T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığı

AST/ALT ORANININ OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Latife KONUK AYAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Latife KONUK AYAZ	**Sınav tarihi:** 01/12/2025
Anabilim Dalı : Aile Hekimliği	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr.Öğr.Üyesi Suat SİNCAN-31/10/2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : AST/ALT Oranının Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi **Belirlenme Tarihi** : 31/10/2024	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif (X) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (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	Dr.Öğr.Üyesi Suat SİNCAN	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**
TABLO DİZİNİ ..... **III**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **IV**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **V**
TEŞEKKÜR ..... **IX**
ÖZET ..... **X**
ABSTRACT ..... **XI**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) *3*
2.1.1. Tanım ve Sınıflama 3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Halk Sağlığı Önemi 4
2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri 5
2.1.4. Patofizyolojisi 6
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular 8
2.1.6. Tanı ve Tarama Yöntemleri 9
2.1.7. OSAS'ın Tanınabilirliğinin Sosyal ve Halk Sağlığı Açısından Önemi 11
2.1.8. OSAS'ın Komplikasyonları ve İlişkili Hastalıklar 12
2.1.9. Tedavi 18
2.1.10. Aile Hekimliğinde OSAS Yönetimi 22
2.2. AST/ALT (De Ritis) ve ALT/AST Oranları *25*
2.2.1. Transaminazlar, Tanımı ve Hepatik Fonksiyon Göstergeleri 25
2.2.2. AST/ALT (De Ritis) Oranı: Tanımı, Tarihçesi ve Klinik Kullanımı 26
2.2.3. ALT/AST Oranı: Tanımı, Klinik Değeri ve Yeni Kullanım Alanları 27
2.2.4. AST/ALT ve ALT/AST Oranlarının OSAS ile Olası İlişkileri 29
3. MATERYAL VE METOT **36**
3.1. Çalışma Tasarımı *36*

3.2. Etik Onay ve Kurumsal İzinler *36*
3.3. Katılımcılar *36*
3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri: 36
3.3.2. Dışlanma Kriterleri:..... 36
3.4. Veri Toplama Yöntemi..... *37*
3.4.1. PSG Raporlarından Kaydedilen Veriler..... 37
3.4.2. Biyokimyasal Veriler 37
3.5. İstatistiksel Analiz *37*
4. BULGULAR 38
4.1. Grupların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması *38*
4.2. Grupların Uyku ile İlişkili Verilerinin Karşılaştırılması *38*
4.3. Grupların Biyokimyasal Belirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması..... *39*
4.4. Sosyodemografik Verilerinin OSAS Şiddetine Göre Karşılaştırılması 40
4.5. Uyku ile İlişkili Parametrelerin OSAS Şiddetine Göre Karşılaştırılması 41
4.6. Biyokimyasal Belirteçlerin OSAS Şiddetine Göre Karşılaştırılması... 42
4.7. Korelasyon Analizleri ve Tanısal Performans *44*
5. TARTIŞMA 47
5.1. Sosyodemografik ve Antropometrik Verilerin OSAS ve Şiddeti ile İlişkisi..... *47*
5.2. Uyku İlişkili Parametreler OSAS ve Şiddeti ile İlişkisi *49*
5.3. Biyokimyasal Belirteçlerin OSAS ve Şiddeti ile İlişkisi *51*
5.4. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları..... *57*
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 58
7. KAYNAKLAR..... 59

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması 38
Tablo 2: Grupların uyku ile ilişkili verilerinin karşılaştırılması 39
Tablo 3: Grupların biyokimyasal belirteç düzeylerinin karşılaştırılması..... 40
Tablo 4: Sosyodemografik verilerinin OSAS şiddetine göre karşılaştırılması 41
Tablo 5: Uyku ile ilişkili parametrelerin OSAS şiddetine göre karşılaştırılması..... 42
Tablo 6: Biyokimyasal belirteçlerin OSAS şiddetine göre karşılaştırılması 44
Tablo 7: AST/ALT ve ALT/AST oranları ile AHI, ODI ve T90 düzeyleri arasındaki ilişki..... 45
Tablo 8: Spearman korelasyonları (özet açıklaması) 45
Tablo 9: ROC-OSAS'ı sağlıklılardan ayırmada tanısal performans..... 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun AST/ALT ve ALT/AST oranlarının box plot grafiği ile gösterimi 40
Şekil 2: OSAS şiddetine göre ayrılan grupların AST/ALT ve ALT/AST oranlarının box plot grafiği ile gösterimi 43
Şekil 3: Hastalarda ALT/AST oranının tanısal duyarlılığının ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi ile belirlenmesi. 46
Şekil 4: Hastalarda AST/ALT oranının tanısal duyarlılığının ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi ile belirlenmesi. 46

