T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığı

TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Elif Nur BAŞCI ÖZİL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa BAYRAKTAR

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Elif Nur BAŞCI ÖZİL	**Sınav tarihi:** 25/09/2024
Anabilim Dalı : Aile Hekimliği	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Mustafa BAYRAKTAR-02/05/2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : Trigliserid Glukoz İndeksinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi **Belirlenme Tarihi** : 02/05/2024	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif (X) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) İnvitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☒ Kabulüne 1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine) 2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine) ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

	IV. JÜRİ ÜYELERİ			
	Unvanı Adı Soyadı	**Uzmanlık Dalı**	**Kurum Bilgisi**	**İmza**
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Mustafa BAYRAKTAR	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER III
TABLOLAR DİZİNİ V
ŞEKİLLER DİZİNİ VI
KISALTMALAR DİZİNİ VII
TEŞEKKÜR VIII
ÖZET IX
ABSTRACT X
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu 3
2.1.1. Tanımlar 3
2.1.2. Epidemiyolojisi 4
2.1.3. Fizyopatolojisi 5
2.1.4. OUAS Risk Faktörleri 6
2.1.5. Klinik Prezantasyon 8
2.1.6. Tanı Kriterleri ve Klinik tipleri 9
2.1.7. Tanı Testleri ve Endikasyonları 12
2.1.8. Tedavisi 15
2.1.9. Komplikasyonları ve Olumsuz Sonuçları 19
2.2. Metabolik Sendrom 25
2.2.1. Tanımı 25
2.2.2. Epidemiyolojisi 25
2.2.3. Etiyopatogenezi 25
2.2.4. Risk Faktörleri 26

2.2.5. Tanı Kriterleri 26
2.2.6. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve İlişkili Hastalıklar 28
2.2.7. Tedavisi 38
2.3. OUAS ve Metabolik Sendrom 39
2.3.1. OUAS ve Obezite 40
2.3.2. OUAS ve İnsülin Direnci/ Diabetes Mellitus 41
2.3.3. OUAS ve Hipertansiyon 41
2.3.4. OUAS ve Dislipidemi 41
2.4. Trigliserid Glukoz İndeksi 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 45
3.1. Araştırmanın Tasarımı 45
3.2. Etik Kurul ve İzinler 45
3.3. Ortam ve Evren 45
3.4. Örneklem Miktarı ve Seçimi 45
3.5. Çalışma Planı 46
3.6. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması 46
3.7. İstatistik ve Analiz 47
4. BULGULAR 48
5. TARTIŞMA 62
5.1. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları 71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 72
7. KAYNAKÇA 73

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Türk Toraks Derneği 2012 Uzlaşı Raporu'na Göre Tanımlanan OUAS Semptom ve Sonuçları (25). 8

Tablo 2. OUAS Riski Yüksek Olan Hastalıklar ve Durumlar (46) 12

Tablo 3. VKİ'ye Göre Obezite Sınıflandırması (115) 28

Tablo 4. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin Diabetes Mellitus Tanımlamaları (118) 32

Tablo 5. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu Klinik Kan Basıcı Düzeyine Göre Tanı ve Evreleme (121) 33

Tablo 6. Ölçüm Yöntemine Göre Hipertansiyon Tanısı (121) 33

Tablo 7. Serum Lipidlerinin Normal Düzeyleri (124) 35

Tablo 8. Dislipidemi Taraması(124) 36

Tablo 9. Araştırmada Yer Alan OUAS ve Normal PSG Tanılı Katılımcıların Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması (N:451) 48

Tablo 10. Araştırmada Yer Alan OUAS ve Normal PSG Tanılı Katılımcıların AHİ Kategorizasyonu 49

Tablo 11. Katılımcıların AHİ Kategorilerine Göre Bazı Değişkenlerin Karşılaştırılması 50

Tablo 12. Tanı Gruplarına Göre VKI Sınıflaması 50

Tablo 13: OUAS Grubunda AHİ Sınıflamasının VKI'ye Göre Dağılımı 51

Tablo 14. Araştırmada Yer Alan OUAS ve Normal PSG Tanılı Katılımcıların Çeşitli Parametrelerinin Karşılaştırılması 53

Tablo 15. Araştırmada Yer Alan Bireylerin Çeşitli Parametrelerinin AHİ Kategorilerine Göre Karşılaştırılması 55

Tablo 16. Tyg İndeksinin ROC Eğrisi Analiz Sonuçları ve Area Under The Curve (AUC) Değeri 57

Tablo 17. TyG İndeksinin Odds Ratio Değeri 58

Tablo 18. TyG Kesme Değeri ile Oluşturulan İki Grubun Karşılaştırılması . 60

Tablo 19: OUAS Grubunda TyG İndeksinin AHİ ve ODI ile İlişkisi 61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tanı Gruplarının VKİ Sınıflaması..... 51
Şekil 2. Kontrol Grubu ve OUAS Grubunun TyG İndeksi Değerleri 56
Şekil 3. OUAS Şiddetine Göre TyG İndeksi Değerleri..... 56
Şekil 4. TyG İndeksinin ROC Analizine Göre Eğrisi..... 57
Şekil 5. Katılımcıların Tanı Gruplarına Göre TyG İndeksi Cut Off Değerine Göre Sınıflandırılması..... 58

KISALTMALAR DİZİNİ

AASM:	Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
AHİ:	Apne-Hipopne İndeksi
APAP:	Otomatik Pozitif Havayolu Basıncı
BPAP:	İki Kademeli Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CPAP:	Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EEG:	Elektroensefalografi
EKG:	Elektrokardiyogram
HOMA-IR:	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
ICSD:	Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması
MetS:	Metabolik Sendrom
NREM:	Hızlı Olmayan Göz Hareketleri
ODI:	Oksijen Desatürasyon İndeksi
OUAS:	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAP:	Pozitif Hava Yolu Basıncı
REM:	Hızlı Göz Hareketleri
PCO2:	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
SpO2:	Periferik Oksijen Satürasyonu
PSG:	Polisomnografi
RERA:	Arousal ile İlişkili Solunum Çabasında Artma
SPSS:	Social Science Statistical Package
TyG:	Trigliserid Glukoz İndeksi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz boyunca bilgisinin ve tecrübesinin harmanlandığı emeğini bize veren hocamız, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR'a,

Tez çalışmamda yol gösteren, bilgisi, samimiyeti ve kibarlığıyla bize halden anlayan bir hekim olarak ufuk açan çok kıymetli hocamız Doç. Dr. Mustafa BAYRAKTAR'a,

Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN, Dr. Öğr. Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif NAS'a

Çalışmamda değerleri verileri benden esirgemeyen kıymetli hocamız Prof. Dr. Ömer ARAZ'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli doktor arkadaşlarıma, rotasyon eğitimlerimizde tanıştığım farklı anabilim dallarındaki saygıdeğer hocalarıma ve asistanlarına,

Koşulsuz sevginin bu hayatta vücut bulmuş hali olan canım annem ve babam başta olmak üzere canım aileme,

Her anımda yanımda olan canım eşime ve canım kızıma,

Teşekkür ederim.

Dr. Elif Nur BAŞCI ÖZİL

ÖZET

TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİNİN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) patogenezinde insülin direnci yer almaktadır. Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG), insülin direncinin güvenilir, kolay ve maliyet etkin bir göstergesi olup, bu çalışmada OUAS ile ilişkisi incelenerek, birinci basamakta TyG indeksinin OUAS'ı öngörmede kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Materyal ve Metot: Retrospektif arşiv taraması ile 2014-2024 yılları arasındaki 10 yıllık periyotta uyku laboratuvarında polisomnografi (PSG) sonuçları olan 520 hastadan, çalışma dahil etme kriterlerini karşılayan 451 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların laboratuvar değerlerine ulaşılarak TyG indeksi hesaplandı. TyG düzeyleri ile PSG sonuçları, apne hipopne indeksi (AHİ) ve oksijen desatürasyon indeksi (ODI) parametreleri arasında ilişki istatistiksel olarak araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 451 hastanın 84'ü normal, 100'ü hafif derece OUAS, 75'ü orta derece OUAS, 192'si ağır derece OUAS olarak saptandı. OUAS grubunda erkek cinsiyet, yaş ortalaması ve VKİ ortalaması, AHİ, ODI ve kalp hızı normal PSG grubuna göre anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0,05$). OUAS tanılı hastaların TyG, lenfosit, hematokrit, trigliserit, glukoz, AST, ALT, LDH, total kolesterol, LDL, AHİ, ODI ve kalp hızı ortalaması değişkenlerine ait değerleri normal PSG'li bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, HDL değerinin ise anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Ağır derece OUAS'ta TyG indeksi, trigliserit, ALT, LDL ve ODI değerlerinin hem orta derece OUAS'a, hem de hafif derece OUAS'a göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). TyG indeksi değerleri ile AHİ ve ODI arasında pozitif yönde zayıf düzeyde (sırasıyla $r=0,163$ ve 0,193) korelasyon bulundu. Yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0,729 olarak saptandı (%95 güven aralığı: 0.660-0.798) ve TyG indeksinin kesme değeri 8,89 olarak saptandı.

Sonuç: Kolay, ulaşılabilir, maliyet etkin ve pratik bir tetkik olan TyG indeksinin PSG sonuçlarını tahmin etmede önemli bir potansiyeli olduğu ve birinci basamakta OUAS'ı öngörmede kullanılabileceği saptandı.

Anahtar kelimeler: OUAS, TyG indeksi, polisomnografi, birinci basamak

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Objective: Insulin resistance plays a role in the development of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The triglyceride glucose index (TyG) is a reliable, straightforward and inexpensive indicator of insulin resistance. This study investigated the relationship between TyG and OSAS to explore the feasibility of using the TyG index to predict OSAS in primary care.

Materials and methods: A retrospective archive search was conducted and 451 patients with polysomnography (PSG) results from the sleep laboratory between 2014 and 2024 were included in the study, provided they met the inclusion criteria. The TyG index was calculated using the patients' laboratory values. The relationship between TyG levels and PSG results, as well as the apnea–hypopnea index (AHİ) and oxygen desaturation index (ODI), was statistically investigated.

Results: Of the 451 patients included in the study, 84 had normal results, 100 had mild OSAS, 75 had moderate OSAS and 192 had severe OSAS. Mean values for male gender, age, BMI, AHİ, ODI and heart rate were significantly higher in the OSAS group than normal group ($p<0.05$). Mean TyG, lymphocyte, hematocrit, triglyceride, glucose, AST, ALT, LDH, total cholesterol, LDL, AHİ, ODI and heart rate values were significantly higher in patients diagnosed with OSAS than in individuals with normal PSG, while HDL values were significantly lower ($p<0.05$). In patients with severe OSAS, TyG index, triglyceride, ALT, LDL and ODI values were significantly higher than in patients with moderate or mild OSAS ($p<0.05$). A weak positive correlation was found between TyG index values and AHİ and ODI ($r=0.163$ and 0.193, respectively). ROC analysis determined the area under the curve (AUC) to be 0.729 (95% confidence interval: 0.660–0.798) and the TyG index cut-off value to be 8.89.

Conclusion: It was determined that the TyG index, which is an easy, accessible, cost-effective and practical test, has significant potential in predicting PSG results and can be used to predict OSAS in primary care.

Keywords: OSAS, TyG index, polysomnography, primary care

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) uykuda ataklar halinde üst hava yolu tıkanmasıyla seyreden kronik bir hastalıktır. Neden olduğu kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlar, işgücü kaybı ve trafik kazaları önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Prevalansı kullanılan yöntemlerin çeşitliliği nedeniyle geniş farklılıklar göstermekle birlikte apne-hipopne indeksi (AHİ) 5 ve üzerinde alındığında erişkin popülasyonda %9 ila %38 arasındadır (1). Patogenezinde kronik aralıklı hipoksinin sebep olduğu oksidatif stres, inflamasyon ve metabolik düzensizlik (insülin direnci ve dislipidemi) bulunmaktadır (2). Obezite, erkek cinsiyet, ileri yaş, anatomik ve genetik yatkınlık, sigara, alkol ve hipnosedatif madde kullanımı OUAS için risk faktörleridir. En önemli risk faktörü olan obezitenin OUAS ilişkisi iki yönlü olup obez hastalarda OUAS görülme riski daha yüksekken, OUAS hastalarında obezite varlığında hastalığın şiddeti daha fazladır (3). OUAS'ın semptomları, gece oluşan sürekli gürültülü horlama ve nefes darlığı hissi ile gün içinde uyku hali, baş ağrıları, nörolojik ve bilişsel bozukluklardır. Tanıda altın standart yöntem olan Polisomnografinin hastane şartlarında ve kısıtlı sayıda uyku laboratuvarlarında yapılması, uzun bekleme süresi; kolay ulaşılabilir bir yöntem olmaması ve birinci basamakta yapılamaması nedeniyle alternatif, kolay ve pratik yöntemlere ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaliteli bir uykuda glukoz homeostazı düzenlediğinden, uykunun miktarı veya kalitesindeki değişikliklerin glukoz metabolizmasını etkilediğiyle ilgili yapılan çalışmalarda uyku süresinin azalmasıyla sempatik aktivitenin ve oreksijenik hormon olan ghrelinin arttığı; anoreksijenik bir hormon olan leptin düzeyinin ve insülin salgısının ise azaldığı gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalar OUAS'ın insülin direnci ile diğer risk faktörlerinden (yaş, cinsiyet, obezite) bağımsız bir ilişkisinin olduğunu ortaya koymuştur (4).

Trigliserit Glukoz İndeksi (TyG) insülin direncinin saptanmasında kullanılan son yıllarda geliştirilen ve daha önce yaygın şekilde kullanılan insülin direnci belirteci HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)'a üstünlüğü gösterilen bir belirteçtir (5). Ayrıca HOMA-IR'ın hesaplanabilmesi için açlık insülin düzeyinin gerekmesi kullanımını kısıtlayıp maliyeti arttırmakta iken TyG indeksi için

rutinde kolaylıkla ve etkin maliyetle bakılabilen trigliserid ve açlık plazma glukoz düzeyi yeterlidir.

Literatürde yapılan çalışmalar insülin direnciyle OUAS ilişkisini HOMA-IR üzerinden ortaya koymuştur. OUAS'ın tespitinde TyG indeksinin kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu çalışmada TyG indeksinin OUAS ile ilişkisinin ve birinci basamakta OUAS hastalarında kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanımlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku esnasında saatte beşten fazla tekrarlayan, inspiratuar çabaların sürdürülmesine rağmen hava yolu obstrüksiyonuna (apne) veya redüksiyona (hipopne) yol açan kısmi veya tam üst hava yolu obstrüksiyonu epizodları ile tanımlanır (6). Apne ve hipopne tanımlarına bakıldığında;

Apne, 10 saniye veya daha uzun bir süre boyunca termal sensörde %90'dan daha fazla bir azalmayla ölçülen, hava akışının tamamen kesilmesiyle sonuçlanan bir solunum olayıdır. Apne, obstrüktif, santral veya mikst tipte olabilir. Obstrüktif apneler, hava yolu kapalıyken ve göğüste ve karında solunum çabası mevcut olduğunda ortaya çıkar. Santral apnede hava akışı yoktur ve solunum çabası yoktur, bu da beynin vücudu nefes almaya yönlendirmediği anlamına gelir. Mikst apneler, solunum çabası olsa da olmasa da hava akışı eksikliğine neden olur (7).

Hipopne, hava akışının azalmasına neden olan bir solunum olayıdır. İki farklı tanımı olmakla beraber Amerika Uyku Tıbbı Derneği'nin tercih ettiği tanım, %3 veya daha fazla oksijen desatürasyonu veya elektroensefalogram (EEG) uyarımı ile birlikte nazal basınçta 10 saniye veya daha uzun süre en az %30'luk bir azalmadır (7).

Apne-hipopne indeksi (AHİ), uyku süresi boyunca saatteki ortalama apne ve hipopne sayısıdır ve OUAS'ın şiddetini belirlemedeki temel parametredir (6).

Arousal, Uyku anında daha hafif uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerin olmasıdır. Arousal OUAS hastalarında apne ve hipopneyi sonlandırdığından hayati bir rol oynar (8).

Arousal ile İlişkili Solunum Çabasında Artma (RERA), apne ya da hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında artış ile karakterize olan, arousal ile biten bir durumdur. Bu tanım için iki durum şarttır (8). Birincisi, özefagus basıncının ilerleyici şekilde negatifleşip sonra birden daha hafif negatif hale gelerek yükselip arousal oluşması; İkincisi Bu durumun 10 saniye veya daha uzun süre devam etmesi.

Oksijen desatürasyon indeksi (ODI), uykuda geçirilen bir saatlik zaman diliminde meydana gelen desatürasyon olaylarını ifade etmektedir. Desatürasyon atakları en az 10 saniye süren ortalama oksijen satürasyonunda %4 veya daha fazla bir azalma olarak tanımlanır. Bu desatürasyon olayları OUAS ile ilişkili komplikasyonların gelişmesindeki en önemli nedenlerden birisidir (9).

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index =RDI): Ortalama uyku saati boyunca gelişen apne, hipopne ve RERA'nın toplam sayısıdır (8).

2.1.2. Epidemiyolojisi

OUAS tüm uyku bozuklukları içerisinde en sık görülen formdur. Altın standart tanısının laboratuvar şartlarında teknik ekipman, personel ve uzun bir vakit ayırma gerektiren PSG ile konulması, OUAS'ın prevalansının ortaya konmasında zorluklar meydana getirmektedir. OUAS prevalansı tüm dünyada multifaktöriyel etkilenim (yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi vb.) göstermektedir.

Senaratra ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir meta analizde, OUAS görülme sıklığı genel erişkin popülasyonunda %9 ila %38 arasında değişmektedir. Erkek popülasyonunda bu oran %13 ila %33 arasında, kadın popülasyonunda ise %6 ila %19 arasında değişmektedir. Yaşın artışıyla beraber bu oran erkeklerde %90'a, kadınlarda ise %78'e çıkmaktadır (1). Benjafield ve arkadaşları tarafından 2019 yılında küresel çapta yapılan literatüre dayalı analizde, obstrüktif uyku apnesi için güvenilir prevalans verileri toplam 16 ülkede, 17 çalışmadan derlendi. AASM 2012 tanı kriterleri kullanılarak 30-69 yaş arası bireylerde hafif şiddet olarak değerlendirilen AHİ 5 ve üzerinde olan 936 milyon kişiyi; orta ve ağır şiddetli olarak değerlendirilen AHİ 15 ve üzerinde olan 425 milyon kişiyi etkilediği raporlandı. Bu analize göre en yüksek oranda etkilenen ülke Çin idi. Onu sırasıyla ABD, Brezilya ve Hindistan izledi. Çalışmanın Türkiye verileri 30-69 yaş aralığında 35.176.270 kişi olan nüfusun OUAS sıklığının AHİ≥5 iken oranı %10,6, AHİ≥15 iken oranı ise %8 olarak raporlanmıştır (10).

Genel olarak bakıldığında prevalansın dünyada özellikle erkeklerde fazla olduğu, kadınlarda ise özellikle postmenapozal dönemde OUAS sıklığının arttığı

izlenmektedir. Ayrıca yaşın ilerlemesiyle birlikte her iki cinsiyette de prevalansta artış gözlenmektedir.

2.1.3. Fizyopatolojisi

Üst havayollarında hava akışının kusursuz olarak tamamlanmasında anatomik, mekanik, nöromüsküler ve santral mekanizmalar rol oynamaktadır. Üst hava yolunun açık olması kişide normal solunum işlevinin gerçekleşebilmesi için elzemdir. Üst havayolu yapılarının kollabe olabilme özelliği, hava akışının azalması ya da kesilmesi için risk oluşturmaktadır. Üst havayolunda obstrüksiyon gelişmesi temelde üç faktöre bağlıdır. Bunlar; üst hava yolunun anatomisi, farengeal kasların tonusu ve inspirasyon esnasında oluşan negatif basınçtır (11).

Üst havayollarının nazofarinks bölümündeki daralmaya özellikle yaşamın erken dönemlerinde adenoid hipertrofisi neden olmaktadır. Orofarinkste sert damakla yumuşak damak arasında olan retropalatal alan obtruktif uyku apne sendromlu kişilerde en fazla daralma maruz kalan anatomik bölgedir. Yine orofarinkste yumuşak damakla epiglot arasında kalan retroglossal alan da komşuluğundaki yumuşak dokuların artışıyla birlikte daralmaya maruz kalabilmektedir. Obezite OUAS için ana risk faktörlerinden biridir ve boyun çevresindeki artış ile üst solunum yolunu obstrukte edebilen perifaringeal yağ miktarındaki artışla ilişkilendirilmiştir (12).

Üst havayolunun açıklığı; inspirasyon esnasında meydana gelen negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst havayolu dilatör kaslarının aktivitesi ile sağlanmaktadır. Nefes alındığında üst havayollarına ulaşan basınca kaslar tarafından direnç konulmakta ve böylece üst havayolunda bir çökme gerçekleşmemektedir. Herhangi bir sebebe bağlı olarak bu kasların aktivitesinde (özellikle M.genioglossus ve M.tensor palatini) bir patoloji olduğunda kollaps sonucu apne meydana gelmektedir. Faringeal motor çıkışı, uyku ve uyanıklık durumuna bağlı mekanizmalar, negatif basınca karşı oluşan lokal mekanoreseptör tepkileri ve solunum kontrol mekanizmalarını içeren bir dizi faktör tarafından düzenlenir (13).

Uyku esnasında merkezi sinir sistemindeki solunum kontrol mekanizmaları faringeal kasların kasılabilirliğini düzenlemede rol oynar. Faringeal dilatör kasların önceden aktivasyonu, nefes alış öncesinde üst hava yolunu stabilize eder ve üst hava

yolu ile diyafram arasındaki merkezi sinir sistemi koordinasyonunu gerektirir. Hipokseminin ve özellikle hiperkarbinin merkezi ve periferik kemoreseptörler tarafından algılanmasıyla farinksin kollabe olması engellenir (14).

Faringeal kollapsla ilişkisi saptanan hiperkarbi durumunda artan karbondioksit kan beyin bariyerini aşarak beyin omurilik sıvısında hidrojen ve bikarbonata ayrılır. Artan H sonucu solunum merkezini uyarılarak (medulla oblongata) hiperventilasyonla kompanzasyon sağlanmaya çalışılır ancak bu durum OUAS'lı kişilerde arousollere neden olur.

Sonuç olarak üst havayolu açıklığının multifaktöriyel sağlanması OUAS'da fizyopatolojiyi karmaşık hale getirmektedir. Üst solunum yolu akışının bozulmasıyla OUAS'lı bireyde apne ve hipopneler gelişmekte, bunun neticesinde arousollerle uyku bozulmaktadır. Akışın kesilmesiyle artan pCO2 neticesinde kemoreseptörler uyarılıp hiperventilasyonla bu artış kompanse edilmeye çalışılmaktadır.

2.1.4. OUAS Risk Faktörleri

Dünya çapında yaklaşık 1 milyar kişinin etkilendiği ve bazı ülkelerde görülme sıklığının %50'yi aştığı bir ortamda OUAS en sık görülen uykuda solunum bozukluğudur (10). Risk faktörlerinin genişliği hesaba katıldığında ilerleyen yıllarda küresel çapta bu sayıların daha fazla artması muhtemeldir.

2.1.4.1. Obezite

OUAS için en önemli risk faktörü olan obezite, hastaların %70'inden fazlasında mevcuttur ve hastalığın şiddetini belirleyen AHİ ile vücut kitle indeksi arasında kuvvetli bağlantı gösterilmiştir (15). Bununla birlikte OUAS prevalansı, artmış boyun çevresi ve bel-kalça oranı ile yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) gibi parametreler de hesaba katıldığında daha yüksektir (16).

VKİ'ye göre obez olan hastalarda boyun çevresindeki yağ dokusunun artışı, normalden daha uzun olan bir damak ve geniş uvula nedeniyle üst havayolunda daralma mevcuttur. Bu nedenle boyun çevresi OUAS hastalarında şiddetini belirleyen önemli bir etkendir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 santimetre, kadınlarda 38 santimetre üzerinde olmasıyla OUAS gelişme riski belirgin artmıştır (17) .

