, daha yüksek açlık insülini, artmış insülin rezistansı, azalmış HDL ve artmış MS insidansı olduğu belirtilmektedir (108). Çalışmamızda CPAP tedavisi alan hastaların 14 ünde (%63) hipertansiyon, 2'sinde (%9) diyabet öyküsü bulunurken, tedavi almayan grupta hipertansiyon ve diabetes mellitus öyküsü daha azdı (sırasıyla %12 ve %4). Bu farklılığa CPAP tedavisi alan grupta hastaların tümün ağır OUAS'lı olması, CPAP tedavisi almayan grupta ise sadece % 68'nin ağır OUAS'lı olmasının neden olduğunu düşünmekteyiz. OUAS ile HT arasındaki nedensel ilişki, CPAP tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar tarafından desteklenmektedir. CPAP kullanımının hipoksi ile salınımı stümüle olan OUAS hastalarında yüksek seviyede saptanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyesinde belirgin düşme sağladığı saptanmıştır (116). Aynı zamanda CPAP tedavisi, OUAS hastalarındaki artmış olan katekolamin seviyelerini ve kas sempatik sinir aktivitesini belirgin oranda azaltmıştır (117). Klinik açıdan bakıldığında, plasebo kontrollü randomize üç çalışmada da CPAP tedavisinin hem gündüz, hem de gece kan basıncını iyileştirdiği gözlenmiştir (118).Yapılan çalışmaların çoğunda pozitif sonuç elde edilmiş olmasına karşın CPAP tedavisinin, özellikle gündüz aşırı uykululuk hali olmayan asemptomatik OUAS'li hastalarda gün içi kan basıncını düşürmede anlamlı klinik yarar sağladığını doğrulamıştır (119). Bir başka çalışmada Dorkova Z. ve ark. (32) OUAS ve metabolik sendromlu hastada 8 haftalık CPAP tedavisi ile gecede 4 saatten fazla CPAP kullanabilen hastalarda ortalama sistolik kan basıncında azalma ($p=0.001$) ve ortalama diastolik kan basıncında azalma ($p=0.006$) tesbit etmişlerdir (120). Çalışmamızda erkek ve kadın hastaların sistolik TA ortalama değerleri patolojik düzeyde değildi. Erkek ve kadınlarda ortalama TA sistolik ve TA diastolik parametrelerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre klinik ve istatistiksel olarak anlamı olmasa da hafif bir artış saptandı. Bunun nedeni hastaların diyetle dikkat etmemeleri ve kilo almaları, CPAP etkisinin minimal olması ve bazı hastaların antihipertansif kullanmaları olabilir. Günümüzde, OUAS'nin doğrudan HT'a neden olduğuna ve CPAP tedavisi ile kan basıncında iyileşme sağlandığına dair herhangi bir kuşku olmamakla beraber farklı hastalarda tedaviye cevabın boyutunu neyin

belirlediği henüz bilinmemektedir. OUAS'nın ağırlığı ve hastalığın süresi önemli etmenler olabilir. Eğer OUAS uzun süredir tanı konmamış veya tedavisiz kalmış ise, damarlarda geri dönüşümsüz hasar ve remodeling meydana getirmiş olabileceğinden tedaviye cevap alınamayabilir.