KISALTMALAR DİZİNİ

AASM : American Academy of Sleep Medicine

AFP : Alfa-fetoprotein

AHI : Apne-hipopne indeksi

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

AUC : Eğri altındaki alan

CIH : Kronik aralıklı hipoksi

COVID-19 : 2019 Koronavirüs Hastalığı

CPAP : Sürekli/pozitif havayolu basıncı

EDS : Gündüz aşırı uykululuk

EEG : Elektroensefalografi

EKG : Elektrokardiyografi

EMG : Elektromiyografi

EOG : Elektrookülografi

ESADA : Avrupa Uyku Apnesi Veritabanı

ESS : Epworth Uykululuk Ölçeği

FFA : Serbest yağ asidi

FMN : Karaciğer fibrozisi

GERD : Gastroözofageal reflü hastalığı

GGT : Gama glutamil transferaz

HCY : Serum homosistein

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HGNS : Hipoglossal sinir stimülasyonu

HIF-1 : Hipoksi ile indüklenen faktör-1

HOMA-IR : İnsülin direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi

HPA : Hipotalamo-hipofiz-adrenal

HRT : Kalp hızı türbülansı

HSAT : Evde uyku apnesi testi

HSI : Hepatik Steatoz İndeksi

HSK : Hepatoselüler karsinom

HT : Hipertansiyon

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

MASLD : Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı

METS-IR : İnsülin direnci skoru

MMA : Maksillomandibular ilerletme

MR : Mendelian randomizasyon

MRC : Mandibular repozisyon cihazları

MUHO : Metabolik açıdan sağlıksız obezite

NAFLD : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH : Non-alkolik steatohepatit

NF-κB : Nükleer faktör kappa B

ODI : Oksijen desatürasyon indeksi

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

OR : Olasılık oranı

OSAS : Obstrüktif uyku apne sendromu

PCOS : Polikistik over sendromu

PLP : Piridoksal-5′-fosfat

PSG : Polisomnografi

RDI : Solunum bozukluğu indeksi

RERA : Solunum çabasına bağlı uyanma

ROC : Receiver operating characteristic

SDB : Uykuda solunum bozukluğu

SNA : Sella-Nasion-A noktası

SpO_2 : Oksijen satürasyonu (periferik)

STOP-Bang : STOP-Bang tarama anketi

T90 : Oksijen satürasyonunun %90'ın altında geçen süre

TMT-B : İz Sürme Testi-B

TST : Toplam uyku süresi

UPPP : Uvulopalatofaringoplasti

ÜHY : Üst hava yolu

VKI : Vücut kitle indeksi

ΔHR : Kalp hızı değişimi

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre boyunca akademik birikimi, yol gösterici eleştiri ve önerileriyle eğitimime ve sürecime önemli düzeyde yön veren Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde danışmanlık görevini yürüten Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN'a,

Bilimsel yaklaşımımın gelişimine katkı sağlayan değerlendirmeleri ve destekleri için Dr. Öğr. Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL'a,

Kendisi ile bilimsel çalışma yapma fırsatı bulamasam da akademik yönüyle hep güncel kalan ve bana örnek olan Doç. Dr. Mustafa BAYRAKTAR'a,

Kendisiyle eğitim sürecinde kısa bir zaman geçirmiş olsak da kliniğin asistan eğitimi sürecinde gösterdiği çabası sabırı ve anlayışı için Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif NAS'a,