2.1.4.2. Yaş

Yaş ilerledikçe OUAS görülme sıklığı da artış göstermektedir. Bu artışın nedeni net olmamakla beraber yaşlanmanın vücut yağ dağılımındaki değişiklikler, doku elastik özelliği, ventilasyonun kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde belirgin etkisinin olduğu, ayrıca yaşlılıkta görülme sıklığı artan ek hastalıkların varlığı da üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (18).

2.1.4.3. Cinsiyet

Erkek bireylerde kadın bireylere oranla 2-3 kat fazla OUAS görüldüğünden erkek cinsiyet risk faktörleri arasında önemlidir. Bu farkın sebebi üst solunum yolundaki farengeal ve supraglottik hava yolu direncinin erkeklerde belirgin bir şekilde fazla olmasıdır (19). Postmenapozal dönemde azalan progesteronun solunum yolu dilatör kas aktivitesi üzerindeki etkisinin azalmasıyla beraber kadın cinsiyette de OUAS sıklığının arttığı gösterilmiştir (20).

2.1.4.4. Kraniyofasiyal Anatomi

Kraniyofasiyal anatomideki bozukluklar, vücut kitle indeksiyle ilişkili olmaksızın önemli bir risk faktörüdür. Obstrüktif apne veya hipopnede nazofarenks, orofarenks (özellikle retropalatal ve retroglossal alan) gibi hava yollarının fonksiyonel kontrolü büyük önem arz etmektedir. Hyoid kemiğin ve maksillanın retropulsiyonu, mandibulanın normalden kısa olması, dil hacmindeki artış, yumuşak damakta uzamanın olması ve parafaringeal yağ yastıkçıklarının obezite gibi nedenlerle artması, üst havayollarında daralmaya ve hava akışının bozulmasına neden olacaktır. Böyle anatomik anormallikleri olan kişiler OUAS'a daha yatkın olmaktadır(21) .

2.1.4.5. Genetik, Ailesel ve Diğer Faktörler

OUAS'lı bireylerin birinci derece yakınlarının OUAS olmayan bireylerden 2 kat daha fazla risk taşıdığı gözlenmektedir (22). Anatomik yapıdaki farklılıklar, solunum kontrol mekanizması ve ailesel obezite gibi durumlar OUAS'ın temelinde genetik faktörlerin rol alabileceğini düşündürmektedir (23).

Sigara içmek ve sigara dumanına maruz kalmak, alkol tüketimi (özellikle gece yatmadan önce tüketilmesi) hipnosedatif ilaç kullanımı, ırk, endokrin bozukluklar (diyabet, metabolik sendrom, hipotiroidi, akromegali) OUAS için diğer risk faktörleri arasında gösterilmektedir.

2.1.5. Klinik Prezantasyon

OUAS şüphesi olan kişilerin en sık başvurma yakınmaları genellikle gündüz aşırı uykululuk hali, horlama, tanıklı apne (yatakta eşlik eden kişinin şahit olduğu apne durumu), boğulma hissi, nefes nefese kalma hali olmakla beraber çoğu hasta aslında asemptomatiktir (24).

Bu şikayetlerin yanı sıra kişide baş-boyun bölgesinde ağrı ve terleme, gece sık uyanma, noktüri, erektil disfonksiyon ve libidoda azalma, halsiz ve yorgun hissetme, çarpıntı, anksiyete, dikkat eksikliği de görülebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Türk Toraks Derneği 2012 Uzlaşı Raporu'na Göre Tanımlanan OUAS Semptom ve Sonuçları (25).

Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	**Sistemik Semptomlar ve Sonuçlar**
Horlama	Kardiyak aritmiler
Tanıklı apne	Sistemik hipertansiyon
Gündüz aşırı uykululuk hali	Myokard enfarktüsü
Yetersiz uyku	Serebrovasküler olay
Bilişsel bozukluklar	Pulmoner hipertansiyon
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Polisitemi
İmpotans ve azalmış libido	Ani ölüm

2.1.5.1. Horlama

Horlama, uykuda çeşitli nedenlere bağlı olarak daralmış orofarinksten havanın geçerken meydana getirdiği titreşimli bir sestir. Horlama küresel çapta yaygın bir bulgu olmakla beraber kadın bireylerde %25, erkek bireylerde %45 oranında habituel holama bildirilmiştir(26) . OUAS'lı bireylerde de %70-95 görülme oranıyla en sık

rastlanan bulgu horlamadır (27). Genel popülasyonda da horlama oranı yüksek olduğundan tek başına horlama OUAS için zayıf bir belirteçtir (28). Bununla birlikte 2010 yılında horlama şiddeti ile OUAS şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada horlamanın şiddetiyle OUAS şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (29).

2.1.5.2. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

Uyku anında gelişen apne, hipopne ve arousallarla uyku sık sık bölünür ve bu durum da hastaların gündüz aşırı uykululuk hali hissetmelerine sebep olur. Gündüz aşırı uykululuk OUAS'ta en önemli semptom olmasına rağmen diğer bazı hastalıklarda da görülebilir. Yetersiz uyku, narkolepsi, insomnia, idiopatik hipersomnia, vardiya usulü çalışanda izlenen düzensiz uyku, hipnosedatif ilaç kullanımı, uykuda gerçekleşen periyodik ekstremite hareketleri ve psikiyatrik rahatssızlıklarda da görülebilir (30).Bu semptom kişide nörokognitif fonksiyon gerektiren işlerde ciddi problemlere neden olabileceğinden bireyin hayat kalitesini ciddi düzeyde etkileyebilmektedir.

Gündüz aşırı uykululuk halini değerlendirmede en çok kullanılan Epworth uykululuk skalası (EUS) 8 sorulu bir anket olup yetişkinler için uygulanması kolay ve güvenilir bir testtir (31).

2.1.5.3. Tanıklı Apne

Hastaların aynı odayı paylaştığı kişiler tarafından tariflenen ve OUAS şiddeti arttıkça görülme sıklığı da artan bir semptomdur. Bireylerde gece boyu çok sayıda gelişen apnelerden sonra nefes alamama veya boğulma hissiyle uyanma da görülebilmektedir. Toplumda %3,8- %6 oranında bildirilmiştir. Bu oran AHİ>15 olan hastalarda %24.4 tür (32).

2.1.6. Tanı Kriterleri ve Klinik tipleri

OUAS tanı kriterlerinden (33) tanı konulabilmesi için aşağıda sunulan A, B ve D kriterlerinin birlikte bulunması veya C ve D kriterlerinin birlikte bulunması zorunludur:

A. Aşağıda belirtilen üç kriterden en az birinin varlığı:

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

ii. Uykudan nefes tutma veya boğulma hissiyle uyanma,

iii. Hastanın aynı odayı paylaştığı kişinin tanımladığı gürültülü horlama, uyku anında nefes duraklamaları veya her ikisi

iiii. Hastada hipertansiyon, duygu durum bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabet varlığı

B. PSG'de:

i. Skorlanan solunum bozukluklarının (apne, hipopne veya RERA) bir saatlik uyku süresinde en az 5 defa yaşanması,

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

C. PSG'de:

i. Skorlanan solunum bozukluklarının (apne, hipopne veya RERA) bir saatlik uyku süresinde en az 15 defa yaşanması,

ii. Her solunumsal olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabasının mevcut olması,

D. Mevcut yakınmaların başka bir uyku bozukluğu, sistemik veya nörolojik hastalık, ilaç kullanımı veya madde kullanımı ile ilişkilendirilememesi.

2.1.6.1. OUAS Klasik Tip

OUAS'ın klasik tanımlamasında apne ve/veya hipopnelerin yatış pozisyonu ve/veya uyku evreleri ile ilişkisi yer almamaktadır. ICSD-3'de farklı olarak apne ve hipopne ile birlikte solunum ilişkili arousal-RERA önemi vurgulanmaktadır (34, 35).

2.1.6.2. Pozisyonel OUAS

OUAS'ın klinik şiddetini gösteren AHİ, yan yatış pozisyonuna (nonsupin pozisyon) oranla sırt üstü yatış pozisyonunda (supin pozisyon) ciddi derecede artış

gösterebilmektedir (36). Total AHİ'si 5 ve üzeri olduğundan OUAS tanısı alan bireylerde nonsupin AHİ'nın normal (AHİ<5) olması koşuluyla; supin-AHİ'nin nonsupin-AHİ'den en az iki kat veya daha fazla olması durumu 'pozisyonel OUAS' olarak adlandırılır (37, 38).

2.1.6.3. REM İlişkili OUAS

AHİ ≥ 5 tespit edilerek OSAS tanısı alan hastalarda Non-REM (NREM) dönemdeki AHİ'nin normal olması (<5) şartıyla, REM AHİ / NREM AHİ oranının 2 ve üzerinde olduğu durum ''REM ilişkili OSAS'' olarak adlandırılmıştır (39).

2.1.6.4. Pozisyon ve REM İlişkili OUAS

Yukarıda belirtilen klinik tanımlamaların birlikte bulunması durumudur.

2.1.6.5. Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu

ICSD-3'de ayrı bir hastalık Tablosu olarak değil, OUAS'ın bir paterni olarak tanımlanan üst solunum yolu rezistansı sendromu; üst solunum yolunda direnç artışının neden olduğu, apne ve/veya hipopneye yol açmadan intratorasik basınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla tamamlanan, gün içi aşırı uyku hali ile karakterizedir (40).

2.1.6.6. Kompleks Uyku Apne Sendromu

Kompleks uyku apne sendromunu karşılığı ICSD-3de "Tedaviyle ortaya çıkan (OUAS'ta havayolu açıklığının sağlanması amacıyla uygulanan tedaviler) santral uyku apne sendromu" şeklinde tanımlanmıştır (41). Olguların PSG kayıtlarında, saf obstrüktif veya santral apnelerden ziyade kısa süren, tekrarlayıcı mikst tipte apnelerin bulunduğu görülmektedir (42).

2.1.6.7. Gizli OUAS

Klinik bulguların OUAS ile uyumlu olmasına rağmen yapılan ilk PSG'nin negatif saptanıp semptomların devam etmesi nedeniyle ilk 6 ayda yapılan ikinci bir PSG'nin pozitif bulunması durumudur (43). Yapılan retrospektif bir çalışmada OUAS

lehine semptomları olup PSG sonucu negatif olan bireylerin büyük çoğunluğunda tekrarlanan PSG sonucunun anlamlı olduğu gösterilmiştir (44).

2.1.6.8. Overlap Sendromu

OUAS'ın başta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olmak üzere; astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalıklarıyla birlikte görülmesi durumudur. En sık birliktelik KOAH iledir (43).

2.1.7. Tanı Testleri ve Endikasyonları

OUAS tanısı için başlangıçta iyi bir anamnez alınıp kişinin semptomları değerlendirilmelidir. Özellikle OUAS açısından riskli bireyler titizlikle sorgulanmalıdır. Endikasyonu olan bireyler üst basamak teşhis yöntemleriyle (radyolojik görüntüleme, endoskopik yaklaşımlar ve altın standart olan PSG) değerlendirilmelidir.

Yetişkin bireylerde açıklanamayan gündüz aşırı uykululuk hali, yorgunluk ya da dinlendirici olmayan uykuyla ilişkili semptomlar varlığında uyku apnesi varlığının değerlendirilmesi gerekmektedir ancak mesleki tehlike riski barındıran araç kullanımı (otobüs- kamyon şoförlüğü) veya pilotluk gibi işler dışında asemptomatik olan bireylerde genel obstrüktif uyku apne taraması rutin olarak önerilmemektedir (45).

Tablo 2. OUAS Riski Yüksek Olan Hastalıklar ve Durumlar (46)

- Obezite (VKİ> 35)
- Konjestif kalp yetmezliği
- Atriyal fibrilasyon
- Tedaviye dirençli hipertansiyon
- Tip 2 diyabet
- Gece ritim bozuklukları
- İnme
- Pulmoner hipertansiyon
- Yüksek riskli araç kullanan bireyler
- Bariyatrik cerrahinin pre-operatif dönemi

OUAS riski yüksek olan popülasyonlarda klinik semptomlarının bir veya daha fazlası eşlik ettiğinde, tanı testleriyle değerlendirme yapmak gerekmektedir.

2.1.7.1. Polisomnografi (PSG)

OUAS'ın tanısında altın standart yöntem, uyku laboratuvarlarında yapılan Polisomnografi (PSG)'dir.

Standart bir PSG'de; elektroensefalografi (EEG), submental ve tibialis elektromiyografi, elektrookülografi, elektrokardiyografi, oral/nazal hava akımı, torako-abdominal solunum hareketleri, kan oksijen satürasyonu ve vücut pozisyonu parametreleri kayıt altına alınmaktadır (47). Elektroensefalografi, elektrookülografi ve submental elektromiyografi ile uykunun evrelemesi yapılıp yüzeyel uyku olan Non Rapid Eye Movement (NREM) evre 1 ve 2, derin uyku (NREM evre 3) ve REM uykusu saptanır. Orofarinks ve nazofarinkste hava akımının ve torakoabdominal solunum hareketlerinin değerlendirilmesiyle apnenin olup olmadığı, apne varlığında da süresi ve tipi saptanır. Oksijen satürasyonu ile postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların olup olmadığı, varlığında derecesi ve süresi saptanır. Nabız ve elektrokardiyografi kaydı ile kardiyak patolojiler (ritm bozuklukları, miyokard iskemisi ve ventriküler hipertrofi vb) saptanır. Elektromiyografi tibialis ile uyku esnasında periyodik bacak hareketleri değerlendirilir (48).

PSG genellikle, bütün bir geceyi kapsayacak şekilde (full night PSG), 6-8 saatlik zaman diliminde yapılmaktadır. Yarı gece (split night PSG) yani gecenin ilk yarısında tanının konup, ikinci yarısında CPAP titrasyonunun yapıldığı yöntem rutinde önerilmemektedir (49).

OUAS'da tespit edilen temel PSG değişikleri şunlardır (50).

I- Uyku mimarisindeki değişiklikler; yüzeyel uykuda (NonRapid Eye Movement (NREM) evre I, II) artma, derin uyku (NREM evre III) ve REM periyodunda azalma izlenir. Ayrıca evre I uyku ve uyku sonrası uyanmada artış saptanır.

II- Solunumsal olaylar; çoğunlukla obstrüktif tipte olan sık tekrarlayan apneler hipopneler ve arousal'lar görülür. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları

izlenir. REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyon derecesini ve süresini artırmaktadır. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.

III- Kardiyak değişiklikler ise; apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve post-apneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir. Solunum sesi kaydı alındığı sırada sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.

2.1.7.2. Evde Uyku Apne Testi (HSAT)

Evde uyku apne testlerinde (HSAT) çoğunlukla uykuda solunum bozukluğunu tanımlamak ve ölçmek için alternatif fizyolojik ölçümler ve özel algoritmalar içeren teknikler kullanılmaktadır. Ancak bu tip cihazların çoğu uykuyu ölçmediğinden veya uyku süresini değerlendirmek için yedek ölçümler kullanmadığından, bu cihazlar OUAS'ın varlığını veya şiddetini olduğundan az tahmin etme eğiliminde olabilmektedir. Kullanımını sınırlandıran bu durumlara rağmen özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın ve yasal olarak kullanılan HSAT cihazlarının çoğu, OUAS tanısı için PSG'ye karşı doğrulanmıştır. Yapılan çalışmalar genellikle eşlik eden komorbid durumları olmayan orta ila şiddetli OUAS hastalarında gerçekleştirilmiş olmakla beraber, bu cihazları (HSAT) normal bireylerde ve ayrıca klinik olarak anlamlı olup OUAS açısından riski daha düşük olan hastalarda PSG'ye karşı doğrulayan çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. Uygun hasta popülasyonlarında kullanıldığında HSAT'ın OUAS tanısı koymada PSG kadar etkin olabilmektedir (51, 52).

2.1.7.3. Yardımcı Testler

OUAS'ın klinik özelliklerini taşıyan olgularda tanı koymada yönlendirici olan ve PSG çekimi için doğru hasta seçilebilmesine yardımcı olan bazı anketler bulunmaktadır. Hemogram ve biyokimyasal parametreler hastalığın kesin tanısı için gerekmemekle beraber, hastalıkla ilişkili olarak görülebilen polisitemi, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi durumların tespiti için istenebilir. Kan gazı, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi (SFT) ayırıcı tanı yapılması veya eşlik eden komorbid durumların saptanması açısından istenebilir. Radyolojik ve endoskopik teknikler de gereken durumlarda kullanılabilmektedir.

OUAS'a dair kuvvetli klinik şüphesinde doğru popülasyonu PSG'ye yönlendirmede yardımcı olan bazı anketler mevcuttur. Bunlardan gün içi aşırı uykululuk durumunun tespitinde ve şiddetinin değerlendirilmesinde en iyi bilinen ve kullanılanları Epworth Uykululuk Skalası ve Stanford Uykululuk Ölçeğidir (53).

Subjektif bir değerlendirme olan Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) uykunun süresini, latansını ve kalitesini, uykuda gelişen bozuklukları, uyku öncesi kullanılan ilaçları ve gün içi verimliliği belirleyen bir ankettir (54). Toplum taraması için Berlin uyku anketi kullanılmakta olup preoperatif hastaların değerlendirilmesi amacıyla dört subjektif (horlama, yorgunluk, gözlenen apne, yüksek kan basıncı) ve dört demografik (VKİ, yaş, boyun çevresi, cinsiyet) madde içeren STOP-BANG anketi geliştirilmiştir(55).

2.1.8. Tedavisi

OUAS hayat kalitesini hem kısa hem uzun vadede ciddi şekilde etkileyen bir hastalık olduğundan tedavisi büyük önem arz etmektedir. Tedavide temel amaç mevcut semptomların giderilmesi, hastalığın şiddetinin azaltılması ve uzun dönemde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesidir.

2.1.8.1. Genel Önlemler

Birçok hastalığın tedavisinde olduğu gibi OUAS'da da hastalığın şiddeti ne düzeyde olursa olsun ilk uygulanması gereken hastalığa ve şiddetine doğrudan ya da dolaylı olarak katkıda bulunan faktörlerin maruziyetinin azaltılması ve kesilmesidir.

Obezite, OUAS ile ilişkisi iyi bilinen bir risk faktörü olmakla beraber, OUAS'ın kendisi de obezitenin şiddetlenmesine neden olabilir (56). Aralık 2020'de yayınlanan Wisconsin uyku kohortu çalışmasında , %10'luk bir kilo artışının AHİ'de yaklaşık %32'lik bir artışa neden olduğu, %10'luk bir kilo kaybının ise AHİ'de %26'lık bir düşüşe neden olduğu öngörüldü (57). Ülkemizde de Ayık ve ark. retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada obezite derecesi yükseldikçe, boyun çevresi ve Epworth uykululuk skalası şiddetinin arttığı, PSG'de AHİ'nin yükseldiği, satürasyon değerlerinin düştüğü ve apne uzunluğunun arttığı gözlenmiştir (58).

Sigaranın; içerisinde bulunan kimyasalların üst solunum yollarında neden olduğu inflamasyon ve ödem, uyku öncesi içilmesi durumunda stimülan etkiyle gelişen uyku bozukluğu ve henüz net olmayan çeşitli patofizyolojik mekanizmalar aracılığıyla OUAS üzerinde etkisi vardır (59).

Alkol üst solunum yolları üzerinde dilatör görev üstlenen farengeal kasların tonusunu azaltarak kollapsa neden olabilmektedir. 2021 yılında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında OUAS için bağımsız bir risk faktörü olan alkolün AHİ ile anlamlı düzeyde ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (60).

Uygun pozisyonda uyku da önemli bir davranışsal değişikliktir. Yalnızca sırtüstü yatış pozisyonunun bırakılmasıyla dahi hastalığın şiddeti azaltılabilmektedir (56). Mayıs 2017'de Joosten ve ark. anlamlı kilo kaybından sonra OUAS düzelme kriterlerini karşılamayan hastaları incelediği bir çalışmada; hastaların %22'sinin uyku pozisyonlarını sırtüstü olmayan bir pozisyona değiştirdikten sonra uyku apnelerinin düzeldiği görülmüştür (61).

OUAS'da klinik şiddeti artırabilen benzodiazepinler, narkotik ajanlar ve kas gevşeticilerden kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar, üst havayolu dilatör kas fonksiyonunda azalma oluşturup solunum bozukluğuna neden olabilmektedir (62).

Yukarıda belirtilen durumlar göz önüne alındığında kilo vermek, sigara ve/veya alkol tüketimini bırakmak, sırtüstü pozisyonu haricinde uygun pozisyonda uyumak ve üst havayolu dilatör kas aktivitesini engelleyici ilaçları kullanmamak, klinik düzelmede ve hastalık şiddetinde azalmada etkili olan davranış değişiklikleridir.

2.1.8.2. PAP (Pozitif Havayolu Basıncı) Tedavisi

Pozitif havayolu basıncı sağlayan cihazlar diğer uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde olduğu gibi OUAS'da temel tedavi yöntemidir.

Pozitif havayolu basıncı sağlayan cihazların kullanımındaki hedef; uykudayken üst solunum yolunun açık kalması sağlanıp solunumun devamlılığını sağlamak ve uyku kalitesini düzenlemektir. Bu cihazlar yalnızca kullanıldıkları süreç içerisinde "iyileştirici cihaz "etkisine sahiptirler, hastalığın tedavisinde küratif etkileri yoktur (63, 64).

PAP tedavisinde kullanılan başlıca non-invaziv mekanik ventilatör çeşitleri aşağıda belirtilmiştir (65).

- CPAP Continuous Positive Airway Pressure)
- APAP (Auto- CPAP)
- BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)
- Auto-BPAP
- BPAP-ST
- AVAPS (Average Volume Assured Support)
- Servo-Ventilatör

2.1.8.3. CPAP (Continue PAP)

İlk kez 1981'de Sullivan ve arkadaşları tarafından tanımlanan cihaz, odadaki havayı düşük dirençli bir hortum vasıtasıyla istenilen basınçta hastaya ileten yüksek devirli motoruyla sürekli pozitif basınç verebilen, bu şekilde hastanın üst solunum yolunu açık tutmayı başaran, kullanıldığı süre boyunca iyileştirici etki gösteren bir tedavi yöntemidir(66) .

American Academy of Sleep Medicine (AASM)'ye göre CPAP tedavisi endikasyonları şu şekildedir (67).

I- AHİ >15/saat olması ya da

II- AHİ >5/saat olan hastalarda;

i- gündüz aşırı uyku hali

ii- yaşam kalitesinde düşüklük

iii- ek hastalık (hipertansiyon, inme, iskemik kalp hastalığı vs…) bulunmasıdır.

Ülkemizde CPAP tedavi endikasyonları, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) "Sağlık Uygulama Tebliği"ne göre şu şekilde belirtmiştir (68).

I- Apne indeksi (Aİ) en az 15/saat veya AHİ en az 30/saat veya apne, hipopne ve solunum eforu sonucu uyanma sayısını gösteren solunum sıkıntı indeksi (RDI) en az 30/saat olarak tespit edilmesi,

II- AHİ veya RDİ 5-30/saat arasında olup gün içi aşırı uykululuk hali, nörokognitif fonksiyonlarda etkilenme, duygu durum bozuklukları, uykusuzluk veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme veya uykuyla ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromlarından birinin olması

2.1.8.4. APAP (Auto PAP)

CPAP'ın otomatik varyasyonu olarak geliştirilen APAP'ta cihaz üst solunum yolu açıklığını sağlayan sürekli basıncı hastanın pozisyonuna, uyku evresine ve başka durumlara göre otomatik olarak ayarlamaktadır. APAP cihazı, hastayı anlık takip ederek gereken durumlarda en doğru basıncı vermeye çalışır. Bunun içinde APAP cihazları hava akımı (apne ve hipopne), hava yolu vibrasyon (horlama), hava akımı sınırlaması ve impedans gibi solunum değişkenlerini algılayarak basıncı belirlerler (69, 70). APAP cihazlarının en sık kullanıldığı iki durum pozisyonel OUAS ve REM ilişkili OUAS'tır.

2.1.8.5. BPAP (Bifazik PAP)

BPAP cihazının CPAP çalışma sisteminden en belirgin farkı; solunum döngüsü boyunca inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçta hava vermesidir. OUAS tedavisinde ilk tercih edilen tedavi yöntemi değildir. Bu cihaz genellikle KOAH gibi overlap sendromu olan olgularda, restriktif akciğer hastalığı olanlarda, CPAP tedavisini tolere edemeyen veya yüksek basınca karşı nefes vermekte zorlanan, ek olarak alveoler hipoventilasyona neden olan bir hastalığı olanlar için kullanılan bir tedavidir (71).