Çalışmamızda 6 aylık CPAP tedavisi sonrası metabolik sendromlu 22 hastanın 11'inde (%50) MS' da düzelme görüldü. CPAP tedavisi alan erkeklerde tedavi sonrası MS tanılı hasta sayısının azalma miktarı kadın hastalarla aynıydı (%50). Fakat boyun çevrelerinde, bel çevrelerinde ve VKİ'lerinde azalma olmadığı gibi aksine artma tesbit edildi ($p<0.05$). Bu artışın nedeni hastaların verilen diyet ve egzersiz tedavilerine uymamaları olduğu düşünüldü. Oktay B. ve ark. ise OUAS ve metabolik sendromlu 20 hastada yapılan prospektif çalışmada 1 yıl CPAP tedavisi ile metabolik sendrom tanısında %45 azalma olduğunu, kan HDL kolesterol düzeyinde artma, ($p=0.001$) ayrıca hastaların bel çevrelerinde ($p=0.002$) ve VKİ'lerinde ($p=0.01$) anlamlı azalma olduğunu tesbit etmişlerdir (121). Hastaların boyun çevreleri karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında erkek ve kadınlarda anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.01$). Bu farklılık erkek ve kadınlardaki anatomik boyun yapı farklılığından kaynaklanabilir. Tedavi sonrası boyun çevresinin tedavi sonrası HDL ve trigliserid ile korelasyonu saptandı. Bunun nedeni CPAP cihazını daha uyumlu kullanan hastaların tedavi sonrası HDL düzeyleri daha fazla artmakla birlikte iştahlarındaki artış diğer hastalardan daha fazla olmaktadır. (Obez hastalarda artmış olan leptin düzeyinin CPAP tedavisi ile azalmasının neden olduğu belirtiliyor) (122) İştahları ve kalori alımları artan hastaların boyun çevreleri de artmaktadır. Boyun çevreleri artan hastalar diyete uymadıklarından, trigliseridleri CPAP tedavisi öncesine göre daha düşük olmakla birlikte, HDL artışı ile korele şekilde tedavi sonrası diğer tedavi alan hastalara göre yüksek olmaktadır. Özetle CPAP tedavisi trigliserid düzeyini düşürmekte fakat diyete uymayan hastalarda bu düşüş sınırlı olmaktadır. Bazı çalışmalarda VKI, CPAP kullanan hastalarda anlamlı olarak artış göstermiştir. OUAS'lu hastalarda CPAP tedavisi leptin düzeyini düşürmektedir. Düşük leptin düzeyleri ise kalori alımını stimüle etmektedir (122).

Çalışmamızda CPAP alanlarda, almayanlara göre 6.ayda MS'un 3 parametresinde düzelme gözlemlendi. Fakat sadece HDL parametresi anlamlı olarak düzelmiş bulundu ($p<0.05$). AKŞ ortalaması, CPAP tedavisi alan erkeklerde tedavi

sonrası azalma eğiliminde iken ($p>0.05$), kadınlarda hafif artmış olarak saptandı. VKİ yüksekliği de sempatik aktivasyona neden olmaktadır. VKİ yüksekliği ve diyetle uymama nedeniyle kalori alımının devam etmesi AKŞ'lerindeki düzelmeyi sınırlamıştır. AKŞ'inin trigliserid ile korelasyonunun bulunması, sistemik bir olaya işaret etmektedir. Bu da AKŞ arttıran her ne ise (öncelikle sempatik aktivasyona bağlı olmak üzere) trigliserid değerini de arttırıyor demektir. Bu sistemik olayın tedavisi ile iki parametrenin de düşmesi beklenir. Çalışmamızda OUAS tedavisi ile bu iki parametrede de düşme gösterilmiş fakat hasta sayısının az olması ve hastaların diyet ve egzersiz tedavilerine dikkat etmeyip aksine kilo almaları neticesinde bu düşme ve düzelmeye istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilememiştir.

Çalışmamızda kan trigliserid ortalamaları CPAP tedavisi alan erkeklerde ve kadınlarda tedavi sonrası azalmış olarak bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Çalışmanın en ilginç sonuçlarından birisi de HDL seviyesi CPAP tedavisi alan erkeklerde ve kadınlarda anlamlı olarak artmış olmasıydı ($p<0.05$). Bu sonuçlar CPAP kullanımının, HDL parametresi dikkate alındığında, ateroskleroz, inme ve koroner arter hastalıkları oluşmasını önleyici yararlı etkisini göstermektedir.