Tez sürecim boyunca her aşamasında desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Elif BAŞÇI ÖZİL'e ve kritik zamanda bana destek olan Uz. Dr. Gülsüm DEMİR GÜZEL' e,

Hayatımın en zor zamanlarında beni abla gibi sarıp sarmalayan yokumu var, eksik yanımı tam eden Serpil ÖZER'e,

Her koşulda desteğini esirgemeyen Aileme, varlıkları ile bana güç veren kızım Elizan AYAZ ve oğlum Muhammed Zahid AYAZ' a tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

AST/ALT ORANININ OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: OSAS tanısı PSG ile konmakla birlikte erişilebilirliği sınırlıdır. Bu çalışmada De Ritis (AST/ALT) ve ALT/AST oranlarının OSAS şiddetiyle ilişkisi ve birinci basamakta öngörü değerleri araştırıldı.

Materyal ve Metot: 2018-2024 arasında, uyku laboratuvarına başvuran 2577 olgu retrospektif tarandı. Bunlardan ilk kez PSG ile değerlendirilen 1758 olgu alındı. Dışlanma kriterlerine göre 784 olgu elendi. Dahil edilme kriterlerine göre 974 olgu alındı. Karaciğer enzimleri ile AST/ALT ve ALT/AST hesaplandı. Lipit profilleri alındı. Oranlar, AHI, ODI, ortalama ve minimum SpO_2, T90, ortalama kalp hızı, uyku etkinliği ve demografik verilerle ilişkilendirildi. Tanısal performans ROC analiziyle değerlendirildi.

Bulgular: OSAS grubunda erkek oranı, boy, kilo, VKI, ortalama kalp hızı, T90 ve ODI kontrol grubuna göre daha yüksekti; ortalama ve minimum SpO_2 ile uyanıklık SpO_2 daha düşüktü (tümü $p \leq 0,002$; SpO_2 için $p<0,001$). GGT, AST ve ALT düzeyleri OSAS'ta anlamlı yüksekti. Oranlar açısından OSAS'ta ALT/AST daha yüksek, AST/ALT daha düşüktü ($p=0,033$ ve $p=0,034$). Şiddet alt gruplarında ağır OSAS'ta ALT ve ALT/AST artarken AST/ALT azaldı. Korelasyon analizinde AST/ALT, AHI, ODI, T90 ile zayıf ve negatif; ALT/AST zayıf ve pozitif ilişkiliydi; AHI ile ODI arasında güçlü, T90'ın AHI ve ODI ile ilişkisi orta düzeydeydi (tümü $p<0,001$). ROC analizinde, OSAS'ı sağlıklılardan ayırmada ALT/AST için en iyi eşik 1,07 (duyarlılık %55, özgüllük %53) ve AST/ALT için 0,83 (duyarlılık %66, özgüllük %43) olup, her iki oran için AUC=0,544 bulundu.

Sonuç: AST/ALT ve ALT/AST oranları OSAS ile ilişkili olmakla birlikte tek başına ayırt edici değildir. Hipoksik yük göstergeleri (ODI, T90) ve temel lipid profili ile birlikte kullanıldığında klinik risk öngörüsüne tamamlayıcı katkı sağlar.

Anahtar sözcükler: OSAS, De Ritis Oranı, AST/ALT, ALT/AST, AHI, ODI, Hipoksik yük.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE AST/ALT RATIO AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Objective: Although diagnosis of obstructive sleep apnea (OSAS) relies on polysomnography (PSG), its availability remains limited. This study examined the association between the De Ritis (AST/ALT) and ALT/AST ratios and OSAS severity, and assessed their predictive utility in primary care.

Materials and Methods: Between 2018 and 2024, 2,577 consecutive adults presenting to a sleep laboratory were retrospectively screened. Of these, 1,758 underwent first-time PSG; 784 were excluded per predefined criteria, and 974 were included. Liver enzymes were retrieved and AST/ALT and ALT/AST were calculated; lipid panels were recorded. Ratios were analyzed in relation to AHI, ODI, mean and minimum SpO_2, T90, mean heart rate, sleep efficiency, and demographics. Diagnostic performance was evaluated by ROC analysis.