BPAP cihazı ise ekspiryum ve inspiryumda farklı pozitif basınç verir. BPAP cihazı CPAP tolere edemeyen hastalarda, ek olarak pulmuner restriktif ve obstrüktif hastalığı olanlarda, hipoksemi-hipoventilasyon sendromlarında ilk seçenektir.

2.1.8.6. Ağız İçi Araç Tedavisi

Ağız içi aletler; invaziv olmayan çeşitli anatomik müdahalelerle üst havayolunu açık tutmayı sağlayan kolay uygulanabilir, komplikasyon riski oldukça düşük olan bir tedavi şeklidir. Mandibulayı öne konumlandıran aletler, dili önde tutan aletler, yumuşak damağı kaldırıcı aletler şeklinde çeşitleri vardır.

Bu aletler AHİ ≤ 30/saat olan hafif ve orta seviye hastalarda ve vücut kitle indeksinin <30 kg/m2 olduğu hastalarda CPAP'a alternatif olarak kullanılabilmekle beraber CPAP tedavisini tolere edemeyen yüksek şiddetli hastalarda da tavsiye edilebilmektedir. Bu aletlerin planlanma aşaması büyük titizlik gerektirdiğinden kulak burun ve boğaz hastalıkları uzmanı, uyku tıbbı uzmanı ve diş hekimleri tarafından ortak planlanması tavsiye edilir. Gerekli ölçümler sonucunda hazırlanan bireysel aletin hasta ağzına uyumu diş hekimlerince sağlanmalı, uygulama sonrası düzenli kontroller de planlamadaki diğer hekimler tarafından yapılmalıdır (72).

2.1.8.7. Cerrahi Tedavi

OUAS tedavisinde çeşitli cerrahi tedavi metotları mevcuttur. Bu yöntemler havayolunun tıkanma seviyesine özel yumuşak doku ve kemik doku cerrahisini kapsamaktadır. KBB uzmanları ve ortodontistlerin işbirliğiyle kısa ve uzun dönem sonuçlarında başarı sağlanabilmektedir. Nazal cerrahi, retropalatal ve retrolingual cerrahi, laringeal prosedürler, tüm havayolu prosedürleri, üst havayolu bypass prosedürü, multilevel cerrahi metodlarından uygun olanı operasyon öncesi hastanın tıkanma seviyesi iyi belirlendikten sonra multidisipliner yaklaşım sonucu uygulanmaktadır (73).

Bu prosedürlerin yanı sıra diyet ve medikal tedavilerle uygun kilo kontrolünün sağlanamadığı uygun endikasyonlu obez hastalarda bariatrik cerrahi yöntemi uygulanmaktadır.

2.1.9. Komplikasyonları ve Olumsuz Sonuçları

OUAS komplikasyonlarının gelişmesinde tekrarlayan apne hipopne ataklarının vücutta meydana getirdiği çeşitli patolojik olaylar rol oynamaktadır.

Tekrarlayan apne ve hipopneler neticesinde gelişen hipoksi ve hiperkapni karotis cisminde bulunan kemoreseptörlerde uyarılmaya neden olur. Bu uyarılma ile solunum çabasında artış meydana gelir ve oluşan arousallar neticesinde uykuda bölünme, nörobilişsel fonksiyonlarda bozulma, metabolik ve inflamatuar düzensizlikler, artmış sitokin üretimi, sempatik sistemde aktivasyon artışı ile de yüksek kalp atım hızı, sistemik kan basıncında artış, hiperglisemi meydana gelir (74).

Hiperkapni sonucu oluşan asidoz ve hipoksiyle bozulan doku oksijenasyonu, multiorgan disfonksiyonuna neden olur.

Ayrıca apne ve hipopne atakları sırasında, obstrukte havayolunu zorlu inspirasyon ile açma çabaları intratorasik alanda negatif basınç artışına neden olur. Artan negatif basınç sonucu kalbe dönen venöz kan miktarı artar ve bu durum sağ ventrikül basıncında ve hacminde artışa neden olur. İnterventriküler septumun sola deviye olması sonucunda da sol ventrikül doluşu engellenerek kardiyak debi düşer (75). Negatif intratorasik basınç dalgalanmalarındaki tekrarlamalar uzun vadede ventriküllerde hipertrofiye, koroner dolaşımda azalmaya bağlı miyokardiyal iskemiye, ileti bozuklukları-aritmilere, torasik aortada dilatasyona ve disseksiyona eğilime, sistolik ve diastolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olur (76).

2.1.9.1. Kardiyovasküler Sonuçları

OUAS en ağır sonuçlarını; sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve ani ölüm potansiyeli ile kardiyovasküler sistem üzerinde göstermektedir.

Sistemik Hipertansiyon: 2003 yılında yayınlanan Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin 7. Raporuna (JNC 7) göre, OUAS sistemik hipertansiyon için tanımlanabilir bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (77). Yapılan birçok çalışmada hipertansiyon hastaları içerisinde OUAS prevalansının %20-30 oranıyla oldukça yüksek olduğu bulunmuştur (78, 79). Dirençli hipertansiyonu olan bireylerde OUAS görülme sıklığı %80 dir (80). OUAS olgularında ise %50 oranında hipertansiyon saptanmaktadır (81, 82). Uyku esnasında vücut istirahatte olduğundan kan basıncında %10 düşüş görülmesi fizyolojiktir (dipping fenomeni). Hipertansiyon hastaları kendi aralarında karşılaştırıldığında; gece tansiyonu düşmeyen (non dipper) olgularda OUAS prevalansı, gece tansiyonu düşen (dipper) olgularına göre anlamlı derecede yüksektir (83). Mevcut ilişkiler göz önünde alındığında hipertansif hasta popülasyonunda, özellikle de non dipper hipertansiyon ve tedaviye dirençli hipertansiyon varlığında OUAS ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Koroner Arter Hastalığı: Uykuda apne hipopne ataklarıyla oluşan hipoksiyle tetiklenen oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna neden olup ateroskeroz sürecini

hızlandırmaktadır. 2020 yılında OUAS ve akut koroner sendromlar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ST yükselmesiz myokard infarktüsü (NSTEMI) hastalarında, ST yükselmeli myokard infarktüsü (STEMI) hastalarına göre Berlin Uyku Anketi ve Epworth Uykululuk Ölçeği sonuçları daha yüksek saptanmıştır (84). NSTEMI hastalarında, STEMI hastalarına göre diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite gibi OUAS ile sık ilişkili komorbid durumlar daha sık saptanmaktadır (85). OUAS ve koroner arter hastalıklarının kanıtlanmış sıkı ilişkisi, OUAS hastalarında eşlik eden olası bir koroner arter hastalığı yönünden hekimi uyarmalıdır.

Kalp Yetmezliği: Solunum güçlüğünü kompanse etmek için artırılan negatif intratorasik basınç, kalbe gelen venöz dönüşü artıracak ve bunun sonunda direkt olarak sağ kalp ve indirekt olarak sol kalpte etkilenme meydana gelecektir. Sağ ventrikül (RV) hacim ve basıncındaki artışın sağ atriuma, oradan da pulmoner arterlere yansıması sonucunda gelişen pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Ayrıca artan RV hacmi, interventriküler septumu sola itmek suretiyle sol ventrikül (LV) olabilmektedir. Ayrıca bu da kardiyak debide azalmayla sonuçlanır. Sol ventrikülün artan iş yükü uzun dönemde sistemik HT ve sol kalp yetmezliğiyle sonuçlanabilmektedir. OUAS, sol kalp yetmezliği olan hastaların %50'sinde saptanırken OUAS'da konjestif kalp yetmezliği (KKY) risk oranı 2,38 kat daha yüksektir (86-88).

Kardiyak Aritmi ve Ani Ölüm: OUAS'da kardiyak ritim bozuklukları özellikle uyku esnasında görülmektedir. Kalp bloğu, atrial fibrilasyon ve ventriküler ekstra atımlar olabilmekle beraber en sık görülenler ciddi sinüs bradikardisi ve atriyoventriküler bloklardır. Bu disritmilerin oluşumunda ne önemli mekanizma hipoksi ve sempatik sempatik sistem aktivasyonudur (74). OUAS'da ani ölüm görülebilmekte olup bu durumun başlıca nedenleri; kalp hızındaki dalgalanmalar, malign aritmiler, iskemik kalp hastalıkları ve akut miyokard infarktüsüdür(89) .2005 yılında yapılan bir çalışmada genel toplumda ani ölümlerin sıklıkla sabah ve sabahın ilerleyen zamanlarında görüldüğü, OUAS hastalarında ise ani kardiyak ölümlerin daha çok gece yarısı ve sabah 6 arasında olduğu gösterilmiştir (90).

2.1.9.2. Pulmoner Sonuçları

OUAS'ın bazı solunum sistemi hastalıklarıyla (astım, KOAH, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalıkları gibi) birlikte görülmesi Overlap Sendromu (OVS) olarak adlandırılır. Bu hastalıklar içerisinde en sık birliktelik ise KOAH iledir. Chaouat ve arkadaşlarının OUAS'lı hastalarda KOAH ve dolayısıyla OVS prevalansını araştırdıkları bir çalışmada sonucu %11 bulmuşlardır. Her iki hastalık için bilinen risk faktörlerinin (yaş, cins, sigara, obezite vs.) ortak olması nedeniyle Overlap Sendromu oranının yüksek olduğu tahmin edilmektedir (91).

OUAS ile KOAH birlikte görüldüğünde gece oksijen desatürasyonları daha belirgin olmakta ve klinik progresyon daha hızlı ilerleyebilmektedir. Bu nedenle Overlap Sendromunun kötü prognoz işareti kabul edilmektedir (91, 92). Ayrıca OUAS'da hipokseminin neden olduğu refleks bronkospazm ve Müller manevrasının vagal uyarıyı tetiklemesi sonucu bronşiyal artmış aktivite gözlenebilmektedir (91). OUAS gece ortaya çıkan astımın patogenezinde rol oynamaktadır. OUAS'ın astım ile birlikte görülmesi durumunda uyku apnesi astım ataklarını tetikleyebilmektedir (93).

2.1.9.3. Nörolojik Sonuçları

OUAS'da birçok nörolojik semptom (baş ağrısı, gün içi aşırı uykululuk hali, unutkanlık, kaslarda güçsüzlük, bilişsel fonksiyonlarda bozulma..) mevcut olmakla birlikte etiyolojisinde, ayırıcı tanısında ve sonuçlarında nörolojik hastalıklarla ilişki bulunmaktadır (94). OUAS hastalarında iskemik inme sıklığı genel popülasyona göre 2-3 kat daha yüksektir ve hastalığın şiddetiyle orantılı olarak risk artmaktadır. İskemik inmeye sebep olan nedenlerin başında büyük arter aterosklerozu ve kardiyoembolizm gelmektedir (95). Obstrüktif apneler sonucunda tetiklenen hipoksi ve hiperkapni otonomik ve hemodinamik fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanır. Apnenin sonunda sistemik tansiyon yükselir, kalp hızı ve kalp debisinde artma meydana gelir. Bu olaylarda meydana gelen devamlılık ateroskleroz için risk faktörü oluşturmaktadır (96). OUAS'ın aterosklerozu tetikleyerek iskemik inme riskinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (97). Son yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında iskemik inme prevalansı %11 olarak bulunmuştur (98).

İskemik inme ve AHİ arasındaki güçlü bağlantı nedeniyle; olası iskemik inmenin önlenmesi açısından özellikle hafif ve orta şiddetli OUAS hastalarında profilaktik tedavi gerekeceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (99). OUAS'ın serebrovasküler olayların yanı sıra baş ağrısı, epilepsi, Parkinson, demans, multipl skleroz ve nöromüsküler hastalıklarla ilişkisi göz önüne alındığında, nörolojik semptomlarla başvuran her hastada uyku düzeni titizlikle sorgulanmalıdır (94).

2.1.9.4. Endokrinolojik Sonuçları

Yetişkinlerde libido azalması, impotans, amenore; çocuklarda ise büyüme gelişme geriliği görülebilir. Ayrıca sempatik aktivite artışıyla ilişkili olarak tedaviyle düzelebilen hiperinsülinemi görülebilmektedir (91).

2.1.9.5. Psikiyatrik Sonuçları

OUAS'da başta depresyon ve anksiyete olmak üzere diğer psikolojik bozukluklar (somatizasyon bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, psikotik atak, panik atak vb.) görülebilmektedir (100). Eşlik eden psikiyatrik bozuklukların; OUAS hastalarında görülen sık uyku bölünmesi ve hipoksinin ruh hali üzerindeki etkileri, olası yaygın nörotransmitter bozuklukları ve kronik hastalık yükü sonucu geliştiği düşünülmektedir (101). Depresyon ile ilişkisi en fazla saptanan OUAS'lı hasta grubu gündüz uykululuğu en fazla, yorgunluğu ve yaşam kalitesi puanı en düşük olan hastalardır (102). Bu semptomları gösteren hastalar OUAS açısından araştırılmalıdır.

2.1.9.6. Nefrolojik Sonuçları

OUAS'da zorlu inspiryum neticesinde artan negatif intratorasik basınçla kalbe venöz dönüş artmaktadır. Artan volüm yükünün atriumlarda oluşturduğu gerilim sonucu atriyal natriüretik peptid (ANP) salınmakta ve diürez gerçekleşmektedir. Kompanse edilmeye çalışılan bu durum sonucunda kişide gece sık idrara çıkma şikâyeti oluşmakta ve bu durum kişinin yaşam kalitesinde ciddi etkilenmeye neden olmaktadır. Ayrıca sistemik vasküler endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülen albüminürinin, OUAS'ın proteinüri açısından risk faktörü olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur (103). Yapılan çalışmalarda üriner albümin atılımının kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olması, albüminürinin OUAS

hastalarında ileride oluşabilecek kardiyovasküler hastalıklara dair uyarıcı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (103-105).

2.1.9.7. Gastrointestinal Sistem Sonuçları

Tekrarlayan apneler sonucu negatif intratorasik basınçta artış olması mide içeriğinin özefagusa kaçışına zemin oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların büyük kısmının obez olması ve uyku anında yatay pozisyondaki yatış gastroözefajial reflü için kolaylaştırıcı etmenlerdir. Apnelere bağlı görülen hipoksik vazokonstrüksiyonun uzun vadede portal sistemde de basınç artışına neden olabilmesi sonucunda karaciğer fonksiyonlarında başta hepatosteatoz olmak üzere etkilenme meydana getirmektedir.

2.1.9.8. Hematolojik Sonuçları

Nokturnal hipoksemi ve bununla ilintili görülen gündüz hipoksemi neticesinde OUAS hastalarında sekonder polisitemi %10 oranında görülebilmektedir (91). Tekrarlayan apne- hipopneler sonucunda oluşan kronik intermitan hipoksi ve bu duruma ikincil gelişen oksidatif stres, proinflamatuar sitokinlerin üretiminde artışa yol açıp sistemik inflamatuar yanıtı tetikler. Kronik inflamasyon, aterosklerozda olduğu gibi hiperkoagülabilite gelişimi için de önemli bir tetikleyici faktördür (106).

2.1.9.9. Sosyoekonomik Sonuçları

Uyku hayat fonksiyonlarımızın devamı için elzem bir ihtiyaçtır. Vücuttaki metabolik mekanizmaların kusursuz çalışmasıyla fizyolojik uyku arasında önemli bağlantılar vardır. OUAS'da apne ve hipopnelerle sürekli bölünen uyku sonucunda gün içinde uyku hali olmakta, sosyal hayatta özellikle trafikte ve işte bireyler ciddi kazalar yaşayabilmektedir. Gün içi verimin düşmesi, depresyona yatkınlık, anksiyöz ruh hali gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklar ekonomik ve sosyal ilişkileri etkileyebilmekte, evlilik problemleri yaşanabilmektedir.

2.1.9.10. Mortalite

OUAS başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok sistemi etkileyerek önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bu durum OUAS hastalarının teşhisinin ve tedavisinin elzem oluşunu net bir şekilde göstermektedir.

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. Tanımı

Metabolik sendrom veya Sendrom X veya obezite-dismetabolik sendrom olarak da adlandırılan, içeriğinde obezite (özellikle santral obezite), insülin direnci/hiperglisemi, hipertansiyon ve aterojenik dislipidemiyi barındıran endokrinolojik bir bozukluktur. MetS, uzun vadede Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından potansiyel risk oluşturmaktadır.

2.2.2. Epidemiyolojisi

Artan dünya nüfusu, yaş ortalaması ve obeziteyle beraber küresel çapta metabolik sendrom prevalansı da yükselmektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nın verilerine (NHANES) göre, 2012'de metabolik sendrom prevalansı erişkin popülasyonda %25,3'ten %34,2'ye yükselmiştir. Araştırma ayrıca bazı popülasyonlarda (Güney Asyalılar, Amerikalılar) metabolik sendrom insidansının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (107).

Ülkemizde 2018 yılında 34893 kişide yapılan bir meta analizde metabolik sendrom prevalansı ATP III kriterlerine göre tüm grupta %32,9, IDF kriterlerine göre ise %43,3 olarak bulunmuştur. ATP III tanı kriterleri referans alındığında prevalansın cinsiyetler arasında belirgin farklılık gösterdiği (kadınlarda %38.3, erkeklerde %26.8) belirlenmiştir (108). Yine ülkemizde 2007 yılında yapılan METSAR çalışmasında obezitesi olan 20 yaş ve üzeri bireylerde MetS prevalansı %33,9 olarak tespit edilmiş, kadın cinsiyette prevalans belirgin yüksek olarak saptanmıştır (109).

2.2.3. Etiyopatogenezi

Metabolik sendrom etiyolojisi genetik ve çevresel etmenlerle multifaktöriyel özellik göstermekle beraber özellikle günümüzde sağlıksız beslenme tarzı ve sedanter yaşamın yaygınlaşması neticesinde oluşan obezite en önemli etkendir. Çevresel faktörlerin baskın oluşuna rağmen genetik yatkınlık da metabolik sendrom için göz ardı edilemez bir faktördür. Çeşitli çalışma sonuçlarına göre, anne babaları obez olan çocukların obeziteye yakalanma ihtimallerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (110).

İnsülin direnci başta olmak üzere viseral yağlanma, aterojenik dislipidemi ve endotel disfonksiyonu metabolik sendromun temel patolojik bileşenleridir (111). Patogenezin ana bileşenini ise insülin direnci ve buna sekonder gelişen hiperinsülinemi oluşturmaktadır. Özellikle obez bireylerde adipositlerden salınan çeşitli adipositokinlerin (tümör nekroz faktörü, leptin, adiponektin, plazminojen aktivatör inhibitörü ve resistin) proinflamatuar etki gösterip inflamasyonu tetiklemesi neticesiyle insülin direnci meydana gelmektedir. İnsülin direnci neticesinde insülinin vücutta gerçekleştirdiği fizyolojik mekanizmalarda bozukluklar görülmektedir. Obezite, immün sistemin aktive olması, mikroalbuminüri, alkol ilişkisiz yağlı karaciğer hastalığı, fibrinolizis ve koagülasyonun insülin direnci ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (112).

2.2.4. Risk Faktörleri

Metabolik sendrom için en önemli risk faktörü obez olmaktır. Kilo arttıkça metabolik sendrom görülme olasılığı da artış göstermektedir. Yağ dokusu vücutta ısıl fonksiyonlarının yanı sıra önemli bir endokrinolojik görev de üstlenmektedir. Yağ dokusundaki patolojik artış adipositokinlerin artışıyla sonuçlanıp bir dizi reaksiyonla insülin direncine katkıda bulunur. Diğer risk faktörleri arasında; yaş artışı(özellikle 60 yaş ve üzeri bireyler), cinsiyet, genetik yatkınlık, sigara kullanmak, düşük eğitim düzeyi, sağlıksız beslenme tarzı (özellikle glisemik indeksi yüksek besinlerin ağırlıkta olduğu beslenme), sedanter yaşam bulunmaktadır.

2.2.5. Tanı Kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1998'de, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III'ün (ATP III) 2001'de ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2005'te kriterlerinde bazı farklılıklar söz konusu olup kriterler aşağıda belirtildiği gibidir (113).

2.2.5.1. DSÖ 1998 Kriterleri:

Diyabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci durumlarından birinin olması şartıyla eşlik eden iki durumun olması;

- Abdominal Obezite: VKİ'nin 30 kg/m2 üzerinde olması veya bel/kalça oranının erkeklerde> 0.9 kadınlarda>0.85 olması
- Yüksek Kan Basıncı: 140/90 mmHg üzerinde arteriyel tansiyon varlığı
- Dislipidemi: Trigliseritin 150 mg/dl ve üzerinde olması ve/veya HDL'nin erkeklerde <35 mg/dl kadınlarda <40 mg/dl olması
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı> 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı> 30 mg/g)

2.2.5.2. NCEP/ATP III Kriterleri:

Beş kriterden herhangi üçünün bulunması;

- Kan glukozunun 110 mg/dl ve üzerinde olması
- Abdominal Obezite: Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve üzerinde, kadınlarda 88 cm ve üzerinde olması
- Yüksek Kan Basıncı: Arteriyel tansiyonun 130/85 mmHg ve üzerinde olması veya kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması
- Hipertrigliseridemi: Trigliseridin 150 mg/dl ve üzeri olması
- HDL Kolesterol: Erkeklerde <40 mg/dl kadınlarda <50 mg/dl olması

2.2.5.3. IDF Kriterleri

Popülasyona özgü artmış bel çevresine eşlik eden iki durumun olması;

- Kan glukozunun 100 mg/dl ve üzerinde olması
- Yüksek Kan Basıncı: Arteriyel tansiyonun 130/85 mmHg ve üzerinde olması veya kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması
- Hipertrigliseridemi: Trigliseridin 150 mg/dl ve üzeri olması veya tedavi alıyor olması
- HDL Kolesterol: Erkeklerde <40 mg/dl kadınlarda <50 mg/dl olması veya tedavi alıyor olması

*IDF kriterlerinde bel çevresi sınırları popülasyonlara göre değişkenlik göstermekte olup Avrupalılar için erkeklerde 94 cm ve üzeri, kadınlarda 80 cm ve üzeri olarak belirlenmiştir (114).

2.2.6. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve İlişkili Hastalıklar

2.2.6.1. Obezite

Obezite tüm dünyada hayat kalitesini ve beklenen yaşam süresini azaltan önemli bir sağlık sorunudur. Yeni hayat düzeninin getirdiği glisemik indeksi yüksek besinler, trans yağ içeren yiyecekler, alkol ve gazlı içecekler, sebze ve meyveden fakir beslenme gibi sağlıksız beslenme tarzları, fiziksel aktivitede azalma ve sedanter yaşam obeziteye giden yolu kolaylaştıran temel çevresel etkenlerdir. Bununla birlikte yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı (özellikle antipsikotik ilaçlar), eğitim durumu, sosyoekonomik düzey ve genetik yatkınlık da kiloyu etkileyen faktörlerdir. Obezitenin uzun dönem sonuçlarından başlıcaları şunlardır; kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 DM, hipertansiyon, OUAS, polikistik over sendromu, gastroözefajial reflü, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kanser, psikolojik ve sosyal problemler.

Obezitenin saptanıp sınıflandırılmasında kullanılan temel parametre kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle (kg/m2) elde edilen Vücut Kitle İndeksidir (Tablo 3).

Tablo 3. VKİ'ye Göre Obezite Sınıflandırması (115).

Zayıf	<18,5 kg/m2
Normal	18,5-24,99
Fazla kilolu	25-25,99
Obez	>30
Hafif obez	30-34,99
Orta dereceli obez	35-39,99
Morbid obez	40-49,99
Süper obez	50 kg/m2 üzeri

DSÖ'nün 2016 yılı verilerinde tüm dünyada erişkin popülasyonun %14'ü obez, %39'u ise fazla kiloludur. Türkiye'de 2010 yılı TURDEP II çalışması kapsamında obezite oranı %32 tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada obezitenin özellikle yaşın 30'un üzerine çıkmasıyla artış gösterip 45-65 yaşlarda en yüksek seviyelere çıktığı belirlenmiştir. Erkeklerde fazla kiloluk, kadınlarda ise obezite daha sık gözlenip erişkin popülasyonda ülkemiz toplumunun 2/3'ünün fazla kilolu veya obez olduğu tespit edilmiştir (115).