İntermittant hipoksinin (ODI yüksekliğinin) açlık serum insülin seviyelerini artırdığı, insülin duyarlılığını belirgin derecede azalttığı, glukoz toleransını bozduğu, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı ve bunların sonucunda İR ve glukoz intoleransına sebep olduğu gösterilmiştir (123). Bu sitokinler "IL-6, IL-8, ICAM-1 ve TNF-alfa" kontrol gruplarına göre OUA hastalarında yüksek oranlarda bulunmaktadır ve İR ve hiperglisemi gelişimine de katkıda bulunurlar (124) Bu nedenle CPAP tedavisi uygulanan ağır OUAS ($AHI\geq 30$) hastalarında hastalığın şiddetini, tüm gece meydana gelen hipoksinin olası sistemik etkilerini ve CPAP tedavisinin etkinliğini gösterebilmek amacıyla desatürasyon indeksi (ODI) <30 ve ≥ 30 olmak üzere hastalar 2 gruba ayrıldı (125). CPAP tedavisi öncesi ve sonrası değerlere bakıldığında $ODI<30$ olanlarda sadece AKŞ düzelmeye eğiliminde iken ($p>0.05$), trigliserid ortalaması hafif yükselmiş, HDL ise hafif düşmüş olarak tesbit edildi. $ODI\geq 30$ olan hastalarda ise AKŞ ve kan trigliserid düzeyi düşme, kan HDL düzeyi ise yükselme eğilimindeydi ($p>0.05$). İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da bu sonuç $ODI\geq 30$ olan hastaların CPAP tedavisinden daha olumlu yönde etkilendiklerini göstermektedir. Başka bir değişle; $ODI\geq 30$ olan hastalarda OUAS'ın

sistemik etkileri daha çok görüleceğinden bu hastaların CPAP tedavileri ile metabolik düzelmelerinin daha fazla olduğu görülmektedir.

CPAP tedavisi alan hastalar cihazı ortalama 4 saatten az kullanan hastalar ve 4 saat ve daha fazla kullanan hastalar (CPAP uyumu olan hastalar) olarak iki gruba ayrıldığında, CPAP tedavisini 4 saatten az kullanan grupta (CPAP uyumu olmayan hastalar) AKŞ ve trigliserid düzelme eğilimindeyken HDL’de düşme mevcuttu. CPAP tedavisini 4 saat ve daha fazla uygulayan hastalarda (CPAP uyumu olan hastalar) AKŞ ve trigliserid düşme eğiliminde ($p>0.05$), HDL ise anlamlı olarak yükselmiş olarak bulundu ($p<0.01$). Bu sonuca göre CPAP kullanım süresi gecede ortalama 4 saatten az da olsa HDL hariç, metabolik düzelme sağlamakta ve bu düzelme, gecede ortalama 4 saat ve daha fazla CPAP kullananlarda (CPAP uyumu olan hastalar) daha fazla olmaktadır.

CPAP tedavisi sonrası HDL’nin tedavi sonrası AKŞ ile aralarında anlamlı korelasyonu saptandı. Bunun nedeni CPAP cihazını daha uyumlu kullanan hastaların tedavi sonrası HDL düzeyleri daha fazla artmaktadır. HDL artışının yanında, bu hastaların iştahlarındaki artış diğer hastalardan daha fazla olmaktadır. (CPAP tedavisi ile leptin düzeyinin azalmasının neden olduğu belirtiliyor) (122) Bundan dolayı CPAP tedavisi sonrası AKŞ, tedavi öncesine göre daha düşük olmakla birlikte HDL ile korele olarak diğer tedavi alan hastalara göre daha yüksek olmaktadır. Özetle CPAP tedavisi AKŞ düzeyini düşürmekte fakat diyeteye uymayan hastalarda bu düşüş sınırlı olmaktadır.

Bu tez çalışmasının sınırlayıcı noktaları ise :

1. Hasta popülasyonunun az sayıda olması,
2. Retrospektif bir çalışma olmasından, tamamen poliklinik kayıtlarıyla sınırlı olması,
3. Hasta takiplerinin zor ve sınırlı olması,
4. Hastaların CPAP tedavisine uyumlarının farklı olması olarak sayılabilir.