Results: Compared with controls, the OSAS group had a higher proportion of males, greater height and weight, higher BMI, and higher mean heart rate, T90, and ODI, while mean, minimum, and awake SpO_2 were lower (all $p \leq 0.002$; SpO_2 $p<0.001$). GGT, AST, and ALT levels were significantly higher in OSAS. ALT/AST was higher and AST/ALT lower in OSAS ($p=0.033$ and $p=0.034$). In severity subgroups, ALT and ALT/AST increased while AST/ALT decreased in severe OSAS. Correlations showed AST/ALT was weakly and negatively associated with AHI, ODI, and T90, whereas ALT/AST was weakly and positively associated; the AHI-ODI correlation was strong and T90 correlated moderately with AHI and ODI (all $p<0.001$). In ROC analyses distinguishing OSAS from healthy controls, optimal thresholds were 1.07 for ALT/AST (sensitivity 55%, specificity 53%) and 0.83 for AST/ALT (sensitivity 66%, specificity 43%); AUCs were 0.544 for both ratios.

Conclusion: Although AST/ALT and ALT/AST ratios are associated with OSAS, they are not sufficiently discriminatory as stand-alone markers. Used in conjunction with hypoxic burden metrics (ODI, T90) and a basic lipid panel, they may add incremental value for clinical risk stratification.

Keywords: OSAS, De Ritis Ratio, AST/ALT, ALT/AST, AHI, ODI, Hypoxic burden.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), erişkin bireylerde yaygın olarak görülen ve uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayıcı tam (apne) ya da kısmi (hipopne) obstrüksiyonlarıyla karakterize edilen klinik olarak anlamlı bir uyku ilişkili solunum bozukluğudur. Literatürde küresel analizlerde, 30-69 yaş, hafif-ağır derecede (AHI ≥5/saat) OSAS prevalansının yaklaşık 936 milyon, orta-ağır derecede OSAS (AHI≥15/saat) prevalansının ise yaklaşık 425 milyon kişi olduğu tahmin edilmektedir. Aynı analizlerde prevalansın yüksek beden kitle indeksi ve ileri yaşla ilişkili olduğu söylenmiştir (1). Türkiye'de yapılan güncel bir çalışmada ise OSAS tanısı alan bireylerin %66,2'sinin erkek olduğu, bu grupta medyan yaşın 52 olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca literatürde OSAS'lı bireylerin büyük kısmının tanı almadığı bilinmektedir (3).

OSAS, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi sistemik komplikasyonların yanı sıra, insülin direnci ve dislipidemiyle karakterize metabolik sendrom ile de ilişkilidir. Aralıklı hipoksi, OSAS'ın temel patofizyolojik mekanizmasıdır ve oksidatif stres, inflamatuar yanıt ve sempatik aktivasyonu tetikleyerek metabolik dengeyi bozar (4). İnsan ve hayvan verileri bu süreçlerin hepatik steatozun başlangıcı ve fibroza doğru ilerleme ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir (5).

Yapılan çalışmalarda OSAS'ın metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD; eski adı NAFLD)'nin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğunu, OSAS şiddetinin ve özellikle hipoksik yükün (AHI, ODI, T90, minimum ve ortalama SPO_2), karaciğer enzimleri ve MASLD'nin histolojik ciddiyetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca MASLD'li OSAS hastalarında karaciğer fibrozisi riski yaklaşık 2,6 kat arttırdığını belirtmiştir (6). Karaciğer hasarının biyokimyasal belirteçleri olarak kullanılan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri, hem hastalığın saptanması hem de evrelendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (7). AST/ALT oranı (De Ritis oranı), ilk kez 1957'de tanımlanmış olup hepatik fibrozis ayırıcı tanısında klinik olarak önemlidir (8). ALT/AST oranının tek başına MASLD tanısında ve hastalık şiddetinin(steatoz-fibroz) öngörülmesinde de anlamlı bir belirteç olabileceği yayınlarda belirtilmiş(9),

aynı zamanda Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) formülasyonunda MASLD taraması için temel parametrelerden biri olarak yer almaktadır(10). OSAS, aralıklı hipoksi aracılığıyla insülin direnci ve dislipidemiye neden olarak karaciğer metabolizmasını bozmakta ve bu etki, MASLD ile olan patofizyolojik ilişkiyi güçlendirmektedir. Bu nedenle OSAS hastaları MASLD açısından, MASLD hastaları ise OSAS açısından tarama önerilmektedir (11)