Obezitenin metabolik sendromla temel ilişkisinin kuran parametre, adipoz dokudan salınan sitokinlerin aracı olduğu mekanizmalar neticesinde meydana gelen insülin direncidir.

Obezitenin tedavisinin en önemli basamağını kalori kısıtlaması ve egzersiz oluşturmaktadır. Bunun yanında seçilen hastalarda farmakolojik tedavi ve çeşitli bariyatrik cerrahi yöntemleri uygulanabilmektedir.

2.2.6.2. İnsülin Direnci, Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Diyabet

2.2.6.2.1. İnsülin Direnci

İnsülin temelde kan glukozunun artmasıyla pankreas beta adacık hücrelerinden salgılanan peptid yapılı anabolizan bir hormondur. Başlıca fonksiyonu glukozu GLUT-4 aracılığıyla kalp kasına, fibroblastlara, adipositlere ve çizgili kas hücrelerine taşıyarak kan glukoz regülasyonunu sağlamaktır. İnsülin bu etkisi başta olmak üzere diğer fonksiyonlarını da (glukoz ve aminoasitlerin taşınması, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen depolama, fazla glukozun trigliseride dönüşümü gibi) hücre membranı üzerinde bulunan reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. İnsülin direnci ise dokuda yeterli insülin miktarı bulunmasına rağmen insülinin fizyolojik etkilerinin aksaması durumudur.

Direnç mekanizmaları henüz net olmamakla beraber reseptör konsantrasyonunda, afinitesinde ya da her ikisinde çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen bir patoloji, insülinin etkinliğinde azalmayla sonuçlanacaktır. İnsülin reseptörü tek başına dirençte belirleyici etmen değildir. Mekanizması net olmamakla beraber hücre içi post reseptör sinyal yolaklarında aktivasyon sonucu insülin direncinin geliştiği düşünülmektedir. Sinyal aktarımında bozukluklar, GLUT-4'te meydana gelen

mutasyonla gibi durumlar sonucunda post reseptör insülin direnci gelişmektedir. Tüm bu durumlar neticesinde insülin, reseptörüne bağlanmasına rağmen etkin olamamaktadır (116). İnsülin direnciyle en fazla ilişkisi olan durum obezitedir.

İnsülin direncini belirlemede altın standart yöntem öglisemik hiperinsülinemik klemp metodudur. Bu testte dışarıdan insülin infüzyonu verilip hiperünsülinemik bir ortam hazırlanır. Bu ortamda glukoz aralığını normalde tutabilmek için gereken glukoz miktarının kullanılma hızı ölçülür. Zahmetli ve takibi zor bir işlemdir bu nedenle rutinde kullanılmamaktadır. Rutinde temelde kullanılan metot HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)dir. HOMA; Açlık insülini (mikroU/ml) x Açlık plazma glikozu (mg/dl) / 405 olarak hesaplanıp sonucun 2,7 ve üzerinde olması insülin direncini göstermektedir (116).

İnsülin direnci; metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, OUAS, periferik arter hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, malignite gibi hastalıklar açısından potansiyel risk taşıyan önemli bir belirteçtir.

2.2.6.2.2. Diabetes Mellitus

Diyabet, çeşitli klinik tiplendirmeleri olan ancak en temelde ya insülinin eksikliği/yokluğu ya da var olan insülinin etki edememesi sonucunda oluşan ve birçok organın fonksiyonunu etkileyen kan glukoz yüksekliği durumudur. Sebep olduğu durumlarla önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve tüm dünyada artan ivmeyle önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 yılı verilerine göre dünyada 537 milyon insan diyabet hastası olup yine bu yılda diyabet nedenli ölümlerin sayısı 6,7 milyondur. Bu verilere göre dünyada 20-79 yaş arasında her 10 yetişkinden biri diyabet hastasıdır. 541 milyon yetişkinin ise bozulmuş glukoz toleransına sahip olup bu bireyler de tip2 DM açısından potansiyel grubu oluşturmaktadır (117).

Diyabetin kliniğinde susama hissi ve ağız kuruluğu, sık su içme, sık idrara çıkma, çok yeme veya doymama, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, açıklanamayan kilo kaybı, görmede bulanıklık, ellerde ve ayaklarda uyuşma hissi, yara iyileşmesinde gecikme gibi semptomlar vardır.

Tip 1 DM'de beta hücre harabiyetinin geliştirdiği insülinin mutlak eksikliği söz konusudur. %90'ı otoimmün kökenli iken %10'u non-otoimmün olarak idiyopatiktir. Otoimmünite genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel faktörlerin (virüs, toksinler, emosyonel stres vb.) etkisiyle tetiklenmektedir. İlk evrelerde asemptomatik seyir olmakla beraber beta hücre harabiyeti %80 ve üzerine çıktığında klinik aşikâr hale gelmektedir. Tip 1 DM'de kinik akut başlangıçlı olduğundan tanı anında Hba1c'nin yüksek olmayabileceği göz önünde bulundurularak açlık plazma glukoz değeri değerlendirilmelidir. Tip 1 DM çoğunlukla otoimmün kökenli olduğundan diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Erişkinde yaşta görülen latent otoimmun diyabet (LADA) ise Tip 1 DM'den farklı olarak erişkin çağlarda (özellikle 30 yaş sonrasında) başlayan ve nispeten daha yavaş seyirli otoimmun diyabet formu olup sıklığı giderek artmaktadır. Tip 2 DM ise en sık görülen diyabet formu olup tanı konulmadan yıllar öncesinde genellikle bir insülin direnci zemini vardır. İlerleyen dönemlerde ise çeşitli sebeplerle insülin sekresyonunda da ciddi azalmalar meydana gelmektedir. Hepatik glukoz üretiminde artış ve inkretin hormonlardaki yetersizlik de Tip 2 DM'de etiyopatogeneze katkıda bulunan etkenlerdir. Bunlarla beraber ; gestasyonel diyabet, pankreas hastalıklarına sekonder gelişen diyabet, transplantasyon ilişkili diyabet ve monogenik diyabet sendromları(neonatal diyabet ve MODY; gençlerde görülen erişkin tip diyabet) tipleri de mevcuttur (118).

Diyabet tanısı aşağıdaki dört kriterden herhangi birinin sağlanmasıyla konulmaktadır (Tablo 4):

1. Açlık plazma glukoz düzeyinin art arda en az iki ölçümde 126 mg/dl ve üstü olması.

2. Oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde bakılan plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması.

3. Diyabet belirtilerinin (poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı) eşlik ettiği herhangi bir anda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması.

4. Standardize edilmiş yöntemle ölçülen HbA1c'nin %6,5 ve üzerinde olması

Tablo 4. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin Diabetes Mellitus Tanımlamaları (118)

	DM	İzole Bozulmuş açlık glukozu (BAG)	İzole bozulmuş glukoz toleransı (BGT)	BAG+BGT	Yüksek Riskli Grup	Ara Hiperglisemi
Açlık Plazma Glukozu (8 saat ve üzeri olan açlık sonrası ölçülen)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl		
75 g ile yapılan OGTT'nin 2. Saatinde ölçülen plazma glukozu	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl		
75 g ile yapılan OGTT'nin 1. Saatinde ölçülen plazma glukozu	≥209 mg/dl (ikinci bir testle doğrulanmalıdır)					≥155 mg/dl
Rastgele ölçülen plazma glukozu	≥200 mg/dl +diyabet semptomları					
Standartize yöntemle ölçülen Hba1c	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)				%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)	

Diyabette hastaların yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin non-farmakolojik basamağının temelini oluşturmaktadır. Sıkı glisemik kontrol ve düzenli egzersiz hastalarda kan glukoz seviyelerinde anlamlı dengelemeye neden olmaktadır. Bunun yanı sıra hastalarda endikasyona göre insülin ve/veya oral antidiyabetikler kullanılmaktadır.

2.2.6.3. Hipertansiyon

Miyokard kontraksiyonu esnasında arteriyel sistemdeki kanın oluşturduğu basınç sistolik tansiyon, miyokard relaksasyonu esnasında kanın arteriyel sistemdeki oluşturduğu basınç ise diyastolik tansiyonu oluşturmaktadır. Çeşitli sebeplerle bu basıncın artışı hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Hipertansiyon da diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi, çağımızda neden olduğu morbidite, mortalite, tedavisinin ve

komplikasyonlarının yönetimi için gereken yüklü ekonomik bütçeyle önemli bir sağlık problemidir. Hastaların büyük çoğunluğunu altta yatan etiyolojinin belirlenemediği, genetik olarak yatkınlıkla beraber çeşitli çevresel faktörlerle tetiklendiği düşünülen primer (esansiyel) hipertansiyon oluşturmaktadır.

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği'nin (ACC/AHA) güncel hipertansiyon tanımı ≥130/80 mmHg iken, Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin (ESC/ESH) kabul ettiği değer ≥140/90 mmHg'dir (119, 120). Ülkemizde ise 2019 yılında yayınlanan Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporunda sınır ≥140/90 mmHg kabul edilip evrelendirme Tablo 5'deki gibi yapılmıştır.

Tablo 5. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu Klinik Kan Basıcı Düzeyine Göre Tanı ve Evreleme (121)

	Sistolik kan basıncı (mmHg)		**Diastolik kan basıncı (mmHg)**
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
Hipertansiyon	≥140		≥90
Evre 1 HT	140-149	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve/veya	≥100

Ölçüm yöntemine göre hipertansiyon tanısı ise Tablo 6'daki gibidir.

Tablo 6. Ölçüm Yöntemine Göre Hipertansiyon Tanısı (121)

	Sistolik kan basıncı (mmHg)		**Diastolik kan basıncı (mmHg)**
Klinik	≥140	ve/veya	≥90
Ev	≥135	ve/veya	≥85
Ambulatuvar kan basıncı			
-24 saatlik ortalama	≥130	ve/veya	≥ 85
-Gündüz ortalaması	≥135	ve/veya	≥85

Maskeli hipertansiyon terimi kişinin gün içinde tansiyonunun yüksek seyredip hastane ortamında yapılan ölçümlerde tansiyonunun normal olmasıyken tam aksi olarak beyaz önlük hipertansiyonu da kişinin hastane ortamında tansiyonunun yüksek seyredip rutinde normal seyretmesi durumudur. Hastanede tansiyonu yüksek olan bir kişinin ev ölçümleri de mutlaka istenmelidir.

İlk klinik ölçümde kan basıncının ≥140/90 mmHg olduğu bir durumda hipertansiyon tanısı şu şekilde konulmaktadır (121).

- SKB ≥140-159 ve/veya DKB ≥90-99 mmHg ise 2-4 hafta içinde tekrar ölçüm yapılıp aşağıdaki durumlardan birinin dahi sağlanmasıyla hipertansiyon tanısı konulur:

I-Tekrar doktor ölçümü SKB ≥140 veya DKB≥ 90 mmHg

II-Ev kan basıncı ölçümü SKB≥ 135 veya DKB≥ 85 mmHg

III-Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (24 saatlik SKB≥130 veya DKB≥80 mmHg

- SKB ≥160-179 ve/veya DKB ≥100-109 mmHg ise 1-2 hafta içinde tekrar ölçüm yapılıp aşağıdaki durumlardan birinin dahi sağlanmasıyla hipertansiyon tanısı konulur:

I-Tekrar doktor ölçümü SKB ≥140 veya DKB≥ 90 mmHg

II-Ev kan basıncı ölçümü SKB≥ 135 veya DKB≥ 85 mmHg

III-Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (24 saatlik SKB≥130 veya DKB≥80 mmHg

- SKB ≥180 ve/veya DKB ≥110 mmHg ise direkt hipertansiyon konulur.

Ölçümlerinde kan basıncı <120/80 mmHg ile normotansif olan bireylerde yılda bir kez ölçüm; artmış kan basıncına sahip bireylerde ise SKB=120-129 mmHg ve DKB=80-84 mmHg olması halinde altı ayda bir, SKB=130-139 mmHg ve DKB=85-89 mmHg olması halinde ise üç ayda bir tansiyon ölçümü önerilmektedir (121).

Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinin **(**tuz kısıtlanması, sigaranın bırakılması, Akdeniz tipi beslenme, düzenli egzersiz, kilo verilmesi, alkol ve/veya kafein tüketiminin kısıtlanması, strese maruziyetin azaltılması) yanı sıra hastanın durumuna uygun olarak seçilen antihipertansif ilaçlarla etkin kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir.

2.2.6.4. Dislipidemi

Vücudumuzdaki iki önemli plazma lipidi kolesterol ve trigliserittir. Trigliserit kas ve yağ dokusunun önemli bir enerji deposu iken, kolesterol hücre zarının yapısına katılması, steroid hormonlarının ve safra asitlerinin öncü bileşeni olması yönünden önemli bir konumdadır. Kolesterolün gereken organlara taşınması apolipoprotein B ile işaretlenmiş lipoproteinlerce gerçekleşmektedir. Serum lipidlerinin normal düzeyleri Tablo 7'de verilmiştir.

Serum kolesterolünün ve/veya trigliseritlerin bozuk olması durumu dislipidemi olarak adlandırılıp klinikte sık olarak karşılaşılmaktadır. Monogenik dislipidemiler olmakla beraber dislipidemilerin büyük çoğunluğu başta Tip 2 DM ve obezite gibi faktörle ilişkili poligenik yatkınlık göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklarla yüksek LDL düzeyleri arasındaki ilişki her ne kadar ön planda olsa da yüksek trigliserid düzeyiyle KVH ilişkisini ortaya koyan yeni çalışmalar mevcuttur (122).

Dünyada artan obezite ve diyabet popülasyonuyla dislipidemik bireylerin sayısı da artış göstermektedir. Ülkemizde 2014 yılında yapılan bir prevalans çalışmasında erişkin toplumun %80'inde dislipidemi tespit edilmiştir (123). Dislipidemi yalnızca sağlıksız beslenme tarzı ve sedanter yaşam biçimi gibi çevresel etkenlerin sonucu olarak ortaya çıkmamaktadır çünkü dünyada en sık otozomal dominant kalıtımlı tek gen hastalığı ailesel hiperkolesterolemidir ve bu kişilerde yaşam tarzından bağımsız olarak kolesterol düzeyleri yüksek seyredip bireyler aterosklerotik kalp hastalığı açısından yüksek risk altındadır.

Tablo 7. Serum Lipidlerinin Normal Düzeyleri (124)

	Normal	**Sınırda Yüksek**	**Yüksek**
Total-K (mg/dl)	<200	200-239	>240
LDL-K (mg/dl)	<100 <70*	130-159	>160 ≥190
HDL-K (mg/dl)	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid (mg/dl)	<150	150-499 (hafif yükseklik)	500-1000 (orta) ≥1000 (şiddetli)
Apo-B (mg/dl)	<90 <80*		

*****ASKVH veya eşdeğeri risk durumlarında

Dislipidemik olan bireyler genellikle uzun yıllar asemptomatik olarak kalabildiğinden bu grup bireylerin taranması önem arz etmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Dislipidemi Taraması(124)

Asemptomatik, ASKVH veya ASKVH riski bulunmayan bireylerde tarama
≥20 yaş 5 yılda bir
≥40 yaş erkeklerde 2 yılda bir
≥ 50 yaş veya menopoz sonrası kadınlarda 2 yılda bir
≥65 yaş yılda bir
Yılda bir dislipidemi taraması gereken hastalıklar ve risk faktörleri
AtASKVH düşündüren klinik bulgular
Tip 1 veya Tip 2 DM
Birinci derece yakınlarda erken (erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş) ASKVH öyküsü
Birinci derece akrabalarda dislipidemi öyküsü
Gebelik hipertansiyonu dahil olmak üzere hipertansiyon
Obezite
Sigara
KBH [Hesaplanmış Glomerül Filtrasyon Hızı (eGFR) <60 ml/dk)]
Kronik inflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve psöriazis vb.)
Genetik dislipidemilere ait klinik bulgular (Ksantom, ksantelasma ve arkus kornea vb)
HIV enfeksiyonu
Pediatrik yaş grubu için:
Herhangi bir risk faktörü yoksa önerilen tarama yaşı puberte öncesi ve 17 yaş sonrasıdır. Risk faktörü varlığında ya da aile öyküsü olan çocuklarda tarama 2 yaşından itibaren yapılabilir.

Taramada bakılan lipid parametreleri total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL'dir. Klinikte genel uygulama aç karnına kan vermek şeklindeyken tok olarak verilmesinde anlamlı fark yoktur. Yalnızca hipetrigliseridemi nedeniyle takip edilen

bir kişide tokken alınan kanda trigliserit 500'ün üzerinde olduğunda açlık kanıyla onaylama yapmak yerinde olacaktır (124). Tedavi gerektiren düzeyde bir dislipidemi tespit edildiğinde mutlaka ikinci bir kanla onaylama sağlanıp tedavi kararı verilmelidir.

Dislipidemi tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri birçok kronik hastalıkta olduğu gibi tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra dislipidemi çeşidine göre farmakolojik tedavide fibratlar, statinler veya kombine şekilde uygulama yapılabilmektedir.

2.2.6.5. Endotel Disfonksiyonu, Hiperkoagülabilite

İnsülin hedef dokulara (kas ve yağ dokusu) GLUT 4 aracılı glukoz alımının yanı sıra vazodilatör olarak vasküler fonksiyonlarda da rol oynamaktadır. İnsülin mevcut vazodilatör aktivitesini nitrit oksit üzerinden sağlamaktadır. Nitrik oksit ayrıca trombosit agregasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Hiperglisemi glukozun endotel hücrelerine pasif difüzyonuyla hücre içindeki glukoz konsantrasyonunu artırmakta, bu durum da glukoz metabolitlerinin oksidatif bozunması sonucu oksidatif stresin artmasına neden olmakla beraber fazlaca oluşan ileri glikasyon ürünleri vasküler hasara aracılık etmektedir. Ayrıca plazma glukozunun artışı, insülinin azalması veya insülinin etkisine karşı direnç oluşması ile trombositlerin aktive olup pıhtı oluşumuna yatkın oluşu arasında ilişki mevcuttur. Metabolik sendrom bileşenlerinden olan hiperglisemi, fazla yağ asitleri ve insülin direnci gibi durumlar nitrik oksit metabolizmasını etkilemekte ve endotel disfonksiyonuna ve hiperkoagülabiliteye neden olmaktadır. Glukozun ve de özellikle serbest yağ asitlerinin kronik olarak aşırı yüklenmesine bağlı artan reaktif oksijen türleri, inflamatuar yolakları tetikleyen önemli bir etkendir. Bununla birlikte obez bireylerde adipoz dokudan salınan TNFa başta olmak üzere pro-inflamatuar sitokinler salınmaktadır. Yağ dokusu kaynaklı başlayan bu düşük dereceli inflamasyon ateroskleroz ve metabolik sendrom arasındaki bağlantıyı oluşturmaktadır (125). Metabolik sendromlu kişilerde artan CRP düzeyiyle kardiyovasküler hastalık riskinde artışta korelasyon mevcuttur. Bu akut faz yanıtındaki artışın subklinik inflamasyonu yansıtıp DM ve ateroskleroz gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (126).

2.2.6.6. Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD); basit bir karaciğer yağlanmasından (eski adıyla non alkolik yağlı karaciğer hastalığı hepatositlerde %5'ten fazla yağ birikimini ifade eder), hepatosit hasarı, inflamasyon ve fibrozis; ile karakterize daha şiddetli bir karaciğer hastalığı formu olan alkolik olmayan steatohepatitise kadar olan geniş bir spektrumu ifade etmektedir. Tüm dünyada başta obezite ve metabolik sendromun diğer bileşenlerinde görülen artış metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığında da büyük bir yükselmeye neden olmuştur. Sadece ABD'de dahi nüfusun 4'te 1'inin NAFLD olduğu öngörülmektedir. Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığının steatohepatite ilerleyişini etkileyen başlıca özellikler beslenme, obezite ve insülin direncidir. Lipotoksisite, artan oksidatif stres, inflamatuar sitokinlerdeki artış, barsak bariyerinde bozulma, barsak mikrobiyatasındaki dengesizlik (disbiyoz) ve genetik yatkınlık hem hastalığın oluşumunda hem de ilerleyişinde rol alan mekanizmalardır. Tedavide %10'un üzerinde bir kilo kaybı, birçok non alkolik steatohepatit hastasında anlamlı histolojik iyileşme sağlamaktadır (127) .

2.2.6.7. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen, insülin direnci, hiperandrojenizm, ovaryan disfonksiyon ve/veya polikistik over morfolojisinin eşlik ettiği metabolik bir üreme fonksiyon bozukluğudur. PKOS'lu kadınlarda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak insülin direnci söz konusu olmakla beraber obezite PKOS'lu kadınlarda PKOS olmayanlara göre daha sıktır (128). PKOS'lu hastalarda erken kardiyovasküler hastalık riski artmıştır.

2.2.7. Tedavisi

Metabolik sendromun birçok bileşeni olması dolayısıyla tedavide tek bir yol ve yöntemden bahsedilememektedir. Ancak temel metabolik anomali insülin direnci olduğundan tedavinin içeriği bu duruma yönelik olmaktadır. Sağlıklı bir şekilde kilo kaybı tedavideki kilit noktadır. Kilo kaybının %5-10 aralığında olmasıyla dahi metabolik sendromun birçok komponenti kontrol altına alınabilmektedir (126).

Bireylerin davranış terapisine yönlendirilmesi, diyete uyumun ve kalıcılığın sağlanmasında yararlı olabilmektedir. Beslenmenin barsak florası üzerindeki etkilerinin gösterilmesiyle beraber hastalıkların nedenlerine ve tedavi yöntemlerine bakış açısı da önemli ölçüde değişmiştir. Yapılan son çalışmalarda probiyotik ve prebiyotik içeriği zengin besin tüketiminin (ev yapımı yoğurt, peynir, kefir gibi fermente süt ürünleri, ekşi mayalı ekmek, sirke, turşu, boza, gibi) obezite başta olmak üzere, tip 2 diyabet, metabolik sendrom gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (129).

Düzenli fiziksel aktivite de insülin direncini kıran önemli bir yaşam tarzı değişikliğidir. Egzersiz kardiyoprotektif özellik göstermektedir. Sigara ve alkolden uzak durulması kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonlardan korunmak için mutlaka önerilmelidir. Yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra farmakolojik olarak metformin insülin direncinin azaltılmasında etkin bir ajandır. Metformin hepatik glukoz üretimini azaltıp insülin duyarlılığını artırarak etki göstermektedir. Ancak ülkemizde metabolik sendromlu hastalarda diyabetin eşlik etmemesi durumunda metformin kullanımına henüz onay verilmemiştir (126).

Metabolik sendromun bileşenleri olarak hangi hastalık mevcut ise (obezite, DM, dislipidemi, hipertansiyon) o duruma yönelik uygun kişilere uygun tedavi yöntemleri, mevcut yaşam değişiklikleriyle birlikte planlanıp tedavi yürütülmelidir. Tip 2 DM veya koroner arter hastalığı gelişmiş bireylerde anti inflamatuar tedavi olarak 75-150 mg/gün asetilsalisilik asit kullanması önerilmektedir (126).

2.3. OUAS ve Metabolik Sendrom

Uyku, bireyin bedenen ve ruhen iyilik halinin sağlanması için elzem olan bir dönemdir. Uykunun solunumla yakın ilişkisi yakın zamanda yapılan çalışmalarda daha net ortaya konulmuştur. Normal bir uykuda tamamen sağlıklı olan kişilerde dahi bazı olumsuz değişiklikler yaşanıp (üst havayolu direncinde artış, solunum hızında ve ritminde değişmeler, kimyasal ve mekanik reseptör duyarlılığında azalma, kan gazı değişiklikleri gibi) solunumsal faaliyetler zarar görebilmekteyken uykuda solunum bozuklukları ve bunun en önemli klinik Tablosu olan obstrüktif uyku apne sendromunda bu olumsuzluklardan etkilenim daha fazla olmakta ve morbidite ve mortalite açısından yüksek risk taşıyan önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir.

Metabolik sendrom ve OUAS Tablosunun bir arada bulunması ‘Sendrom Z’ olarak adlandırılmıştır. Bu iki durumla ilgili yapılan çalışmalarda OUAS’ın metabolik sendrom gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu durum da metabolik sendrom taramasıyla beraber OUAS taramasının yapılmasının da sağlık açısından faydalı olacağını göstermektedir (130).