“Sonuç olarak; Ağır OUAS’lı hastalarda CPAP tedavisi alan grupta anlamlı saptadığımız düzelmeler;

1. AHİ değerinde düzelme,
2. Kan ortalama HDL’ düzeyinde artış ($p<0.05$),

3. Kan ortalama trigliserid düzeyinde düzelme ($p>0.05$),
4. Kan ortalama açlık kan şekeri düzeyinde düzelme ($p>0.05$),
5. Metabolik Sendromlu hasta sayısında azalma (%50) tesbit edilmiştir.
6. Bel çevresi ile AHI pozitif korelasyonludur. Bel çevresindeki artış, AHI'de de artışa neden olmaktadır.
7. OUAS tedavisi için CPAP kullanan hastalarda ek olarak diyet ve egzersiz tedavilerini de uygulamayan hastalardaki metabolik parametrelerdeki düzelme sınırlı olabilmektedir. Fakat aynı hastalarda HDL yalnızca CPAP tedavisi ile anlamlı düzeyde artmaktadır.

Çalışmamızdan yola çıkarak değerlendirdiğimizde şunları söyleyebiliriz:

1. OUAS'u MS için bağımsız bir risk faktörüdür. OUAS'lu hastalarda MS araştırılmalı, tesbit edilen hastalar Dahiliye-endokrinoloji bölümü ile ortak olarak tedavi edilmelidir.
2. Metabolik sendromlu hastalarda mutlaka uyku hastalıkları araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. MS'lu olguların mutlaka göğüs hastalıklarınca OUAS açısından değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir.
3. MS'u olan ağır OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisi MS tedavisi açısından da belirgin yarar sağlamaktadır.
4. Hastaların CPAP tedavisinden optimum fayda görmeleri için gecede ortalama en az 4 saat kullanmaları sağlanmalıdır.
5. Hastaların CPAP tedavisi yanında diyet ve egzersiz yapmalarına da büyük önem verilmeli ve hastalar takip edilmelidir. Aksi halde hastaların VKI ve bel çevrelerinin düzeyi artmaktadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; Ağır OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisi alan grupta anlamlı saptadığımız düzelmeler;

1. AHI değerinde düzelme,
2. Kan ortalama HDL düzeyinde artış ($p < 0.05$),
3. Kan ortalama trigliserid düzeyinde düzelme ($p > 0.05$),
4. Kan ortalama açlık kan şekeri düzeyinde düzelme ($p > 0.05$),
5. Metabolik Sendromlu hasta sayısında azalma (%50) tesbit edilmiştir.
6. Bel çevresi, AHI ile doğru orantılıdır. Bel çevresindeki artış AHI'de de artışa neden olmaktadır.

7. OUAS tedavisi için CPAP kullanan hastalarda ek olarak diyet ve egzersiz tedavilerini de uygulamayan hastalardaki metabolik parametrelerdeki düzelme sınırlı olabilmektedir. Fakat aynı hastalarda HDL yalnızca CPAP tedavisi ile anlamlı düzeyde artmaktadır.

Çalışmamızdan yola çıkarak değerlendirdiğimizde şunları söyleyebiliriz:

1. OUAS'u MS için risk faktörüdür. OUAS'lı hastalarda MS araştırılmalı, tesbit edilen hastalar Dahiliye-endokrinoloji bölümü ile ortak olarak tedavi edilmelidir.
2. Metabolik sendromlu hastalarda mutlaka uyku hastalıkları araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. MS'lu olguların mutlaka göğüs hastalıklarınca OUAS açısından değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir.
3. MS'u olan hastalara ağır OUAS'lı hastalara CPAP tedavisi de verilmelidir.
4. Hastaların CPAP tedavisinden optimum fayda görmeleri için gecede ortalama en az 4 saat kullanmaları sağlanmalıdır.

5. Hastaların CPAP tedavisi yanında diyet ve egzersiz yapmalarına da büyük önem verilmeli ve hastalar takip edilmelidir. Aksi halde hastaların VKI ve bel çevrelerinin düzeyi artmaktadır.