2.3.1. OUAS ve Obezite

OUAS’ın ve metabolik sendromun en önemli kesişim noktası obezitedir. Her iki sendromun sıklığı da dünyada artan obezite oranlarıyla paralel olarak artış göstermektedir. Obezite OUAS için majör risk faktörü olmakla beraber OUAS’ın da apneler sonucunda uykunun sık aralıklarla bölünmesiyle obezite gelişimine katkıda bulunduğuna dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Obezitede birçok adipokin düzeyinde artış meydana gelmektedir ve bu artış hipertansiyon (anjiyotensinojen), fibrinolizde bozulma (plazminojen aktivatör inhibitör-1) ve insülin direnci (asilasyonu uyarıcı protein, TNF, IL-6, rezistin) gelişimine neden olmaktadır (131). Leptin adipoz dokudan salınan, iştahı baskılayıp tokluk hissine yardımcı olan bir hormondur. Ghrelin ise iştah artırıcı etkiye sahip polipeptit yapılı bir hormondur. Sık uyku bölünmeleri sonucunda plazma leptin düzeyinde azalma, ghrelin düzeyinde ise artma görülmesiyle uyku bozukluklarının obeziteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (4). Leptin düzeyinin obeziteden bağımsız bir şekilde OUAS hastalarında yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (132). Aktive olan sempatik sinir sistemiyle de vücut kortizol düzeyinde artış meydana gelmekte ve kontrinsülinerjik etkiyle obeziteye katkıda bulunmaktadır. Adipoz dokudan salınan diğer bir hormon da adiponektindir. Adiponektin de leptin gibi insülin duyarlılığını artırıcı olarak işlev görmektedir. Obezitede insülin direnci, leptin direnci ve azalmış adiponektin düzeyleri birliktelik göstermektedir (131).

Hem OUAS hem de obezite kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların gelişmesinde en önemli rolü oynayan başta TNF alfa ve diğer proinflamatuar sitokinler aracılığıyla inflamatuar yolakların aktivasyonuna neden olmaktadır (133). TNF alfa ve IL-6 uyku metabolizmasıyla ilişkili iki inflamatuar sitokin olup, bu sitokinlerin etkisiyle OUAS hastalık şiddetinde artış ve gün içi aşırı uykululuk hali meydana gelmektedir.

2.3.2. OUAS ve İnsülin Direnci/ Diabetes Mellitus

OUAS'ın kardiyovasküler ve metabolik sonuçlarından sorumlu olan temel mekanizma, sık tekrarlayan apne hipopne ve arousallarla sempatik sistemin aktive olması, hipoksi sonrası gelişen iskemi reperfüzyon atakları sonucu oluşan serbest oksijen radikalleriyle oksidatif stresin meydana gelmesidir. OUAS'da gelişen hipoksinin yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını azalttığı ve hipoksiye duyarlı genler aracılığıyla yağ dokusunda inflamasyonu başlattığı gösterilmiştir. Bu durum hipoksinin de periferik insülin direncinin ve metabolik sendromdaki diğer bileşenlerin gelişiminde de rol oynayabileceğini göstermektedir (4). Gelişen insülin direnci de glukoz metabolizma bozukluklarına neden olmaktadır.

2.3.3. OUAS ve Hipertansiyon

Uykuda tansiyonda bir miktar düşüş saptanması fizyolojiktir. OUAS'da ise sık tekrarlayan apneler ve arousallar sonucunda gelişen hipoksemi, hiperkapni, asidoz, intratorasik basınçta artış ve sempatik sistem aktivasyonuna bağlı refleks bir vazokonstrüksiyon gelişip tansiyon yükselmektedir. Ayrıca OUAS hastalarında gelişen endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz da hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan mekanizmalardır. Uykuda solunum bozuklukları ve hipertansiyon arasındaki ilişkiye dair yapılan ilk çalışmaların verilerine göre OUAS hastalarının yarısına yakınında hipertansiyon olduğu, hipertansif hastaların %30'una yakın kısmında da OUAS'ın eşlik ettiği gösterilmiştir (134). OUAS ve hipertansiyonun yaş, cinsiyet, etnik köken, obezite, alkol kullanımı, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, sistemik inflamasyon gibi ortak risk faktörlerine sahip olması, mevcut iki hastalığın birbiriyle bağlantısını kuvvetlendirmekle birlikte özellikle nokturnal hipertansiyonu ve dirençli hipertansiyonu olan hastalarda olası bir OUAS birlikteliği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.4. OUAS ve Dislipidemi

OUAS ile kuvvetli ilişkisi olan diğer bir durum ise dislipidemidir. OUAS hastalarında yaş, sigara ve alkol tüketimi, VKİ gibi faktörlerden bağımsız olarak dislipidemi oranında yükseklik söz konusudur. 2002 yılında yapılan the Sleep Heart

Healty çalışmasının verilerine göre HDL kolesterol düzeyindeki azalma ve trigliserid düzeyindeki artma ile OUAS hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmıştır (135). OUAS'daki hipoksinin insülin direncine sebep olmasının yanı sıra dislipidemi ile ilişkisi kuvvetli olan non alkolik yağlı karaciğer hastalığında yükselen karaciğer enzimlerinden AST ve ALT yüksekliğiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca OUAS hastalarında AHİ ile bağlantılı olarak hastalık şiddetti arttıkça metabolik sendrom bileşenlerinden her birinin görülme oranının da arttığı gösterilmiştir (4).

Sonuç olarak tüm bu birliktelikler göz önüne alındığında OUAS ve metabolik sendromun her bir bileşeninin yakın bir ilişki içinde olduğu, bu nedenle de metabolik sendromlu bireylerin tanı ve tedavisinde OUAS'ın dikkate alınması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Aynı şekilde OUAS hastalarında da metabolik sendrom bileşenleriyle kuvvetli bağlantılar olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.4. Trigliserid Glukoz İndeksi

İnsülin direnci, önemli morbidite ve mortalite sebepleri olan birçok hastalık için temel mekanizmayı oluşturduğundan var olan direncin tespit edilip olası hastalıklar ve komplikasyonları açısından önlem alınması büyük önem arz etmektedir. İnsülin direncini saptamada atın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testinin uygulama zorlukları ve maliyet yüksekliği nedeniyle klinik kullanıma uygunluğu yoktur.

İnsulin, Glukoz, C-Peptid Oranlarının tespit edilmesi; Oral Glukoz Tolerans Testinin ikinci saatinde plazma insülininin ölçülmesi; glukoz infüzyonu sağlanıp çeşitli dakikalarda ölçülen insülin c peptit düzeylerinin saptanmasına dayalı Model Değerlendirmesi ile Sürekli Glukoz İnfüzyonu (CIGMA) ve Minimal Model İle Sık Örnekleme Yapılan İntravenöz Glukoz Tolerans Testi (FSIVGTT); parenteral insülin verilerek glukoz yarılanma süresini ölçen İnsülin Tolerans Testi; açlık insülini ve açlık plazma glukozunun çarpımının 405'e bölünmesiyle bulunan Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA); bazal insülin ve açlık glukoz düzeyleri kullanılarak ölçülen QUICKY (Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Hesaplama İndeksi) gibi çeşitli yöntemlerle insülin direnci tespit edilebilmektedir. Tüm bu ölçümlerin genelinde insülin direncini saptamak için açlık plazma insülin seviyesine ihtiyaç duyulması, bu seviyenin de açlıktan etkilenmesi, süreye bağlı olarak değişim göstermesi, insülin salgısı bozulmuş

kişilerde gerçeği yansıtmaması veya bazı sağlık kuruluşlarında insülin ölçümünün yapılamaması gibi durumlar klinik kullanımda zorluklar oluşturabilmektedir. Plazma insülininden bağımsız bir ölçüm olarak Simental-Mendia ve arkadaşları tarafından 2008 yılında uygulanabilirliği kolay ve düşük maliyetli olan TyG indeksi tanımlanmış ve ölçüm açlık trigliseridi ve açlık glukozuna dayandırılmıştır. Bu tanımlamada formül Ln[açlık trigliseridi (mg/dl) × açlık glukozu (mg/dl)] /2 şeklindedir (136).

2010 yılında yapılan bir çalışmada Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG), Ln[açlık trigliseridi (mg/dl) × açlık glukozu (mg/dl)]/2 şeklinde hesaplanıp insülin direncinde altın standart olan öglisemik hiperinsülinemik klemp testiyle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen kişilerden 10-12 saatlik bir açlık sonrasında venöz kan alınmış glukoz, trigliserid ve insülin değerleri ölçülmüştür. Sonuçlara göre TyG indeksinin düşük yanlış negatif test oranıyla (yüksek duyarlılık) insülin direncini saptamada altın standart teste yakın bir şekilde sonuç ortaya koyduğu belirtilmiştir (137). Metabolik sendromun yaygınlığını ve insidansını tahmin etmek için TyG indeksi ve HOMA-IR' in karşılaştırıldığı prospektif bir kohort çalışmasının sonucuna göre TyG indeksi metabolik sendromu öngörmede HOMA-IR'e üstün bulunmuştur (5). TyG indeksi insülin direncini belirleyen bir parametre olduğundan, insülin direnciyle ilişkili olan tüm hastalıkların belirteci olarak da kullanılabileceği değerlendirilmektedir. Örneğin insülin direnci DM, HT, obezite gibi hastalıklardaki temel patoloji olduğundan TyG indeksi KVH risk belirteci olarak da değerlendirilmektedir. 2020 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada kardiyovasküler olay geçirme riski yüksek olan bireylerin erken saptanmasında TyG indeksinin potansiyel yararı gösterilmiştir (138). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hastanede yatan Tip 2 DM hastalarında gelişen makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla TyG indeksi arasındaki ilişki araştırılmış ve bu hastalarda alt ekstremite vasküler stenozu ve nefropatik mikrovasküler komplikasyonlarla yüksek TyG indeksi arasında korelasyon saptanmıştır (139). Ülkemizde de yakın zamanda yapılan bir çalışmada hastanede yatan Tip 2 DM tanılı hastaların mikrovasküler komplikasyonları ve TyG indeksi arasındaki ilişki araştırılmış ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda TyG indeksi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş (140).

TyG indeksinin sonuç olarak az maliyetli olması, tüm sağlık kuruluşlarında kolay ulaşılabilir parametreler olması, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, bu testi özellikle gelişmemiş ülkelerde yüksek risk gruplarındaki düşük gelirli bireylerin insülin direncini tahmin etmede önemli bir alternatif yöntem haline getirmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Etik Kurul ve İzinler

Araştırma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 07.06.2024 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/453 sayılı kararla etik onay alındı.

3.3. Ortam ve Evren

Araştırmanın ortamı Erzurum Atatürk üniversitesi araştırma hastanesi Uyku Laboratuvarı kliniğidir. Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarı kliniğinde 01.01.2014 – 01.01.2024 tarihleri arasında 10 yıllık süreçte PSG taraması yapılan ve kan tahlilleri bulunan hastalar araştırmanın evrenini oluşturdu.

3.4. Örneklem Miktarı ve Seçimi

01.01.2014 ile 01.01.2024 tarihleri arasındaki tam 10 yıllık süreçte Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarına başvuran ve OSAS için PSG taraması yaptırmış, kan tahlilleri bakılmış hastalardan çalışmanın dahil edilme kriterine göre uygun bulunan ve hariç bırakılma kriteri bulunmayan tüm hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 2014-2024 yılları arasında OUAS açısından Polisomnografi yapılmış 18-80 yaş arası bireyler

2. Polisomnografi tarihinden itibaren en fazla üç ay içerisinde biyokimya kan tahlilleri yapılmış kişiler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Bilinen OUAS dışında bilinen farklı uyku bozukluğu tanılı olmak (santral uyku apne sendromu, narkolepsi)

2. KOAH, interstisyel akciğer hastalığı gibi hipoksemisi olan hastalar
3. Eksik kan tahlilleri veya eksik bilgileri olan hastalar

Polisomnografi uyumsuz olan veya tamamlayamayanlarÇalışmada 01.01.2014-01.01.2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarı Polikliniğine başvuran ve polisomnografi yapılan 520 hastanın dosyası incelendi. Trigliserid ve/veya glukoz parametresi olmayan 47 hasta, PSG kaydı yetersiz olan 8 hasta ve OUAS dışında akciğer hastalığı olan (KOAH, Overlap Sendromu, Santral Apne gibi) 14 hasta çıkarılıp toplam 451 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5. Çalışma Planı

Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarı kliniğinde 01.01.2014-01.01.2024 tarihleri arasında yatışı olup çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerine göre değerlendirilip uygun oldukları kabul edilen hastaların arşiv taraması ile polisomnografi kayıtları, demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları elde edilerek çalışma gerçekleştirildi.

3.6. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması

Araştırmada veri toplama aracı olarak sosyodemografik veri formu kullanılarak, hastanın yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve bilgileri alındı. Hastaların uyku laboratuvarında yapılmış PSG sonuçları arşiv taraması ile alındı, hastanın PSG yapılma tarihinden en erken 3 ay öncesine kadar yapılmış biyokimyasal kan tahlil sonuçları (AST, ALT, Trigliserit, Glukoz, HbA1c, TSH, Kolesterol, LDL, HDL, GGT, LDH, Bilirubin, Albumin) Enlil hastane bilgi sistemi arşivinden tarandı ve kaydedildi. PSG raporunda hastaların Apne-Hipopne indeksi (AHİ), REM-AHİ, Supine-AHİ, uykuda ortalama oksijen saturasyonu, uyanıklık ortalama oksijen satürasyonu, oksijen desatürasyon indeksi (ODI), ortalama kalp atım hızı, uyku etkinliği değerleri kaydedildi.

TyG indeksi aşağıdaki formül ile hesaplandı(141):

TyG indeksi = Ln [açlık TG (mg/dL) x açlık glukozu (mg/dL) /2]

3.7. İstatistik ve Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin analizinde SPSS 25 (Social Science Statistical Package of 25, IBM, ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının belirlenmesinde basıklık ve çarpıklık değerlerine bakıldı. Basıklık değeri için ±3 çarpıklık değeri için ise ±10 referans alınmıştır(142). Verilerin normal dağılıma uygun olduğu saptandı. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama gibi tanımlayıcı istatistiklerin yanında; grupların kategorik olan karakteristik özelliklerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t testi ve ANOVA kullanıldı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için post hoc test tukey test kullanıldı. TyG indeksinin kesme puanının belirlenmesinde ROC analizi ile eğri altında kalan alan (AUC) bakıldı. TyG indeksinin risk oranı araştırmasında Odds Ratio bakıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Veriler %95 güven aralığında ve $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi kabul edilerek analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 367 OUAS grubu, 84 kontrol grubu olmak üzere toplam 451 kişinin karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 9'da sunuldu.

Tablo 9. Araştırmada Yer Alan OUAS ve Normal PSG Tanılı Katılımcıların Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması (N:451)

Değişkenler		**Tanı**	**Önemlilik**
	OUAS (n:367)	Normal (n:84)	
Cinsiyet			
Erkek	261 (71,1)	37 (44)	χ^2:22,421 **p<0,001**
Kadın	106 (28,9)	47 (56)	
Yaş ort. (X±SS)	49,70±11,45	38,68±13,82	t: 7,602 **p<0,001**
Boy ort. (X±SS)	168,13±12,66	166,85±9,04	t:0,754 p: 0,452
Kilo ort. (X±SS)	92,68±16,13	76,25±17	t: 7,200 **p<0,001**
VKİ ort. (X±SS)	32,78±6,18	28±6,24	t: 6,351 **p<0,001**

Araştırmada yer alan OUAS ve normal PSG tanılı katılımcıların karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 9 da sunuldu. OUAS grubunun %71,1'i erkek iken kontrol grubunun %44'ü erkekti. OUAS grubunun yaş ortalaması 49,70±11,45 yıl, kontrol grubunun 38,68±13,82 yıl idi. OUAS grubunun kilo ortalaması 92,68±16,13 kg, kontrol grubunun 76,25±17 kg idi. OUAS grubunun boy ortalaması 168,13±12,66 cm, kontrol grubunun 166,85±9,04 idi. OUAS grubunun VKİ 32,78±6,18 kg/m² iken kontrol grubunun VKİ ortalaması 28±6,24 kg/m² idi.

Buna göre; cinsiyet, yaş ortalaması, kilo ortalaması ve VKI ortalaması değişkenlerinin tanı grupları arasında benzerlik göstermediği saptanmış olup ($p<0,05$) boy uzunluğu değişkeninin gruplar arasında farklılık göstermediği ($p>0,05$) görüldü.

Araştırmada yer alan OUAS ve normal PSG tanılı bireylere ait AHİ skorunun sınıflaması Tablo 10'da sunuldu. Buna göre; OUAS tanılı bireylerin %27,2'si hafif

derece OUAS, %20,4'ü orta derece OUAS ve %52,3'ünün ağır derece OUAS hastası olduğu görüldü.

Tablo 10. Araştırmada Yer Alan OUAS ve Normal PSG Tanılı Katılımcıların AHİ Kategorizasyonu

Skor	Tanı	
	OUAS n (%)	Normal n (%)
Normal AHİ (0-5 puan)	0	84 (100)
Hafif derece OUAS (5-14,9 puan)	100 (27,3)	0
Orta derece OUAS (15-29,9 puan)	75 (20,4)	0
Ağır derece OUAS (30 puan ve üzeri)	192 (52,3)	0

Katılımcıların AHİ kategorilerine cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 11'de sunuldu. Hafif derece OUAS grubunun %56,5'i, orta derece OUAS grubunun %70,7'si, ağır derece OUAS grubunun %73,4'ü erkek idi. Hafif derece OUAS grubunun yaş ortalaması 43,70±13,45 yıl, orta derece OUAS grubunun 49,82±11,86 yıl, ağır derece OUAS grubunun 50,61±11,12 yıl idi.

Buna göre; AHİ sınıflaması ile cinsiyet değişkeni arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Farkı oluşturan grubun tespitinde kullanılan Bonferroni testi sonucunda; erkeklerde ağır AHİ grubunun, kadınlarda ise hafif AHİ grubundan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Orta derece OUAS ve ağır derece OUAS'lı bireylerin yaş ortalaması hafif derece OUAS hastalarından anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$).

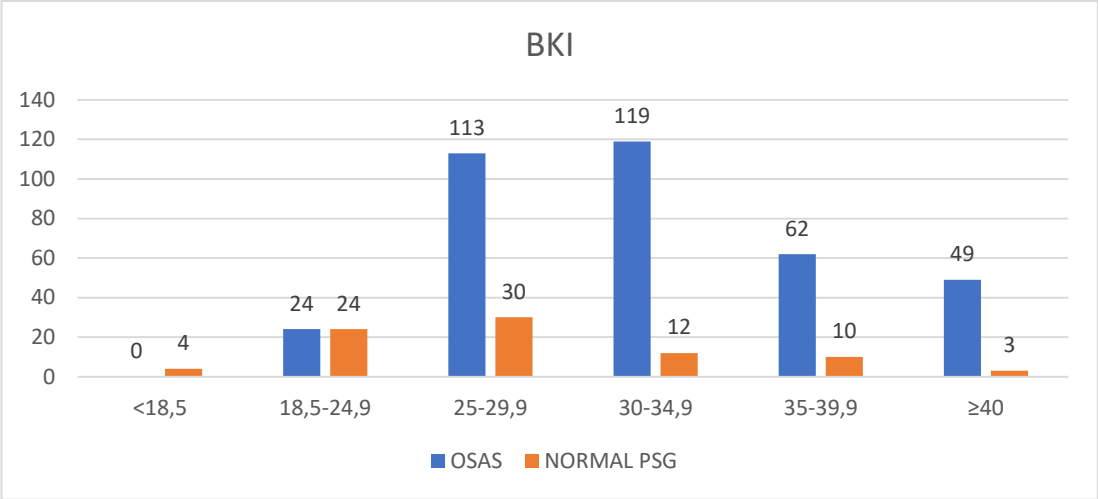
Tablo 11. Katılımcıların AHİ Kategorilerine Göre Bazı Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup			Önemlilik
	Hafif Derece OUAS[a]	Orta Derece OUAS[b]	Ağır Derece OUAS[c]	
Cinsiyet Erkek Kadın	 104(56,5) 80 (43,5)	 53 (70,7) 22 (29,3)	 141 (73,4) 51 (26,6)	X^2:12,840 **p:0,002**
Yaş ort. (X±SS)	43,70±13,45	49,82±11,86	50,61±11,12	F: 16,262 p<0,001 b,c>a

Tanı gruplarının VKI sınıflandırması Tablo 12 ve Şekil 1'de sunuldu. Buna göre OUAS grubunun %62,7'si obezken (VKİ ≥ 30 kg/m2) kontrol grubunun %30,1'i obez idi.

Tablo 12. Tanı Gruplarına Göre VKI Sınıflaması

VKI(kg/ m²)	Tanı	
	OUAS n (%)	NORMAL n (%)
<18,5	0 (0)	4 (4,8)
18,5-24,9	24 (6,5)	24 (28,9)
25-29,9	113 (30,8)	30 (36,1)
30-34,9	119 (32,4)	12 (14,5)
35-39,9	62 (16,9)	10 (12)
≥40	49 (13,4)	3 (3,6)



Şekil 1. Tanı Gruplarının VKİ Sınıflaması

OUAS grubunda AHİ sınıflamasının VKİ'ye göre dağılımı Tablo 13'te sunuldu.

Tablo 13: OUAS Grubunda AHİ Sınıflamasının VKI'ye Göre Dağılımı

VKI (kg/m²)	Grup			Önemlilik
	Hafif Derece OUAS	Orta Derece OUAS	Ağır Derece OUAS	
<18,5	0	0	0	
18,5-24,9	10(10)	8 (10,7)	5 (3,1)	X^2:20,552
25-29,9	35(35)	27 (36)	51 (26,6)	**p:0,008**
30-34,9	37(37)	19 (25,3)	63 (32,8)	
35-39,9	11(11)	13 (17,3)	38 (19,8)	
≥40	7(7)	8 (10,7)	34 (17,7)	

Hafif derece OUAS grubunun %55'i, orta derece OUAS grubunun %53,3'ü, ağır derece OUAS grubunun %70,3'ü obez idi. Buna göre AHİ kategorizasyonu ile VKI arasında anlamlı bir farklılık saptandı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını

tespit etmek için yapılan Bonferroni testinde 18,5-24,9 kg/m² VKI ye sahip ağır AHİ grubu ile ≥40 kg/ m² VKI ye sahip ağır AHİ grubundan olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Araştırmada yer alan OUAS ve Normal PSG tanılı katılımcılara ait çeşitli parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 14'te sunuldu. OUAS grubunun ve kontrol grubunun değerleri sırasıyla WBC için 8,32±2,93 10^3/µl ve 8,16±2,34 10^3/µl, nötrofil için 4,77±2,61 10^3/µl ve 5,08±2,30 10^3/µl, lenfosit için 2,63±0,75 10^3/µl ve 2,30±0,74 10^3/µl, hemoglobin için 15,87±7,32 g/dl ve 14,61±1,88 g/dl, hematokrit için 46,41±5,06 % ve 43,92±5,32 %, trombosit için 267,02±62,50 10^3/µl ve 262,22±59,82 10^3/µl, trigliserid için 208,47±133,07 mg/dl ve 137,26±93,56 mg/dl, glukoz için 110,78±44,96 mg/dl ve 96,46±37,51 mg/dl, TyG indeksi için 9,15±0,62 ve 8,54±0,76, AST için 23,70±12,55 U/L ve 20,70±5,80 U/L, ALT için 29,27±18,13 U/L ve 20,24±10,54 U/L, LDH için 216,61±84,05 U/L ve 195,98±37,85 U/L, albumin için 4,27±0,38 g/dl ve 4,30±0,36 g/dl, bilirubin için 0,61±0,40 mg/dl ve 0,70±0,47 mg/dl, total kolesterol için 201,55±41,89 mg/dl ve 184,06±44,48 mg/dl, HDL için 43,51±10,51 mg/dl ve 47,58±10,96 mg/dl, LDL için 134,25±33,42 mg/dl ve 121,34±35,05 mg/dl, HbA1c için 6,14±1,46 % ve 5,60±0,94 %, TSH için 1,67±1,18 mU/ml ve 1,85±2,40 mU/ml, AHİ için 38,75±29,07 ve 2,58±1,37, REM-AHİ için 39,64±30 ve 3,95±3,22, SUPIN-AHİ için 39,20±33,16 ve 3,01±2,90, ODI için 46,94±28,15 ve 9,74±14,10, uyanık ort SpO2 için 89,12±8,05 % ve 93,01±2,70 %, uykuda ort SpO2 için 86,12±6,48 % ve 91,77±2,64 %, uykuda en düşük SpO2 için 68,20±17,45 % ve 81,90±14,50 %, ort kalp hızı için 76,03±11,65 atım/dk ve 71,98±9,89 atım/dk, uyku etkinliği için 80,68±14,84 % ve 83,80±14,02 % olduğu tespit edildi.