ÖZET

Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalardaki Metabolik Sendrom ve CPAP Tedavisi Etkinliklerinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada, metabolik sendrom tanısı konulan OUAS'lu hastalardaki CPAP tedavisi ile oluşan metabolik sendrom parametrelerinde gözlenen değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: CPAP tedavisi alan MS'lu 22 hastaların arşiv dosyalarından yapılmış olan kontrollerinde metabolik sendromla ilişkili laboratuvar değerlerinde (tansiyon arteriyel, açlık kan şekeri, HDL, trigliserid, bel çevresi ölçümü) tedavi öncesi rutin ölçümlere göre tedavi sonrası ne kadar değişme olduğu retrospektif olarak karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı olup-olmadığı araştırıldı.

Bulgular: 2010-2011 yılları arasında uyku laboratuvarına yatan 300 hastanın dosyaları incelendiğinde, IDF-2005 kriterlerine göre 88 hastada metabolik sendrom tesbit edildi.(%29.3).63'ü erkek (%71.6), 25'i kadındı. (%28.4).66 hasta (%75) hiçbir tedavi uygulamazken, 22 hasta (%25) CPAP tedavisi uygulamıştır. CPAP tedavisi sonrası 22 hastanın 11'inde (%50) metabolik sendrom ortadan kalkmıştır.

Çalışmaya alınan 88 hastanın yaş ortalaması; 49.61 ± 9.72 yıl olup VKİ ortalaması ise; $33,06 \pm 5.73$ m²/kg bulundu. Hastalar tedavi yöntemlerine göre CPAP tedavisi alan (22 hasta) ve CPAP tedavisi almayan (66 hasta) olmak üzere önce iki gruba ayrıldı. AKŞ tedavi alan erkeklerde azalma eğiliminde iken($p>0.05$), kadınlarda hafif artmış olarak bulundu. Trigliserid ortalamaları CPAP tedavisi alan erkeklerde ve kadınlarda azalmış olarak bulundu.($p>0.05$).HDL seviyesi ise CPAP tedavisi alan erkeklerde ve kadınlarda artmış olarak bulundu.($p<0.05$).TA basıncında tedavi sonrası anlamlı değişiklik izlenmedi.

Sonuç: Metabolik sendromlu hastalarda mutlaka uyku hastalıkları araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Aynı zamanda Ağır OUAS ve MS olan hastalara CPAP tedavisi verilmeli, gecede ortalama en az 4 saat kullanmaları sağlanmalıdır. Fakat hastaların CPAP tedavisi yanında diyet ve egzersiz yapmalarına büyük önem verilmeli ve hastalar takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Ağır OUAS, MS, CPAP, Diyet, Egzersiz.

SUMMARY

The investigation of metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea syndrome and the efficacy of CPAP treatment

Aim: The aim of this study was to investigate the metabolic syndrome (MS) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and the efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) treatments on the parameters of metabolic syndrome.

Materials and Methods: The 300 patients diagnosed as OSAS between 2009 and 2010 were included to the study and their data were investigated to find out MS retrospectively. The demographic properties, polysomnographic data and laboratory results which were used to diagnose MS were recorded. The patients were divided into two groups; Group 1: treated with CPAP at least six months and Group 2: had no treatments. We investigated the efficacy of CPAP treatment on the parameters of MS (blood glucose, blood pressure, HDL and triglyceride) with the improvements of polysomnographic parameters.

Results: Eighty-eight (63 men/ 25 women) of 300 OSAS patients were diagnosed as metabolic syndrome due to the criteria of IDF-2005. The mean age of them were 49.61 ± 9.72 years, and the mean BMI was 33.06 ± 5.73 m²/kg. Only 22 of them (25%) were using the treatment of CPAP. At the end of the six month, it was found that 11 of them (50%) had been free of MS. The level of blood glucose was decreased in men at Group 1 ($p > 0.05$), however it was slightly increased in women. Triglycerides were decreased at both women and men ($p > 0.05$). However, HDL levels were increased at both women and men ($p < 0.05$). There were no differences in blood pressures after six months.

Conclusion: The improvement of MS with CPAP treatment at least 4 hour in a night shows that MS may be the complication of OSAS. Thus, the sleep disorders especially OSAS must be thought in patients with MS and the vice versa is also correct. The diet and exercise programs must be done with CPAP therapy to lose weight and improve MS.

Key words: Severe OSAS, metabolic syndrome, CPAP, diet and exercises.

KAYNAKLAR

1. Versace F, Mozatto M, Tona GM, Cavallero C, Stegagno L. Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biological Psychology* 2003; 63:149-62.
2. Yang CC, Lai CW, Lai HY, Kuo TB. Relationship between electroencephalogram slow-wave magnitude and heart rate variability during sleep in humans. *Neurosci Lett.* 2002 Aug 30;329(2):213-6.
3. Haponik EF, Smith PL, Meyers DA, Bleecker ER. Evaluation of sleep-disordered breathing. Is polysomnography necessary? *Am J Med.* 1984 Oct;77(4):671-7.
4. Stradling JR, Davies RJ, Pitson DJ. New approaches to monitoring sleep-related breathing disorders. *Sleep.* 1996 Nov;19(9 Suppl):S77-84.
5. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
6. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Apr;137(4):895-8.
7. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug;152(2):711-6.
8. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol.* 1996 Mar;80(3):773-81.
9. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens.* 1998 Nov;11(11 Pt 1):1284-9.
10. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol.* 1995 Jul;79(1):205-13.
11. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2007 Aug 15;3(5):467-72.
12. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest.* 2007 May;131(5):1387-92.
13. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone.* 2000;2(5):1-15.
14. Karadağ M. *Uyku Tıbbı. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı.* İstanbul:Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi; 2010 : 2099 -100.
15. Stanley. *The physiology of sleep and the impact of ageing.* *Eur Urology Suppl.* 2005;3:17-23.
16. American Academy of Sleep Medicine. *ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2,* Westchester, Illinois AASM. 2005.
17. İtil O. *Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar,* Ankara, 2002.

18. Tansu Ulukavak Ciftci. Uykuya bağılı solunum bozukluklarında sınıflama ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneğı Okulu Merkezi Kurslar, Ankara, 2005.
19. Susheel PP, Hartmut S, Alan RS et al. Adult Obstructive Sleep Apnea-Pathophysiology and Diagnosis. *Chest*. 2007;132:325-37.
20. Kohler M, Bloch KE, Stradling JR. The role of the nose in the pathogenesis of obstructive sleep apnoea and snoring. *Eur Respir J*. 2007 Dec;30(6):1208-15.
21. Redline S, Hans M, Pracharctam N et al. Differences in the age distribution and risk factors for sleep disordered breathing in blacks and whites. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:577.
22. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. Feb;95(2):483-95.
23. Roth T, Roehrs T, Zorick F, Conway W. Pharmacological effects of sedative-hypnotics, narcotic analgesics, and alcohol during sleep. *Med Clin North Am*. 1985 Nov;69(6):1281-8.
24. Altın R. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri ve Genetik. Solunum Sistemi ve Hastalıkları.İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi;2010:2127-30.
25. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):702-9.
26. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1998;4:288-300.
27. Cook DJ. Obstructive sleep apnea: anatomy, physiology and perioperative considerations. *Revista Mexicana de Anestesiologia* 2005;28:29-35.
28. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. İn Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill Book Company; 1998 :1617-37.
29. Akkaya A. Öztürk Ö. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Fizyopatoloji ve Klinik Bulguları. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. İstanbul:İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi;2010:2131-39.
30. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks Derneğı 6. Kış Okulu Kitabı*. Ilıca- Çeşme; 2007.
31. AASM Task Force Members: Ebstein LJ, Kristo D, Strollo P, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and longterm care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263-76.
32. Thakkar K, Yao M. Diagnostic studies in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007 Aug;40(4):785-805.
33. Köktürk O. Obstrüktif Uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:240-54.
34. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:499-511.
35. Berry RB, Geyer JD, Carney PR. Introduction to sleep and sleep monitoring-The basics. İn: Carney PR, Berry RB, Geyer JD (Eds). *Clinical sleep disorders* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005; 3-26.
36. Deak M, Epstein LJ. The history of polysomnography. *Sleep Med Clin* 2009;4:313-21.
37. Kakkar RK, Hill GK. Interpretation of the adult polysomnogram. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007 Aug;40(4):713-43.