Buna göre; WBC, nötrofil, hemoglobin, platelet, albumin, bilirubin, HbA1c, TSH ve uyku etkinliği değişkenlerine ait ortalamaların gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü ($p>0,05$). OUAS tanılı bireylerin lenfosit, hematokrit, trigliserid, glukoz, TyG indeksi , AST, ALT, LDH, Kolesterol, LDL, AHİ, REM-AHİ, SUPIN-AHİ, ODI ve kalp hızı değişkenlerine ait puan ortalamaları Normal PSG'li bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü($p<0,05$). Normal PSG' li bireylerin HDL, uyanık ortalama SpO2, uykuda ortalama SpO2 ve uykuda en düşük SpO2 parametrelerindeki puan ortalamaları OUAS tanılı bireylere göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 14. Araştırmada Yer Alan OUAS ve Normal PSG Tanılı Katılımcıların Çeşitli Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Tanı grubu		Önemlilik
	OUAS X±SS	Normal PSG X±SS	
WBC (10^3/µl)	8,32±2,93	8,16±2,34	t: 0,471 p: 0,638
Nötrofil (10^3/µl)	4,77±2,61	5,08±2,30	t: -0,978 p: 0,328
Lenfosit (10^3/µl)	2,63±0,75	2,30±0,74	t: 3,660 **p<0,001**
Hemoglobin (g/dl)	15,87±7,32	14,61±1,88	t: 1,533 p: 0,126
Hct (%)	46,41±5,06	43,92±5,32	t: 3,948 **p<0,001**
Plt (10^3/µl)	267,02±62,50	262,22±59,82	t: 0,628 p: 0,530
Trigliserid (mg/dl)	208,47±133,07	137,26±93,56	t: 4,647 **p<0,001**
Glukoz (mg/dl)	110,78±44,96	96,46±37,51	t: 2,710 **p: 0,007**
TyG İndeksi	9,15±0,62	8,54±0,76	t: 7,605 **p<0,001**
AST (U/L)	23,70±12,55	20,70±5,80	t: 2,128 **p:0,034**
ALT (U/L)	29,27±18,13	20,24±10,54	t: 4,392 **p<0,001**
LDH (U/L)	216,61±84,05	195,98±37,85	t: 2,047 **p:0,041**
Albumin (g/dl)	4,27±0,38	4,30±0,36	t: -0,242 p: 0,810
Bilirubin (mg/dl)	0,61±0,40	0,70±0,47	t: -1,590 p: 0,113
Kolesterol (mg/dl)	201,55±41,89	184,06±44,48	t: 3,378 **p:0,001**
HDL (mg/dl)	43,51±10,51	47,58±10,96	t: -3,145 **p: 0,002**
LDL (mg/dl)	134,25±33,42	121,34±35,05	t: 3,147 **p: 0,002**
HBA1C (%)	6,14±1,46	5,60±0,94	t: 1,907 p: 0,06
TSH mU/ml	1,67±1,18	1,85±2,40	t: -0,986 p: 0,325
AHİ	38,75±29,07	2,58±1,37	t: 11,390 **p<0,001**
REM-AHİ	39,64±30	3,95±3,22	t: 9,795 **p<0,001**
SUPIN-AHİ	39,20±33,16	3,01±2,90	t: 9,048 **p<0,001**
ODI	46,94±28,15	9,74±14,10	t: 11,272 **p<0,001**
Uyanık SpO2(%)	89,12±8,05	93,01±2,70	t: -4,360 **p<0,001**
Uyku-SpO2(%)	86,12±6,48	91,77±2,64	t: -7,671 **p<0,001**
Uykuda En Düşük SpO2(%)	68,20±17,45	81,90±14,50	t: -6,674 **p<0,001**
Kalp Hızı (atım/dk)	76,03±11,65	71,98±9,89	t: 2,651 **p:0,008**
Uyku Etkinliği (%)	80,68±14,84	83,80±14,02	t: -1,740 p:0,083

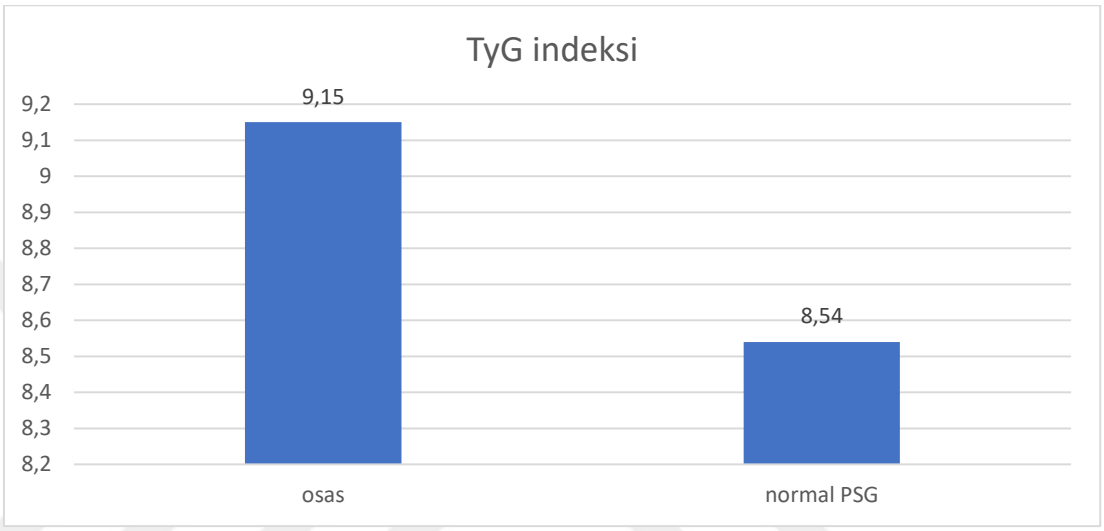
Araştırmada yer alan bireylerin çeşitli parametrelerinin AHİ kategorilerine göre karşılaştırılması Tablo 15'te sunuldu. Buna göre; ağır düzey OUAS grubunda hafif düzey OUAS grubuna göre WBC, lenfosit, hematokrit, glukoz, kolesterol ve kalp hızında anlamlı derecede daha fazla olduğu ve aynı zamanda trigliserid, TyG indeksi, ALT, LDL ve ODI değişkenlerinde ise hem orta düzey OUAS hem de hafif düzey OUAS grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek seyrettiği saptandı ($p<0,05$). Uyanık ort SpO2 ve uykuda ort SpO2 değişkenlerinde hafif düzey OUAS'ın ağır düzey OUAS grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu aynı zamanda uykuda en düşük SpO2 değişkeninde ise hafif düzey OUAS grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü($p<0,05$). Nötrofil, hemoglobin, platelet, AST, LDH, albumin, bilirubin, HDL, HBA1C, TSH ve uyku etkinliği değişkenlerinde AHİ sınıfları arasında anlamlı farklılık görülmedi($p>0,05$).

Araştırmada yer alan bireylerin tanı gruplarına göre TyG değerleri şekil 2 ve 3 de sunuldu. OUAS hastalarında TyG indeksi 9,15 iken kontrol grubunda 8,54 idi. Hafif derece OUAS'da 8,81, orta derece OUAS'da 9,13 ve ağır derece OUAS'da 9,21 idi.

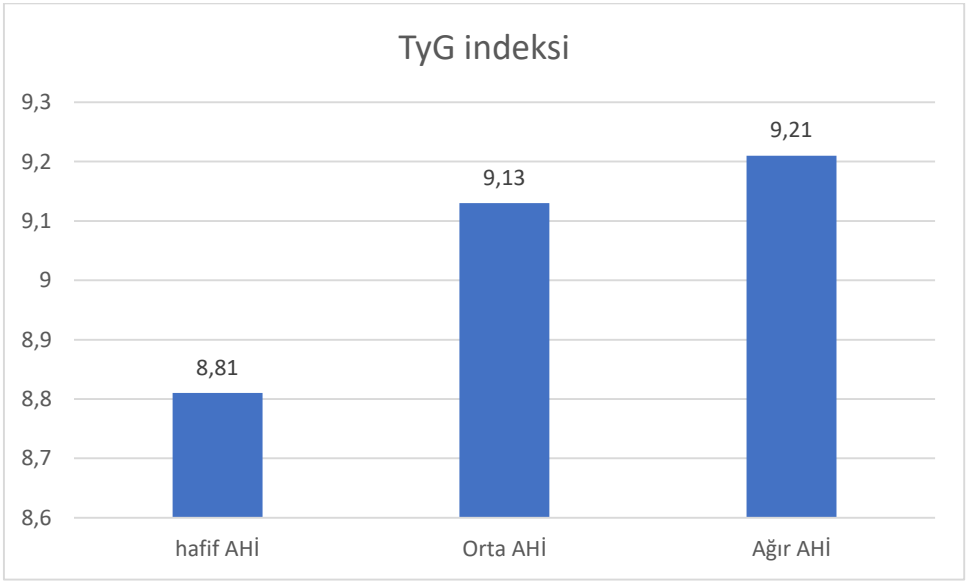
Tablo 15. Araştırmada Yer Alan Bireylerin Çeşitli Parametrelerinin AHİ Kategorilerine Göre Karşılaştırılması

Parametreler	Hafif AHİ[a] X±SS	Orta AHİ[b] X±SS	Ağır AHİ[c] X±SS	Önemlilik	Post hoc
WBC (10^3/µl)	7,91±2,05	8,06±2,16	8,74±3,56	F: 4,168 **p:0,016**	c>a
Nötrofil (10^3/µl)	4,64±1,93	4,73±1,86	5,05±3,24	F: 1,212 p:0,3	-
Lenfosit (10^3/µl)	2,45±0,75	2,50±0,74	2,71±0,76	F: 5,594 **p:0,004**	c>a
Hemoglobin (g/dl)	14,88±1,74	15,62±1,76	16,34±9,99	F: 2,122 p: 0,121	-
Hematokrit (%)	44,70±4,78	46,37±5,05	46,98±5,40	F: 9,226 **p<0,001**	c>a
Platelet (10^3/µl)	263,05±59,85	261,97±58,41	270,70±65,26	F: 0,865 p: 0,422	-
Trigliserid (mg/dl)	163,63±96,69	210,90±138,77	219,35±146,60	F: 9,710 **p<0,001**	c,b>a
Glukoz (mg/dl)	101,46±38,82	108,72±45,32	114,25±47,31	F: 4,033 **p:0,018**	c>a
TyG indeksi	8,81±0,70	9,13±0,67	9,21±0,64	F: 17,833 **p<0,001**	c,b>a
AST (U/L)	22,92±15,45	23,25±7,91	23,30±8,07	F:0,050 p: 0,951	-
ALT (U/L)	24,53±16,20	28,93±16,80	29,96±18,20	F: 4,946 **p:0,008**	c,b>a
LDH (U/L)	205,11±43,03	208,33±35,65	221,85±110	F: 1,968 p: 0,141	-
Albumin (g/dl)	4,28±0,34	4,35±0,32	4,23±0,43	F: 1,293 p: 0,277	-
Bilirubin (mg/dl)	0,64±0,52	0,61±0,36	0,62±0,33	F: 0,157 p: 0,855	-
Kolesterol (mg/dl)	191,28±43,48	196,05±43,03	205,93±41,14	F: 5,703 **p: 0,004**	c>a
HDL (mg/dl)	45,06±10,47	44,18±10,57	43,52±10,96	F: 0,963 p: 0,383	-
LDL (mg/dl)	127,43±34,14	128,17±34,80	137,56±33,02	F: 4,738 **p: 0,009**	c>b,a
HbA1c (%)	5,88±1,24	6,20±1,91	6,14±1,27	F:0,706 p: 0,495	-
TSH mU/ml	1,79±1,88	1,53±1,04	1,69±1,18	F: 0,744 p: 0,476	-
ODI	15,48±13,43	31,50±14,01	66,35±23,05	F: 348,027 **p<0,001**	c>b>a
Uyanık Ort SpO2(%)	92,02±3,10	90,38±3,90	87,56±10,40	F:17,99 **p<0,001**	a>c

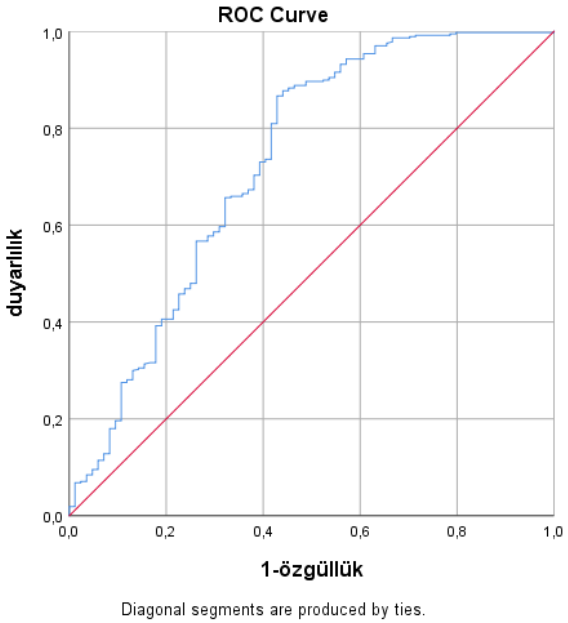
Uykuda Ort SpO2(%)	90,60±3,60	87,76±4,81	83,85±7,11	F: 62,395 **p<0,001**	a>c
Uykuda En Düşük SpO2 (%)	78,54±14,51	71,84±13,76	62,82±18,61	F:43,157 **p<0,001**	a>b>c
Kalp Hızı (atım/dk)	72,93±10,17	74,43±12,10	77,78±11,82	F: 7,737 **p:0,001**	c>a
Uyku Etkinliği (%)	81,96±14,65	81,33±13,96	80,57±15,13	F: 0,412 p:0,663	-



Şekil 2. Kontrol Grubu ve OSAS Grubunun TyG İndeksi Değerleri



Şekil 3. OSAS Şiddetine Göre TyG İndeksi Değerleri



Şekil 4. TyG İndeksinin ROC Analizine Göre Eğrisi

Araştırmada yer alan tanı gruplarının TyG indeksine ilişkin ROC eğrisi Şekil 4'te, analiz sonucu ise Tablo 16'da sunuldu.

Tablo 16'da görüldüğü gibi OUAS grubunun TyG indeksine ait AUC değeri 0,729 (p<0,001) olup kesme puanının 8,89 olduğu saptanmıştır.

Tablo 16. Tyg İndeksinin ROC Eğrisi Analiz Sonuçları ve Area Under The Curve (AUC) Değeri

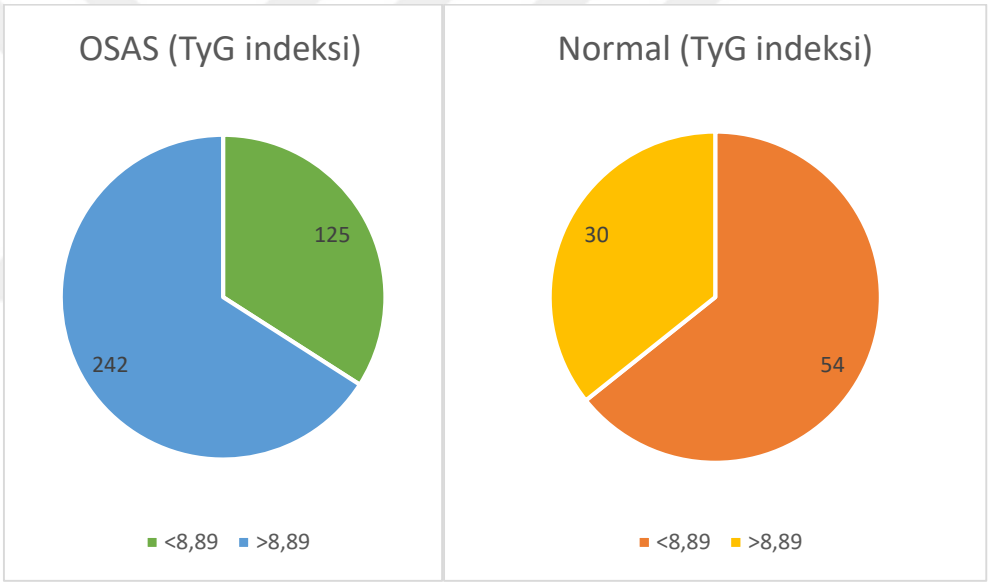
	AUC	%95 GA		p	Kesme puanı
TyG indeksi	0,729	0,660	0,798	<0,001	8,89

TyG indeksi (OR=1,846 p<0,001) değişkeninin Odds oranı 1'in üzerinde olup bu değişkendeki artış olay gerçekleşme olasılığını 1,84 kat arttırmaktadır (Tablo 17).

Tablo 17. TyG İndeksinin Odds Ratio Değeri

Odds Ratio (OR)	%95 GA		P	Odds Ratio
	1,373	2,483	<0,001	1,846

Katılımcıların tanı gruplarına göre TyG indeksi cut off değerine göre sınıflandırılması Şekil 5 de sunuldu. Buna göre OUAS'lı katılımcıların %65,9'u TyG için belirlenen kesme puanının üzerinde olduğu, normal PSG'lilerin ise %35,7'sinin bu değerin üstünde olduğu saptandı.



Şekil 5. Katılımcıların Tanı Gruplarına Göre TyG İndeksi Cut Off Değerine Göre Sınıflandırılması

Çalışmaya katılan hastalar TyG indeksi kesme değerine göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasında analiz edilen tetkikler için anlamlı farklılık araştırması uygulandı. Buna göre; TyG indeksi kesme puanı ile AHİ, ODI, VKI, lenfosit, hematokrit, ALT, kolesterol, HDL, LDL, HBA1C ve uyanık SpO2 değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 18). TyG indeksi kesme değeri üzerinde olan hastalarda VKI ortalaması 33,14±6,30 olarak tespit edilirken kesme değerin altında

olan hastalarda 30,01±6,25 olarak ölçülmüştür ve iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı fark görüldü (p<0,001).

Lenfosit ve hematokrit seviyeleri kesme değerin üzerinde kalan grupta sırasıyla 2,67±0,75 ve 46,62±5,17 olarak tespit edilirken kesme değerin altında kalan grupta ise sırasıyla 2,42±0,75 ve 44,90±5,07 olarak ölçülmüştür ve iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı fark vardır (p<0,001). Diğer hemogram parametrelerinde anlamlı farklılık görülmedi.

ALT seviyeleri kesme değerin üzerinde kalan grupta 29,34±18,67 iken kesme değerin altında kalan grupta 24,84±14,64 ölçülmüştür. (p= 0,007). HbA1c seviyeleri kesme değerin üzerinde kalan grupta 6,45±1,50 iken kesme değerin altında kalan grupta 5,38±0,88 ölçülmüştür ve iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı farklılık vardır (p<0,001). Total Kolesterol, LDL-K ve HDL-K seviyeleri kesme değerin üzerinde kalan grupta sırasıyla 205,85±40,80, 136,97±32,44 ve 41,77±8,66 ölçülmüştür. Kesme değerin altında kalan grupta ise ortalama olarak sırasıyla 186,85±43,50, 124,10±35,08 ve 48,04±12,30 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir fark vardır (p<0,001). Diğer biyokimyasal ve hormon parametrelerinde anlamlı farklılık görülmedi.

TyG indeksi kesme değerin üzerinde olan hastalarda AHİ, ODI, uyanık ortalama SpO2 ve uykuda ortalama SpO2 ortalaması sırasıyla 31,73±28,44/ 25,18±26,78/ 91,42±3,64 ve 88,89±5,78 olarak tespit edilirken kesme değerin altında olan hastalarda 45,55±29,52/ 36,51±30,82/ 88,82±9,06 ve 86,22±6,45 olarak ölçülmüştür ve iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı fark vardır (p<0,001).

Tablo 18. TyG Kesme Değeri ile Oluşturulan İki Grubun Karşılaştırılması

Değişkenler	**TyG indeksi kesme puanı**		**Test ve önemlilik**
	TyG<8,89	**TyG≥8,89**	
AHİ	25,18±26,78	36,51±30,82	t: -4,018 **p<0,001**
ODI	31,73±28,44	45,55±29,52	t: -4,757 **p<0,001**
VKI	30,01±6,25	33,14±6,30	t: -5,163 **p<0,001**
WBC	7,98±2,33	8,50±3,10	t: -1,818 p:0,070
Nötrofil	4,73±2,16	4,88±2,80	t: -0,637 p:0,525
Lenfosit	2,42±0,75	2,67±0,75	t: -3,228 **p:0,001**
Hemoglobin	14,96±1,81	16,07±8,42	t: -1,688 p:0,092
Hematokrit	44,90±5,07	46,62±5,17	t: -3,364 **p:0,001**
Platelet	267,10±61,50	265,47±62,37	t: 0,264 p: 0,792
AST	22,86±15,45	23,31±8,33	t: -0,393 p: 0,695
ALT	24,84±14,64	29,34±18,67	t: -2,707 **p:0,007**
LDH	203,72±42,82	218,27±92,85	t: -1,785 p:0,075
Albumin	4,26±0,36	4,28±0,38	t: -0,299 p:0,765
Bilirubin	0,65±0,50	0,60±0,35	t: 1,191 p: 0,234
Kolesterol	186,85±43,50	205,85±40,80	t: -4,693 **p<0,001**
HDL	48,04±12,30	41,77±8,66	t: 6,337 **p<0,001**
LDL	124,10±35,08	136,97±32,44	t: -3,980 **p<0,001**
HBA1C	5,38±0,88	6,45±1,50	t: -4,861 **p<0,001**
TSH	1,81±1,87	1,64±1,20	t: 1,181 p: 0,238
Uyanık SpO2	91,42±3,64	88,82±9,06	t: 3,630 **p<0,001**
Uyku SpO2	88,89±5,78	86,22±6,45	t: 4,187 p<0,001

OUAS grubunda TyG indeksinin AHİ ve ODI ile ilişkisi Tablo 19'da sunuldu. Buna göre; TyG indeksi ile AHİ ve ODI arasında pozitif yönde zayıf düzeyde (sırasıyla r=0,163 ve 0,193) anlamlı ilişki olduğu görüldü. AHİ ile ODI arasında ise pozitif yönde yüksek düzeyde (r: ,902) ve anlamlı bir ilişki saptandı.

Tablo 19: OUAS Grubunda TyG İndeksinin AHİ ve ODI ile İlişkisi

		TyG	AHİ	ODI
TyG_	r	1	,163**	,193**
	p		,002	,000
AHİ	r	,163**	1	,902**
	p	,002		,000
ODI	r	,193**	,902**	1
	p	,000	,000	
**. p< 0.01.				

5. TARTIŞMA

OUAS önemli morbidite ve mortalite sebebi olan kronik bir hastalıktır. Tanıda altın standart yöntem olan PSG'nin ancak üst basamak sağlık kuruluşlarında yapılmasından dolayı ASM şartlarında kolay uygulanabilir, güvenilir ve maliyet etkin bir yöntem olarak TyG indeksinin OUAS'ı öngörerek PSG ihtiyacını azaltabileceği düşünüldü. Bu nedenle TyG indeksi ile OUAS ilişkisi araştırıldı.