38. Spriggs WH. Principles of Polysomnografi. Salt Lake City: Sleep Ed, LLC; 2002.
39. Köktürk O. Uyku evrelerinin skorlanması . Türk Toraks Derneği Uyku Bozuklukları Merkezi Kursu Kitabı. 2007.
40. Carden KA. Recording sleep: the electrodes, 10/20 recording system, and sleep system specifications. Sleep Med Clin. 2009;4:333-41.
41. Silber MH. Staging sleep Sleep Med Clin. 2009;4:343-52.
42. Iber C, Ancoli-İsrael S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and associated Events. Rules Terminology and Technical Specifications. 1st Ed. . Westchester, İllinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
43. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozukluklarında Tanı Yöntemleri ve Polisomnografi. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi;2010;2109-25
44. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest. 1993 Jun;103(6):1763-8.
45. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. Sleep. 2003 Feb 1;26(1):15-9.
46. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. Respir Physiol. 2000 Feb;119(2-3):181-7.
47. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev. 2003 Feb;7(1):35-51.
48. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):678-83.
49. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000 Jul;279(1):H234-7.
50. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. JAMA. 2002 Oct 23-30;288(16):2008-14.
51. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med. 2000 May 11;342(19):1378-84.
52. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkila K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. Lancet. 1985 Apr 20;1(8434):893-6.
53. Hedner J, Bengtsson-Bostrom K, Peker Y, Grote L, Rastam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. Eur Respir J. 2006 Mar;27(3):564-70.
54. Turgut Çelen Y. Peker Y. Obstrüktif Uyku Apnede Kardiyovasküler Hastalıklar. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi;2010:2155-74.
55. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

56. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
57. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1237-47.
58. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9.
59. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769-78.
60. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Feb;24(2):e13-8.
61. Opie LH. Metabolic syndrome. *Circulation*. 2007 Jan 23;115(3):e32-5.
62. Karadağ M, Kolsuz M. Uykuda Solunum Bozukluklarının Kardiyovasküler Sistem Dışı Sonuçları. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi;2010:2175-200.
63. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
64. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39.
65. Nickey WA, Lenfant C, Chobanian AV, Roccella EJ. The National High Blood Pressure Education Program: longtime partners with new strategies. *J Am Osteopath Assoc*. 2003 Jun;103(6):297-9.
66. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28 Suppl 1:S4-S36.
67. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*. 2008 Jun 15;4(3):261-72.
68. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998 Oct;53 Suppl 3:S25-8.
69. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):2013-6.
70. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes Metab*. 2008 Nov;34(5):447-54.
71. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):207-17.
72. Everson CA, Laatsch CD, Hogg N. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Feb;288(2):R374-83.

73. Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002 Sep;122(3):829-39.
74. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 May 5;343(2):591-6.
75. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev*. 2007 Mar;8(2):119-27.
76. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):934-9.
77. von Kanel R, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Dimsdale JE. Elevated plasminogen activator inhibitor 1 in sleep apnea and its relation to the metabolic syndrome: an investigation in 2 different study samples. *Metabolism*. 2007 Jul;56(7):969-76.
78. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol*. 2007 Jan;92(1):67-78.
79. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 22;162(8):893-900.
80. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154(1):50-9.
81. Karasulu, A.L. Obstrüktif uyku apne sendromunda pozitif havayolu basıncitedavisi. *Türkiye klinikleri J Pul Med-Special Topics* 2008; 1:90- 101.
82. Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep Med Rev*. 2008 Feb;12(1):33-47.
83. Zozula R, Rosen R. Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med*. 2001 Nov;7(6):391-8.
84. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1217-39.
85. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Sep;144(3 Pt 1):494-8.
86. Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders MH, Ballard RD, Magalang UJ. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2006 Aug 1;29(8):1036-44.
87. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994 Oct 10;154(19):2219-24.
88. Strollo PJ, Atwood CW, Sanders MH. Medical therapy for obstructive sleep apnea- hypopne syndrome. IN: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Elsevier ; 2006:1053-61.
89. Guilleminault C. Benzodiazepines, breathing, and sleep. *Am J Med*. 1990 Mar 2;88(3A):25S-8S.

90. Cartwright RD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep*. 1991 Aug;14(4):351-3.
91. Ünlü M, Sezer M. Uykuda Solunum Bozuklukları Tedavisine Genel Yaklaşım. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi;2010:2201-19.
92. Liistro G, Aubert G, Rodenstein DO. Management of sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1995 Oct;8(10):1751-5.
93. Erişen L. Uykuda Solunum Bozukluklarında Cerrahi Tedavi. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul : İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi;2010: 2221-34.
94. İşeri H. Uyku Solunum Bozukluklarında Diş Hekimliği Uygulamaları. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi;2010: 2237-43.
95. Ursavaş A. Uykuda Solunum Bozukluklarında Pozitif Havayolu Basıncı (APAP) Tedavisi. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi;2010: 2213-19.
96. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465-84.
97. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001106.
98. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004 May-Jun;71(3):252-9.
99. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2005 Dec;9(4):176-80.
100. Lam JC, Lam B, Yao TJ, Lai AY, Ooi CG, Tam S, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. Jan;35(1):138-45.
101. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007 Nov;62(11):969-74.
102. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1151-8.
103. Kanbay A, Ulukavak Ciftci T, Kokturk O. Could obstructive sleep apnea syndrome be a component of metabolic syndrome *Turk J Med Sci* 2009;39:161-6.
104. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999 Aug 17;100(7):706-12.
105. Trenell MI, Ward JA, Yee BJ, Phillips CL, Kemp GJ, Grunstein RR, et al. Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Sep;9(5):679-87.

106. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003 Jul 16;136(2-3):167-78.
107. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:22.
108. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004 May;25(9):735-41.
109. Sogut A, Altin R, Uzun L, Ugur MB, Tomac N, Acun C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and associated symptoms in 3--11-year-old Turkish children. *Pediatr Pulmonol.* 2005 Mar;39(3):251-6.
110. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* Apr 16.
111. Verdaguer M, Levrat V, Lamour C, Paquereau J, Neau JP, Meurice JC. [Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) in women: a specific entity?]. *Rev Mal Respir.* 2008 Dec;25(10):1279-88.
112. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003 Jul;254(1):32-44.
113. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000 Dec 20;284(23):3015-21.
114. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2005 Nov;99(5):1998-2007.
115. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med.* 2001 Feb;249(2):153-61.
116. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jun 15;165(12):1624-8.
117. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999 Dec 7;100(23):2332-5.
118. Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006 May;47(5):840-5.
119. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007 Aug;50(2):417-23.
120. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest.* 2008 Oct;134(4):686-92.
121. Oktay B, Akbal E, Firat H, Ardic S, Kizilgun M. CPAP treatment in the coexistence of obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome, results of one year follow up. *Acta Clin Belg.* 2009 Jul-Aug;64(4):329-34.

122. Redenius R, Murphy C, O'Neill E, Al-Hamwi M, Zallek SN. Does CPAP lead to change in BMI? *J Clin Sleep Med*. 2008 Jun 15;4(3):205-9.
123. Laight DW, Desai KM, Gopaul NK, Anggard EE, Carrier MJ. Pro-oxidant challenge in vivo provokes the onset of NIDDM in the insulin resistant obese Zucker rat. *Br J Pharmacol*. 1999 Sep;128(2):269-71.
124. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology*. 1992 Jan;130(1):43-52.
125. Fietze I, Dingli K, Diefenbach K, Douglas NJ, Glos M, Tallafuss M, et al. Night-to-night variation of the oxygen desaturation index in sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2004 Dec;24(6):987-93.