OUAS'ın yaş ve cinsiyetle ilişkisini araştıran çalışmalarda ileri yaş ve erkek cinsiyette prevalansın arttığı gösterilmiştir. Faringeal ve supraglottik havayolu direncinin erkeklerde daha fazla olması erkeklerde OUAS'a yatkınlığı artıran prediktör faktördür. Çalışmamızda OUAS grubuyla kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 49,70 ve 38,68 olarak hesaplandı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada ağır ve orta derece OUAS yaş ortalamasının (sırasıyla 50,61/ 49,82); hafif derece OUAS ve kontrol grubuna göre (sırasıyla 43,70/38,68) anlamlı yüksek olduğu görüldü. OUAS grubunun %71,1'i, kontrol grubunun %44'ü erkek cinsiyet saptandı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada hafif, orta ve ağır derece OUAS'da erkek cinsiyet oranları sırasıyla 56,5 /70,7/ 73,4 olarak hesaplandı. Çalışmamızla benzer şekilde Yıldız ve ark. (2010) tarafından OUAS progresyonuna etki eden faktörlerin incelendiği bir çalışmaya tanısal PSG yapılan 172 hasta dahil edilmiştir. 50 kişide OUAS bulunmazken 122 kişide OUAS saptanmıştır. OUAS grubunun yaş ortalaması 52,3 kontrol grubunun 43,8 görülmüştür(p=0,0199). Erkek cinsiyet hafif, orta ve ağır şiddetli OUAS grubunda(sırasıyla; %71,1/%69,8/%85,4) kontrol grubuna(%56) göre anlamlı olarak fazla görülmüştür (143). 847 OUAS tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada (Kıral ve ark. 2011) hastaların yaş ortalaması 49,1±10,7 olarak hesaplanmıştır(144) . Benzer şekilde başka bir çalışmada (Saylam ve ark. 2009) 328 OUAS hastasının yaş ortalaması 47.7 olarak saptanmıştır (145). Roy ve ark. (2022) tarafından yapılan 106 OUAS hastası ve 115 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada yaş ortalamasında ve cinsiyet yönünden OUAS hastaları ve kontrol grubunda anlamlı fark görülmemiştir (146). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda yaş ortalamasının anlamlı farklılığının bölgesel nedenlere bağlı olabileceğini değerlendirdik.

Dünyada sağlıksız beslenme ve sedanter yaşam sonucunda hızla artan obezite, birçok metabolik hastalıkta olduğu gibi OUAS için de en önemli risk faktörlerinin

başında gelmektedir. Kilo artışıyla orantılı olarak subkutan ve perilüminal bölgelerde yağ dokusundaki artış, üst havayolu direncinin artmasına neden olup OUAS için yatkınlık oluşturmaktadır. Ayrıca yağ dokusundan salınan çeşitli adipokinler(PAI-1, TNF, IL-6, rezistin,asilasyon uyarıcı protein) bu yatkınlığın patofizyolojisini tetiklemektedir. Obezite ve OUAS ilişkisi iyi yönlü olup obez hastalarda OUAS görülme riski daha yüksekken, OUAS hastalarında obezite varlığında hastalığın şiddeti daha fazladır. (147). Çalışmamızda OUAS grubunun %62,7'si, kontrol grubunun ise %30,1'i obez; ağır derece OUAS olgularının %70,3'ü, orta derece OUAS olgularının ise %53'ü, hafif derece OUAS olgularının %55'ü obez olduğu görüldü. OUAS grubunun BMI ortalaması (32,78±6,18); kontrol grubuna (28±6,24) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. En yüksek BMI ortalaması ağır derece OUAS'da görüldü. Ayık ve ark. (2010) OUAS'lı olgularda obezite sıklığını araştırdığı bir çalışmada OUAS ön tanısıyla PSG yapılmış 729 hastayı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 583 kişilik OUAS grubunun %54,8'i obezken (VKİ>30 kg/m2) basit horlaması olan 146 kişinin %41'i obez bulunmuştur. OUAS grubunun VKİ ile AHİ ilişkisi incelendiğinde ağır düzey OUAS olgularının %65,7'i, orta düzey OUAS olgularının ise %52,4'ü obez bulunarak obezite şiddeti ile doğru orantılı olarak AHİ'nin arttığı gösterilmiştir. Dong ve ark. (2020) tarafından fazla kilo ve obezitenin OUAS ile ilişkisini inceleyen meta analiz çalışmasında OUAS'ı PSG ile; aşırı kilo/obeziteyi VKİ'ye göre bildiren 12 çalışmada toplam 14 veri incelenmiştir. Bunların 8'inde OUAS olan ve olmayan grupta VKİ verileri; 6'sında obez olan ve olmayan grupta AHİ verileri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda yetişkinlerde 1688 OUAS hastası ve 362 kişilik kontrol grubu arasında VKİ'nin OUAS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obez ve obez olmayan toplam 916 vakada obezitenin OUAS şiddeti (AHİ) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterilmiştir (148). Pardak ve ark. (2021) tarafından 46 OUAS , 12 OUAS olmayan grubun dahil edildiği çalışmada OUAS grubunda kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, bel çevresi ve vücut kitle indeksinde anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (149). Roy ve ark. (2022) çalışmasında 106 kişiden oluşan OUAS grubunun VKİ ortalaması 30,9+-5,8; 115 kişiden oluşan kontrol grubunun ise 25,1+-3,5 bulunarak iki grup arasında VKİ'de anlamlı farklılık gözlemlenmiştir (146). Algın ve ark. (2023) tarafından OUAS'da komorbid hastalıkların değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmada 73 OUAS hastasının (VKİ=29+-5) 75 kişiden oluşan kontrol grubuna (VKİ=25+-4) göre

VKİ'nin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (150). Çalışmamız literatürle uyumlu olup obezite ve OUAS arasında anlamlı ilişkinin olduğunu ve VKİ'nin OUAS ağırlığı arttıkça arttığını desteklemektedir. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların boyun çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı gibi antropometrik ölçümlerinin alınamaması OUAS obezite arasındaki ilişkiyi ifade etmede eksiklik oluşmaktadır.

OUAS ile hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Patofizyolojisi net olmamakla beraber aralıklı hipoksinin kronik varlığının vücutta inflamasyonu tetiklediği, WBC, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) gibi parametrelerin de bu inflamasyonu gösteren belirteçler olduğu düşünülmektedir (151).OUAS hastalarında gelişen aralıklı hipoksinin sonucunda vücutta adaptif yanıt olarak hemoglobin düzeyinde artış geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmakla beraber (152), yapılan çalışmalar OUAS grupları arasındaki hemoglobin konsantrasyonunda farklılıklara dair farklı bulgular ortaya koymuştur. Hematokrit kanın viskositesini gösteren önemli bir parametredir. OUAS'da gece ortalama oksijen satürasyonlarının düşük seyretmesinin bağlı arttığı düşünülen hematokrit olası bir kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini göstermesi açısından önemlidir. (153, 154) . Literatürde OUAS ile hemogram parametreleri ilişkisi açısından farklı bulgular mevcuttur. Çalışmamızda gruplar arasında (kontrol grubu-OUAS grubu ve AHİ şiddetine göre yapılan gruplandırmada) hemoglobin konsatrasyonunda anlamlı farklılık görülmedi. Hematokrit düzeyinde OUAS grubunda (46,41±5,06%) kontrol grubuna (43,92±5,32%) göre; ağır derece OUAS grubunda (46,98±5,40%) hafif derece (44,70±4,78 %) gruba göre anlamlı yükseklik saptandı. OUAS grubu ve kontrol grubu arasında WBC'de anlamlı farklılık gözlenmezken; ağır derece OUAS'da(8,74±3,56) hafif derece OUAS'a(7,91±2,05) göre anlamlı yüksek WBC seviyesi saptandı. Lenfosit seviyeleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre (sırasıyla 2,63±0,75/2,30±0,74); ağır OUAS grubunda (2,71±0,76) hafif derece OUAS grubuna (2,45±0,75) göre anlamlı yüksek saptandı. Erden ve ark.'ları (2013) tarafından yapılan çalışmada gruplar basit horlama, hafif, orta ve ağır derece OUAS olarak ayrılmış, gruplar arasında hemoglobin değerleri yönünden anlamlı bir farklılık görülmemiştir (155). Parmaksız ve ark.'ları (2016) tarafından yapılan çalışmada da benze şekilde basit horlamalı hasta grubu ile hafif derece OUAS, orta derece OUAS ve ağır derece OUAS grupları arasında hemoglobin değerleri

yönünden anlamlı bir farklılık görülmemiştir (156). Ortaç Ersoy ve ark. (2016) Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Laboratuvar Parametrelerinin Yeri çalışmasında OUAS ile ilişkili faktörleri belirlemeyi ve hastalık şiddeti ile metabolik bozukluk gelişim riskini araştırmayı amaçladığı çalışmada PSG verileri retrospektif olarak taranmış ve komorbidite eşlik etmeyen 130 kişi (17 normal PSG, 113 OUAS) çalışmaya dahil edilmiştir. Tam kan sayımında (Hemoglobin, hematokrit, WBC, platelet, RDW, PDW, MPV) kontrol grubuna göre OUAS hastalarında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. AHİ ile korele olarak glukoz, toplam kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ise yükseklik tespit edilmiştir(157). Wu ve ark. (2018) tarafından ilk defa hematolojik parametrelerle OUAS şiddeti arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta analiz yapılmış ve 17 çalışma dahil edilmiştir. Toplam 4.518 vakanın 1.013'ü kontrol grubu, 896'sı hafif OUAS, 832'si orta OUAS ve 1.588'i şiddetli OUAS olarak kategorize edilip hemogram parametreleri değerlendirilmiştir. Birleştirilmiş analiz neticesinde 11 çalışmada (2206 kişi) OUAS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek WBC seviyeleri saptanmış ve ağır OUAS hastalarında da hafif derece gruba göre daha yüksek WBC seviyeleri tespit edilmiştir. Üç çalışmada (662 kişi) OUAS grubunun hematokrit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Beş çalışmada (1285 kişi) ise OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük lenfosit seviyesi gösterilmiştir. OUAS şiddeti arttıkça mevcut verilerde (daha yüksek WBC ve hematokrit, daha düşük lenfosit) korelasyonun arttığı gözlemlenmiştir (158). Biz de çalışmamızda oksidatif stres sonucu artan kortizole bağlı lenfosit seviyelerinde düşüş beklemekteydik ancak lenfosit seviyeleri OUAS grubunda ve AHİ şiddetiyle ilişkili olarak yüksek saptandı. Atan ve ark. (2008) tarafından yapılan OUAS'ın lökosit ve lökosit alt gruplarıyla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada OUAS grubunda kontrol grubuna göre lenfosit sayısında anlamlı yükseklik olduğu , OUAS şiddeti arttıkça lenfosit seviyelerinde anlamlı yükseklik olduğu gösterilmiştir (159). Bu sonuçlara göre OUAS ve hemogram parametrelerinde daha büyük örneklemle daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların mevcut parametrelerde bozulmaya sebep olabilecek sigara içiciliği, eşlik eden komorbid hastalıklar gibi durumların tespit edilememesi gibi etkenler OUAS ve hemogram parametreleri ilişkisini saptamada kısıtlılık oluşturmuştur.

OUAS metabolik disfonksiyon ve insülin direnciyle bağlantılı kronik bir hastalık olduğundan dislipidemi, diyabet ve metabolik sendrom ile birlikteliği sık görülmektedir. Fusetti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1185 hasta incelenmiş ve OUAS şiddeti ile metabolik sendrom, diyabet ve dislipidemi gelişimi arasında ilişki bulunmuştur (160). Lipid metabolizmasını etkileyen birçok faktör olmakla birlikte en önemlilerinden biri obezitedir. OUAS hastalarının çoğunlukla obez bireylerden oluşması dislipidemi- OUAS birlikteliğini artırmaktadır. Bu sebeple OUAS hastalarının dislipidemiyle ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. OUAS hastalarında kan lipid bozukluklarının mekanizması hala belirsiz olmakla beraber yapılan çok sayıda hayvan çalışmasında, aralıklı hipoksinin hiperlipidemiye yol açtığı gösterilmiştir (161). HDL'nin damar endotelinde nitrik oksit üretimini arttırarak ve okside LDL'nin oluşumunu engelleyerek aterogenezde koruyucu bir molekül olduğu tespit edilmiştir (162).LDL ise bilinen en aterojen lipoprotein olup okside olması sonucunda aterosklerotik plak meydana gelmektedir (163). Total kolesterol ve LDL'deki yükseklik ile HDL'deki düşüklük kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturmaktadır. Bu durum OUAS hastalarının artmış KVH riskiyle karşı karşıya olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda OUAS grubunun TG ortalaması (208,47±133,07 mg/dl) kontrol grubuna göre (137,26±93,56 mg/dl) anlamlı derecede yüksek bulundu. Ağır ve orta şiddetli OUAS grubunun TG ortalaması (sırasıyla 219,35±146,60mg/dl, 210,90±138,77 mg/dl) hafif şiddetli OUAS ve kontrol grubuna (sırasıyla 163,63±96,69 mg/dl, 137,26±93,56) göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). OUAS grubunun Total -K ortalaması (201,55±41,89 mg/dl) kontrol grubuna göre (184,06±44,48 mg/dl) anlamlı yüksek idi. Ağır şiddetli OUAS grubunun Total-K ortalaması hafif şiddetli OUAS grubuna göre (sırasıyla 205,93±41,14 mg/dl, 191,28±43,48 mg/dl) anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). OUAS grubunun LDL ortalaması (134,25±33,42 mg/dl) kontrol grubuna göre (121,34±35,05 mg/dl) anlamlı yüksek bulundu. Ağır şiddetli OUAS grubunun LDL ortalaması (137,56±33,02 mg/dl); orta ve hafif şiddetli OUAS grubuna göre (sırasıyla 128,17±34,80mg/dl, 127,43±34,14mg/dl) anlamlı yüksek bulundu ($p=0,009$). OUAS grubunun HDL ortalaması (47,58±10,96 mg/dl) kontrol grubuna göre (51±10,51 mg/dl) anlamlı derecede düşük bulundu. OUAS şiddeti arttıkça HDL seviyesinin azalmasına rağmen (sırasıyla 45,06±10,47 mg/dl, 44,18±10,57 mg/dl, 43,52±10,96 mg/dl) gruplar

arasında anlamlı farklılık görülmedi. Li ve ark. (2014) tarafından yapılan OUAS'lılarda serum LPL düzeyi ve dislipidemi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada OUAS grubunun (132 kişi) HDL'sinin kontrol grubuna (26 kişi) göre anlamlı olarak düşük olduğu; ağır derece OUAS grubunun TK, TG ve LDL serum seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (161). Köseoğlu ve ark. (2016) OUAS'da Monosit/HDL oranının kardiyovasküler hastalık riski ve OUAS ağırlığı ile ilişkisini incelediği çok merkezli bir çalışmada kontrol grubunda 131, hafif OUAS grubunda 222, orta OUAS grubunda 228 ve ağır OUAS grubunda 469 kişi olmak üzere toplam 1050 hastanın lipid paneli incelenmiştir. Kontrol grubunda TG, TK, LDL ve HDL ortalamasını sırasıyla 154,26 /177,05/127,19/ 49,3 mg/dL; hafif derece OUAS grubunda 182,04/181,69/135,94/ 47,2 mg/ dL, orta derece OUAS grubunda 190,35/182,84/138,94/ 43,8 mg/dL ve ağır derece OUAS grubunda ise 212,78/198,01/144,82/ 43,2 mg / dL bulup; orta ve ağır derece OAUS'ın TG, TK ve LDL değerlerinin kontrol grubuna ve hafif derece OUAS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek, HDL'nin ise anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir (164). Do Hyun ve ark (2021) metabolik sendrom ile obstrüktif uyku apnesi sendromu arasındaki ilişkiyi inceledikleri ülke çapında (Kore) nüfusa dayalı bir çalışmaya 74.660 kişi OUAS'lı, 10.038.900 kişi OUAS olmayan vaka dahil edilmiştir. OUAS grubu katılımcılarının daha yüksek TG, total kolesterol ve LDL-K seviyelerine sahip olduğu ancak daha düşük HDL-K seviyelerine sahip olduğu (<0,0001) gösterilmiştir (165). Çalışmamızın bulguları literatürle uyumlu olmakla beraber grupların sigara, alkol, genetik faktörler gibi lipid profilini etkileyebilecek faktörler tespit edilemediğinden daha spesifik hasta gruplarında OUAS lipid profili ilişkisinin incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

OUAS karaciğer enzimlerinde yükselme ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığıyla ilişkili olan bir sendromdur. OUAS hastalarının çoğunun obez olması bu kişilerde karaciğer hasarı için riski artırmakla beraber yapılan çalışmalar OUAS'ın obeziteden bağımsız olarak karaciğer hasarı için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Karaciğer hasarının temel mekanizmalarından birinin OUAS'daki kronik aralıklı hipoksi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (166, 167). Çalışmamızda OUAS grubunun ALT (29,27±18,13 U/L) ve AST (23,70±12,55 U/L) seviyelerinin kontrol grubuna göre (sırasıyla; 20,70±5,80 U/L ve 20,24±10,54 U/L) anlamlı yüksek olduğu görüldü. Ağır şiddetli OUAS grubunda orta ve hafif şiddetli

OUAS grubuna göre ALT seviyelerinde anlamlı yükseklik görülürken AST seviyelerinde AHİ şiddetiyle ilişkili anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmamızla benzer şekilde Atan ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmaya 194 OUAS'lı hasta ve 114 kontrol hastası dahil edilmiş ve ALT ve AST düzeyleri hastalar ve kontroller arasında ve hastaların alt grupları arasında karşılaştırılmıştır. OUAS grubunda ortalama ALT 28,95 U/L, kontrol grubunda 17,85 U/L olup istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir. AST ise OUAS grubunda ortalama 23,62 U/L, kontrol grubunda 16,53 U/L olup istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir. OUAS grubunda hastalığın şiddeti arttıkça ALT ve AST düzeylerinin arttığı ancak farkların anlamlı olmadığı görülmüştür (168). Sookoian ve ark. (2013) tarafından yapılan Obstrüktif uyku apnesinin yağlı karaciğer ve anormal karaciğer enzimleriyle ilişkisini inceleyen bir meta-analizde 668 OUAS vakasının ve 404 kontrol grubunun ALT, AST seviyeleri ve NAFLD sayıları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda ALT (%13,3) ve AST (%4,4) seviyelerinin OUAS ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Mevcut çalışmada yapılan meta-regresyonla, erkek cinsiyetle ALT düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğunu; OUAS-aminotransferaz ilişkisinin ise VKİ'den bağımsız olduğunu gösterilmiştir.(169). Li ve ark. (2015) OUAS ile karaciğer enzimlerinin ilişkisini incelediği çalışmada 540 kişi PSG verilerine göre kategorize edilerek kontrol grubuna 178 kişi, hafif-orta şiddetli OUAS grubuna 170, ağır şiddetli OUAS grubuna 192 kişi alınmıştır. OUAS'lı hastalarda ALT düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunup AHİ değerleri ALT düzeyiyle pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. AST düzeylerinin ise OUAS olmayan, hafif/orta şiddette OUAS ve şiddetli OUAS hastalarında anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuştur (166). Literatüre bakıldığında birçok çalışmada OUAS grubunda kontrol grubuna göre ALT'nin anlamlı yüksek olduğu, AST'de anlamlı yüksekliğin olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda AST seviyelerinin literatürle paralel olarak AHİ şiddetine göre anlamlı farklılık görülmedi ancak OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik mevcuttu. Bu durumun OUAS ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve VKİ açısından homojenitenin sağlanamadığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Gruplar arasında cinsiyet ve VKI yönünden homojenite sağlansaydı OUAS karaciğer enzimleri ilişkisi daha net değerlendirilebilirdi. Yine de çalışmamızın sonucuna göre OUAS hastalarında rutin ALT ve AST bakılmasının ve yüksek seyreden

hastaların karaciğer hasarı açısından değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

İnsülin direnci birçok metabolik hastalığın temelinde yer alan bir patolojidir. Sebep olduğu hastalıkların gerek ülkelere getirdiği ekonomik yük gerek bireylerin hayatlarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle önlem alınması ve erken saptanması önem arz etmektedir. Yapılan son çalışmalar OUAS'ın insülin direnci ile diğer risk faktörlerinden (yaş, cinsiyet, obezite) bağımsız bir ilişkisinin olduğunu ortaya koymuştur (170, 171). Kaliteli bir uykuda glukoz homeostazı düzenlediğinden, uykunun miktarı veya kalitesindeki değişikliklerin glukoz metabolizmasını etkilediğiyle ilgili yapılan çalışmalarda uyku süresinin azalmasıyla sempatik aktivitenin ve oreksijenik hormon olan ghrelinin arttığı; anoreksijenik bir hormon olan leptin düzeyinin ve insülin salgısının ise azaldığı gösterilmiştir. OUAS ile glukoz metabolizması ilişkisinde OUAS derecesi ilerledikçe glisemik kontrolün kötüleştiği ve Tip 2 DM gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir ancak OUAS'ın hangi mekanizmayla glukoz homeostazını etkilediği henüz net olarak ortaya konulmamıştır (170-172). Çalışmamızda kötü glisemik kontrolün bir göstergesi olan HbA1C değeri TyG indeksi için belirlenen optimum kesme değerin üzerinde olan grupta anlamlı yüksek olduğu görüldü. Jıang ve ark. (2022) tarafından prediyabet ve yeni tanı Tip 2 diyabetli vakaları dahil ettiği bir çalışmada hastalar TyG indeksinin medyan değerine göre (M = 7,84) yüksek ve düşük TyG indeksi gruplarına ikiye ayrılmıştır. TyG indeksi yüksek olan grupta HbA1c değeri anlamlı yüksek görülmüştür (173). Nandhını ve ark. (2021) tarafından tip 2 diyabet olgularının dahil edildiği bir çalışmada TyG ve HbA1c arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir(174) .Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak TyG kesme değerine göre oluşturulan iki grup arasında HbA1c değerleri için anlamlı farklılık izlenmiştir. Bu sonuçlarla TyG indeksinin OUAS hastalarında glisemik kontrol takibi ve Tip 2 DM riskini öngörmek için kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde OUAS ve insülin direnci ilişkisini araştıran çalışmalar genellikle HOMA-IR değeri üzerinden yapılmıştır (175-177). Makino ve ark. (2006) tarafından yapılan OUAS ve insülin direnci ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada şiddetli OUAS hastalarının HOMA-IR'i orta ve hafif OUAS hastalarına göre anlamlı yüksek görülmüştür. Ayrıca çalışmada AHİ ile HOMA-IR arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görülmüştür. (177). Feliciano ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada

kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HOMA-IR düzeyinin OUAS grubunda anlamlı yüksek olduğu; HOMA-IR ile AHİ ve ODI arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu görülmüştür (176). Bruyneel ve ark. (2020) tarafından yapılan orta ve ağır OUAS hastalarının dahil edildiği bir çalışmada HOMA-IR'in OUAS şiddetiyle pozitif yönde korelasyonu olduğu görülmüştür (175). Bettini ve ark. (2022) tarafından yapılan OUAS ve NAFLD ilişkisini araştırmak üzere PSG verileri olan 334 obez hastanın dahil edildiği bir çalışmada AHİ şiddeti arttıkça HOMA-IR'in anlamlı düzeyde yükseldiği gösterilmiştir (178).

Literatürde yeni, basit ve maliyet etkin bir belirteç olan TyG indeksi ile OUAS ilişkisini araştıran nadir çalışma mevcuttur. Çalışmamızda normal PSG ve OUAS grubunun TyG indeksi ortalaması sırasıyla 8,54 ±0,76 ve 9,15±0,62 hesaplandı. OUAS grubunun TyG indeksi seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Ağır derece ve orta derece OUAS grubunun TyG indeksi seviyelerinin (sırasıyla 9,21±0,64 ve 9,13±0,67) hafif derece OUAS grubuna (8,81±0,70) göre anlamlı yüksek olduğu bulundu. TyG indeksine ait AUC değeri 0,729 (%95 güven aralığı [CI]: 0.660– 0.798 ($p<0,001$) olarak; kesme puanı 8,89 olarak hesaplandı. OUAS grubunun %65,9'unun TyG indeksi için belirlenen kesme puanının üzerinde olduğu, normal PSG grubunun ise %35,7'sinin bu değerin üstünde olduğu saptandı. TyG indeksinin insülin direncinin bir belirteci olarak kullanılabilmesi için belirlenen optimum kesme değeri yaş, cinsiyet, etnisite, eşlik eden hastalık durumlarına göre farklılık göstermektedir. Kaplanöray ve ark. (2023) TyG indeksi için kesme değeri ≥ 9,28 [Eğri alanı (AUC): 0,868 ve 95 % güven aralığı (IC): 0,823-0,914] olarak hesaplamıştır (179). Yitong Zheng ve ark. (2022) PKOS tanılı hastalarda yaptıkları bir çalışmada ideal kesme değer 8,51 (AUC:0,781, Hassasiyet: %63,2 Özgüllük: %87) olarak belirlenmiştir (180). Şanlıalp ve ark. (2022) kalp yetmezliği varlığı ile yüksek TyG indeksi seviyesinin ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada kesme değer 9,19 (AUC:0,745 , Duyarlılık %71 , Özgüllük %51) olarak belirlenmiştir (181). Literatürde OUAS ile TyG indeksi ilişkisini araştıran bir çalışma olmadığından optimum kesme değerinin OUAS hastaları için belirlenmesinde yeni ve detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. TyG indeksi kesme değer olan 8,89'un üzerindeki grupta OUAS gelişme riskinin 1,84 kat daha fazla olduğu bulundu (Odds Ratio: 1,846 %95 Cl (1,373-23483) $p<0,001$). Ayrıca TyG indeksi ile AHİ ve ODI arasında pozitif yönde zayıf düzeyde (sırasıyla r=0,163

ve 0,193) istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Bu durum TyG indeksinin OUAS'ın şiddetini yansıtan parametrelerle pozitif bir korelasyon eğiliminde olduğunu göstermektedir. Mevcut korelasyonla literatüre katkı sağladığımızı düşünmekteyiz.

5.1. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmamız TyG indeksi ile OUAS varlığı ve OUAS şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalardan biridir. Çalışmamızda örneklem grubunun tanıda altın standart yöntem olan PSG ile konulmuş OUAS hastalarından ve kontrol grubundan oluşması güçlü yönlerinden biridir çünkü yapılan birçok çalışma OUAS varlığını veya yokluğunu anketler veya ev tipi cihazlar üzerinden belirlemiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı yaş, cinsiyet ve VKİ'de homojenliğin sağlanamamasıdır. Ayrıca çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastaların boyun çevresi, bel çevresi bel kalça oranı gibi antropometrik özelliklerine ulaşılamaması, insülin değerlerinin olmaması nedeniyle TyG indeksi ile HOMA-IR arasında korelasyonun araştırılamaması çalışmamızın kısıtlılık oluşturan diğer yönleridir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde kolay ulaşılabilir, maliyet etkin ve basit bir tetkik olan TyG indeksinin OUAS'ı öngörmede önemli bir potansiyele sahip olduğunu gözlemledik. TyG indeksi kesme değer olan 8,89'un üzerindeki grupta OUAS gelişme riskinin 1,84 kat daha fazla olduğu bulundu. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında TyG indeksi değerlendirilerek OUAS ile uyumlu anamnez ve klinik bulguları olan riskli bireylerin erken aşamada tanı ve tedavi için uygun merkeze sevkinin sağlanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca TyG indeksinin OUAS'ın şiddetini yansıtan AHİ ve ODI parametreleri ile pozitif bir korelasyon eğiliminde olduğunu tespit ettik. Böylece, PSG çekimi imkânı olmayan birinci basamakta OSAS tanısı için TyG indeksinin ümit vadeden önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017;34:70-81.

2. Kuvat N, Tanriverdi H, Armutcu F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: A new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk. The Clinical Respiratory Journal. 2020;14(7):595-604.

3. Arens R, Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. J Appl Physiol (1985). 2010;108(2):436-44.

4. Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E. The role of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome: a population-based study in women. Sleep Med. 2011;12(4):329-34.

5. Son DH, Lee HS, Lee YJ, Lee JH, Han JH. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022;32(3):596-604.

6. Faber J, Faber C, Faber A. Obstructive sleep apnea in adults. Dental Press Journal of Orthodontics. 2019;24:99-109.

7. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. Cleve Clin J Med. 2019;86(9 Suppl 1):2-9.

8. M K. Uykuyla İlgili Genel Tanımlar ve Uyku Bozuklukları Sınıflaması. In: İtil O KO, Ardıç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H, editor. UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI. 19. Ankara: Miki Matbaacılık; 2015. p. 240-2.

9. Temirbekov D, Güneş S, Yazıcı ZM, Sayın İ. The Ignored Parameter in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: The Oxygen Desaturation Index. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2018;56(1):1-6.

10. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-98.

11. Evlice AT. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2012;21(2):134-50.

12. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? Am Rev Respir Dis. 1990;141(5 Pt 1):1228-31.

13. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest. 2007;132(1):325-37.

14. Seelagy MM, Schwartz AR, Russ DB, King ED, Wise RA, Smith PL. Reflex modulation of airflow dynamics through the upper airway. J Appl Physiol (1985). 1994;76(6):2692-700.

15. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(5):273-85.

16. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006-14.

17. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. Jama. 2004;291(16):2013-6.

18. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax. 1995;50(6):683-9.

19. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(10):1388-95.

20. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. J Appl Physiol (1985). 1998;84(3):1055-62.

21. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax. 2004;59(2):159-63.

22. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. Adv Cardiol. 2011;46:1-42.

23. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. Curr Genomics. 2009;10(2):119-26.

24. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. Jama. 2020;323(14):1389-400.

25. Demir A. UA, Tana Aslan A., Gülbay B., Çiftçi B., Çuhadaroğlu Ç., et al. . Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği. 2012;13:10.

26. 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;328(17):1230-5.

27. Whyte KF, Allen MB, Jeffrey AA, Gould GA, Douglas NJ. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Q J Med. 1989;72(267):659-66.

28. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150(5 Pt 1):1279-85.

29. Maimon N, Hanly PJ. Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea? J Clin Sleep Med. 2010;6(5):475-8.

30. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(2 Pt 1):279-89.

31. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1992;15(4):376-81.

32. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? Arch Intern Med. 1996;156(21):2445-51.

33. Genç S. The Medical Journal of Mustafa Kemal University. 2017;8(31):23-31.

34. Lakadamyalı H, Öztürk Ö, Köktürk O, Kanbay A, Ursavaş A, Keyf F, et al. Uykuda Solunum Bozuklukları. TÜSAD, Solunum

35. Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. Sleep Med Rev. 2017;35:113-23.

36. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. Chest. 1997;112(3):629-39.

37. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope. 1999;109(12):1901-7.

38. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. Sleep. 1984;7(2):110-4.

39. Inönü Köseoğlu H, Kanbay A, Demir O. A Different Clinical Type of OSAS: REM-Related OSAS. Eurasian J Pulmonol. 2015;17(2):92-7.

40. Köktürk O, Fırat Güven S. Üst solunum yolu rezistansı sendromu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2003;51(2):216-26.

41. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.

42. İnönü H, Ciftci TU, Köktürk O. The clinical and polysomnographic features in complex sleep apnea syndrome. Turkish Journal of Medical Sciences. 2010;40(5):693-9.

43. Demir A. UA, Tana Aslan A., Gülbay B., Çiftçi B., Çuhadaroğlu Ç., et al. . Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği. 2012;13:37.

44. Hutter DA, Holland BK, Ashtyani H. Occult sleep apnea: the dilemma of negative polysomnography in symptomatic patients. Sleep Med. 2004;5(5):501-6.

45. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2017;317(4):415-33.

46. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med. 2009;5(3):263-76.

47. Köktürk O. Scoring of Sleep Recordings. Eurasian J Pulmonol. 2013;15(0):14-29.

48. Yassa ÖY. Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Serum 25-OH Vitamin D Seviyelerinin Belirlenmesi ve OUAS Şiddeti İle İlişkisi. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2017.

49. Demir A. UA, Tana Aslan A., Gülbay B., Çiftçi B., Çuhadaroğlu Ç., et al. . obstruktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Derneği. 2012;13:17.

50. Lakadamyalı H. Uykuda Solunum Bozukluklarında Polisomnografik Özellikler. Solunum 2013;15:69.

51. Freedman N. COUNTERPOINT: Does Laboratory Polysomnography Yield Better Outcomes Than Home Sleep Testing? No. Chest. 2015;148(2):308-10.

52. Pack AI. POINT: Does Laboratory Polysomnography Yield Better Outcomes Than Home Sleep Testing? Yes. Chest. 2015;148(2):306-8.

53. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(2):502-7.

54. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28(2):193-213.

55. Sisson CB. A clinical review of obstructive sleep apnea. Jaapa. 2023;36(10):10-5.

56. Wyszomirski K, Walędziak M, Różańska-Walędziak A. Obesity, Bariatric Surgery and Obstructive Sleep Apnea-A Narrative Literature Review. Medicina (Kaunas). 2023;59(7).

57. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. Jama. 2000;284(23):3015-21.

58. Ayık S, Akhan G, Peker Ş. Frequency of obesity and concomittant diseases in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). 2011.

59. Hirani R, Smiley A. A Scoping Review of Sleep Apnea: Where Do We Stand? Life (Basel). 2023;13(2).

60. Yang S, Guo X, Liu W, Li Y, Liu Y. Alcohol as an independent risk factor for obstructive sleep apnea. Ir J Med Sci. 2022;191(3):1325-30.

61. Joosten SA, Khoo JK, Edwards BA, Landry SA, Naughton MT, Dixon JB, et al. Improvement in Obstructive Sleep Apnea With Weight Loss is Dependent on Body Position During Sleep. Sleep. 2017;40(5).

62. Demir A. UA, Tana Aslan A., Gülbay B., Çiftçi B., Çuhadaroğlu Ç., et al. . obstruktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Derneği. 2012;13:41.

63. Strohl KP, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1986;134(3):555-8.

64. Kuna ST, Bedi DG, Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. Am Rev Respir Dis. 1988;138(4):969-75.

65. Demir A. UA, Tana Aslan A., Gülbay B., Çiftçi B., Çuhadaroğlu Ç., et al. . obstruktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Derneği. 2012;13:44.

66. H F. Uykuda Solunum Bozukluklarinda Pap Tedavisi Tipleri, Teknik Özellikleri, Aksesuarlari. In: K. O. İtil O AS, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H, editor. Uykuda Solunum Bozukluklari. 19. Ankara: Türk Toraks Derneği. 2015. p. 496.

67. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive

airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. Sleep. 2006;29(3):375-80.

68. Resmi Gazete. Tibbi Malzeme Temini Ve Ödeme Esaslari 22/06/2012 [Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/06/20120622-24.htm.

69. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. Chest. 1999;115(3):863-6.

70. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):Cd001106.

71. Öztürk Ö. Pap Tedavisi (Hangi Hastaya Hangi Tedavi Verilmeli) https://uykuder.com/wp-content/uploads/2017/06/Önder-Öztürk-PAP-Tedavisi-Hangi-Hastaya-Hangi-Tedavi-Verilmeli-.pdf.

72. Şen S, Lux CJ. Retrolingual Darlıklarda Non-invaziv Metod: Ağız İçi Araç Tedavisi. Turkiye Klinikleri Ear Nose and Throat-Special Topics. 2018;11(3):50-6.

73. Çakmak A. Obstrüktif Uyku Apne Cerrahisinde Güncel Yaklaşımlar. Turkish J Rhinology. 2015;4(2):65-78.

74. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. Jama. 2003;290(14):1906-14.

75. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 1991;100(4):894-902.

76. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas Bradley T, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(6):1888-96.

77. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52.

78. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. Am Heart J. 1984;108(2):373-6.

79. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. Ann Intern Med. 1985;103(2):190-5.

80. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens. 2001;19(12):2271-7.

81. Reishtein JL. Obstructive sleep apnea: a risk factor for cardiovascular disease. J Cardiovasc Nurs. 2011;26(2):106-16.

82. Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Råstam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. Eur Respir J. 2006;27(3):564-70.

83. Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. Am J Cardiol. 1985;55(8):1019-22.

84. Kuyumcu S, Öksüz F. Akut koroner sendrom hastalarında, obstrüktif uyku apne sendromunun değerlendirilmesi. Medical Journal of Süleyman Demirel University. 2020;27(1):39-44.

85. Prejean SP, Din M, Reyes E, Hage FG. Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. J Nucl Cardiol. 2018;25(3):769-76.

86. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. Jama. 2000;283(14):1829-36.

87. Ursavaş A, Ege E. Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD= the Anatolian journal of cardiology. 2003;3(2):150-5.

88. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. Circulation. 2005;112(3):375-83.

89. Demir A. UA, Tana Aslan A., Gülbay B., Çiftçi B., Çuhadaroğlu Ç., et al. . obstruktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Derneği. 2012;13:34.

90. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2005;352(12):1206-14.

91. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 48 (3). 2000:273-89.

92. Köktürk O, Ciftçi B. Overlap sendromu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2003;51(3):328-44.

93. Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. Lung. 1995;173(2):117-26.

94. Hamamcı M, Alpua M, Ergün U, İnan LE. Obstrüktif uyku apne sendromu ve nöroloji obstructive sleep apne syndrome and neurology. Bozok Tıp Dergisi. 2018;8:20-5.

95. Sarıdaş F, Demir AB, Zarifoğlu M, Bora İ. İnme Etiyolojisinde Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Yeri. Journal of Turkish Sleep Medicine. 2015;3:69-71.

96. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5(5):720-8.

97. Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, Baguet J-P, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. Progress in cardiovascular diseases. 2009;51(5):400-10.

98. Dinç Y, Demir A. Evaluation of Ischemic Stroke and Risk Factors of Atrial Fibrillation in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Turkish Journal of Neurology. 2021;27(4).

99. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(2):269-77.

100. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. Int Rev Psychiatry. 2005;17(4):277-82.

101. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. Sleep Med Rev. 2009;13(6):437-44.

102. Rezaeitalab F, Moharrari F, Saberi S, Asadpour H, Rezaeetalab F. The correlation of anxiety and depression with obstructive sleep apnea syndrome. J Res Med Sci. 2014;19(3):205-10.

103. Ursavas A, Karadag M, Gullulu M, Demirdogen E, Coskun F, Onart S, et al. Low-grade urinary albumin excretion in normotensive/non-diabetic obstructive sleep apnea patients. Sleep Breath. 2008;12(3):217-22.

104. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. J Hypertens. 1998;16(9):1325-33.

105. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. Hypertension. 2000;35(4):898-903.

106. Köseoğlu Hİ, Çevik B, Gökçe E, Soyalıç H, Kurt SG. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Neden Olduğu Sinüs Ven Trombozu Olgusu. Respiratory Case Reports. 2017;6(1).

107. Swarup S, Ahmed I, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

108. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, et al. Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(7):591-601.

109. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. European journal of clinical nutrition. 2007;61(4):548-53.

110. Ferguson-Smith AC, Patti ME. You are what your dad ate. Cell Metab. 2011;13(2):115-7.

111. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech. 2009;2(5-6):231-7.

112. DİK B, BAŞ AL. Metabolik sendrom etiyopatogenezi. Turkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences. 2013;25(2):63-74.

113. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(8):215-25.

114. Zimmet P, Alberti KGM, Ríos MS. A new International Diabetes Federation (IDF) worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. Elsevier Doyma; 2005. p. 1371-5.

115. Kurt AK. Birinci Basamakta Obezite Yönetimi. Klinik Tıp Aile Hekimliği. 2019;11(2):55-60.

116. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin direnci ve klinik önemi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;24(3):116-25.

117. IDF Diabetes Atlas 2021 [Available from: https://diabetesatlas.org/.

118. Derneği TEvM. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu(2024) [Available from: https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar.

119. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269-324.

120. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.

121. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019;47(6):535-46.

122. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocr Rev. 2022;43(4):611-53.

123. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. J Clin Lipidol. 2014;8(2):206-16.

124. Derneği TEvM. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2021 2021 [Available from: https://temd.org.tr/.

125. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. Semin Immunopathol. 2018;40(2):215-24.

126. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. 2009:211-9.

127. Bence KK, Birnbaum MJ. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease. Mol Metab. 2021;50:101143.

128. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S, Liu J, Lai L, Butt A, et al. Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(6):1630-55.

129. Yıldız UDK. Diyabet ve Metabolik Sendromda Beslenme: Gündemdeki Diyetlerin Analizi. En iyi Kombinasyonlar Nasıl Olmalı?-Dipeptidilpeptidaz-4 İnhibitörleri (DPP-IV).39.

130. Venkateswaran S, Shankar P. The prevalence of syndrome Z (the interaction of obstructive sleep apnoea with the metabolic syndrome) in a teaching hospital in Singapore. Postgrad Med J. 2007;83(979):329-31.

131. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. Turkiye klinikleri journal of medical sciences. 2006;26(4):409-20.

132. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Respiration. 2005;72(4):395-401.

133. Arslan BO, Ardiç S. Obezite, Metabolik Sendrom ve Uykuda Solunum Bozuklukları. Turkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics. 2018;11(1):32-6.

134. Zhang W, Si LY. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. Ups J Med Sci. 2012;117(4):370-82.

135. 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;162(8):893-900.

136. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. 2008;6(4):299-304.

137. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with

the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):3347-51.

138. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. BMC Med. 2020;18(1):361.

139. Pan Y, Zhong S, Zhou K, Tian Z, Chen F, Liu Z, et al. Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2021;2021:8757996.

140. Fakı S, Tam AA, İnce N, Altay FP, Karaahmetli G, Housseın M, et al. Relationship Between Triglyceride-Glucose Index and Microvascular Complications in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi. 2024;8(1):13-8.

141. Araújo SP, Juvanhol LL, Bressan J, Hermsdorff HHM. Triglyceride glucose index: A new biomarker in predicting cardiovascular risk. Prev Med Rep. 2022;29:101941.

142. Kline RB. Convergence of structural equation modeling and multilevel modeling. The SAGE handbook of innovation in social research methods. 2011:562-89.

143. Yıldız A, Bora İ, Bican A, Ocakoğlu G. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2010;36(3):81-4.

144. Kiral N, Salepçi B, Fidan A, Torun E, Cömert S, Saraç G, et al. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome severity and age. Eur Respiratory Soc; 2011.

145. Saylam G, Selçuk Ö, Fırat H, Tatar E, Özdek A, Korkmaz H. Merkezimizde incelenen Hastalarda Tıkayıcı Uyku Apne Hipopne Sendromu ve Sistemik Hastalık Birlikteliği. KBB Forumu. 2009;8(2):28-32.

146. Roy B, Sahib AK, Kang D, Aysola R, Kumar R. Brain tissue integrity mapping in adults with obstructive sleep apnea using T1-weighted and T2-weighted images. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2022;15:175628642211375.

147. Sibel Öktem Ayık GA, Şule Peker. Obstruktif Uyku Apne Sendromlu (OSAS) Olgularda Obezite Sıklığı ve Ek Hastalıklar. Tur Toraks Der 2011; 12: 105-10.

148. Dong Z, Xu X, Wang C, Cartledge S, Maddison R, Islam SMS. Association of overweight and obesity with obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. Obesity Medicine. 2020;17:100185.

149. Pardak P, Filip R, Woliński J, Krzaczek M. Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with Gastroesophageal Reflux. J Clin Med. 2021;10(21).

150. Ger Akarsu F, Ilhan Algın D, Erdinc O. Evaluation of comorbid diseases in obstructive sleep apnea syndrome. Revista da Associação Médica Brasileira. 2023;69.

151. Boluk C, BENBİR ŞENEL G, Karadeniz D. Autonomic Dysfunction and Inflammation in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Journal Of Turkish Sleep Medicine-Turk Uyku Tibbi Dergisi. 2023(3).

152. Zoroddu S, Di Lorenzo B, Sotgia S, Paliogiannis P, Mangoni AA, Fois AG, et al. The relationship between haemoglobin concentrations and obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2024;121:48-57.

153. Dikmenoğlu N, Çiftçi B, İleri E, Güven SF, Seringeç N, Aksoy Y, et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Medicine. 2006;7(3):255-61.

154. Sinan M. Hemoreoloji ve Patofizyolojik Önemi. Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi. 2018;1(2):37-44.

155. Erden EŞ, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Motor S, et al. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2013;4(4):492-6.

156. Parmaksız ET, Salepçi B, Güngör GA, Cömert S, Parmaksız E. Is Uric Acid a Marker in Obstructive Sleep Apnea Syndrome? Journal of Turkish Sleep Medicine. 2016;3(3):73.

157. Ersoy EO, Yüce GD, Duru S, Fırat H, Ardıç S, Kurt B. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Laboratuvar Parametrelerinin Yeri. Journal of Turkish Sleep Medicine. 2016;3(1).

158. Wu M, Zhou L, Zhu D, Lai T, Chen Z, Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. J Thorac Dis. 2018;10(12):6509-21.

159. Atan D, Özcan KM, Dere H. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile Lökosit ve Lökosit Alt Grupları Sayısı İlişkisinin Değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2008;4:1.

160. Fusetti M, Fioretti AB, Valenti M, Masedu F, Lauriello M, Pagliarella M. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012;32(5):320-5.

161. Li J, Zhang Y, Wang J, Feng P, Chen R, Cao Y, et al. [Association between serum lipoprotein lipase level and dyslipidemia in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014;94(6):403-7.

162. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism. 1990;1044(2):275-83.

163. Dursunoğlu D, Evrengül H, Kaftan A, Kiliç M, Sermez Y. Koroner ateroskleroz ve diyabet. Turkiye Klinikleri J Cardiol. 2004;17(1):55-60.

164. Köseoğlu H, Pazarlı A, Kanbay A, Demir O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Monosit/HDL Oranının Kardiyovasküler Hastalıklar ve OSAS Ağırlığı ile İlişkisi, Çok Merkezli Çalışma2016.

165. Kim DH, Kim B, Han K, Kim SW. The relationship between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome: a nationwide population-based study. Sci Rep. 2021;11(1):8751.

166. Li J, Zhang YL, Chen R, Wang Y, Xiong KP, Huang JY, et al. Elevated Serum Liver Enzymes in Patients with Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome. Chin Med J (Engl). 2015;128(22):2983-7.

167. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. Hepatology. 2005;41(6):1290-6.

168. Atan D, Köseoğlu S, Özcan KM, İkincioğulları A, Topak AB, Özcan İ, et al. Evaluation of Liver Functions Based on Serum Aminotransferase Enzyme Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;71(Suppl 3):1679-82.

169. Sookoian S, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. Obes Surg. 2013;23(11):1815-25.

170. Ip M, Mokhlesi B. Sleep and Glucose Intolerance/Diabetes Mellitus. Sleep Med Clin. 2007;2(1):19-29.

171. Isobe Y, Nakatsumi Y, Sugiyama Y, Hamaoka T, Murai H, Takamura M, et al. Severity Indices for Obstructive Sleep Apnea Syndrome Reflecting Glycemic Control or Insulin Resistance. Intern Med. 2019;58(22):3227-34.

172. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Diabetologia. 2010;53(3):481-8.

173. Jiang ZZ, Zhu JB, Shen HL, Zhao SS, Tang YY, Tang SQ, et al. A High Triglyceride-Glucose Index Value Is Associated With an Increased Risk of Carotid Plaque Burden in Subjects With Prediabetes and New-Onset Type 2 Diabetes: A Real-World Study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:832491.

174. Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, Lokesh S, Srinivasan AR, Sumathi S. Association of Triglyceride-Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. Maedica (Bucur). 2021;16(3):375-81.

175. Bruyneel M, Kleynen P, Poppe K. Prevalence of undiagnosed glucose intolerance and type 2 diabetes in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2020;24(4):1389-95.

176. Feliciano A, Oliveira MJ, Cysneiros A, Martinho C, Reis RP, Penque D, et al. Effects of positive airway pressure therapy on cardiovascular and metabolic

markers in males with obstructive sleep apnea. Rev Port Pneumol (2006). 2017;23(4):193-202.

177. Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64(1):12-9.

178. Bettini S, Serra R, Fabris R, Dal Prà C, Favaretto F, Dassie F, et al. Association of obstructive sleep apnea with non-alcoholic fatty liver disease in patients with obesity: an observational study. Eat Weight Disord. 2022;27(1):335-43.

179. Kaplangoray M, Toprak K, Başanalan F, Palice A, Aydın C, Demirkıran A, et al. Investigation of the Relationship Between Triglycerides-Glucose İndex and Coronary Slow Flow: A Retrospective Case-Control Study. Arq Bras Cardiol. 2023;120(6):e20220679.

180. Zheng Y, Yin G, Chen F, Lin L, Chen Y. Evaluation of Triglyceride Glucose Index and Homeostasis Model of Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Int J Womens Health. 2022;14:1821-9.

181. Şanlıalp SÇ, Nar G, Gunver MG. Elevated triglyceride glucose index is related to the presence of heart failure. Journal of Istanbul Faculty of Medicine. 2022;85(1):51-8.