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde OSAS'ın tanınması genellikle yetersiz olup kolay erişilebilir, düşük maliyetli ve non-invaziv tanı araçlarının kullanımı önemli hale gelmiştir (12). Ayrıca bir biyobelirtece ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, polisomnografi ile tanısı doğrulanmış OSAS'lı bireylerde serum AST/ALT (De Ritis) ve ALT/AST oranları ile hastalığın varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Ayrıca bu oranların, birinci basamak sağlık hizmetlerinde OSAS'ın non-invaziv, ekonomik ve erişilebilir tanı ve evreleme aracı olarak kullanılabilirliğine dair bilimsel veri sağlaması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), uyku esnasında üst solunum yolunun tekrarlayıcı şekilde kısmen (hipopne) veya tamamen (apne) kollabe olmasıyla karakterize bir bozukluktur. Bu solunum olayları, arteriyel oksijen desatürasyonu ve arousal ile uyku kalitesini düşürür ve gündüz aşırı uykululuğa yol açar. OSAS, kardiyovasküler morbidite, nörokognitif etkilenme, depresyon ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir; ayrıca diyabet ve metabolik sendrom gibi endokrin durumlarla da birliktelik gösterir (13).

OSAS'ın prevalansı son yıllarda artış göstermekte olup, özellikle erişkin popülasyonda yaygınlığı %9 ila %38 arasında bildirilmektedir (12). Küresel tahminlere göre 30-69 yaşta AHI≥5 için yaklaşık 936 milyon, AHI≥15 için yaklaşık 425 milyon kişi vardır (12). Cinsiyet, yaş, obezite (özellikle santral yağ dağılımı), genetik yatkınlık ve anatomik varyasyonlar OSAS gelişiminde rol oynar. Obezite, OSAS için önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür (14).

OSAS tanısı, çoğunlukla uyku laboratuvarında, yaklaşık sekiz saatlik gece uykusu boyunca gerçekleştirilen polisomnografi (PSG) ile konur. PSG; EEG, EOG ve çene EMG'sine ek olarak nazal basınç ve/veya termal sensörlerle hava akımı, indüktif pletismografi ile toraks ve abdomen solunum eforu, oksijen satürasyonu (pulse oksimetri) ve EKG gibi çok sayıda parametreyi eşzamanlı kaydederek uyku evrelerini ve solunumsal olayları nicel olarak değerlendirir. Apne, termal sensörde hava akımının ≥%90 azalmasıyla en az 10 saniye süren solunumsal duraklamadır. Hipopne, nazal basınçta ≥%30 azalma ile en az 10 saniye süren olaylara, eşlik eden ≥%3 oksijen desatürasyonu ya da EEG'de arousal bulunması durumunda tanımlanır (15). American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından Şubat 2023'te yayımlanan güncel kılavuzda (Sürüm 3.0), hipopne tanımında %4 desatürasyon kriteri "opsiyonel" olarak değerlendirilmiş ve standart tanımda %3 desatürasyon veya arousal kriterleri esas alınmıştır (16). Uygun seçilmiş erişkin hastalarda evde uyku apnesi testi (HSAT) tanıyı doğrulamak amacıyla kullanılabilir; ancak EEG kaydı içermediğinden solunum olaylarının şiddetini olduğundan düşük gösterebilir. HSAT sonucu negatif, belirsiz

veya teknik olarak yetersiz olduğunda tanının netleştirilmesi için PSG yapılması önerilir (15). AHI, Polisomnografi testi sırasında, uykuda saatteki apne ve hipopnelerin toplamıdır; AHI, OSAS'ın şiddetini belirlemede temel parametre olup, hafif OSAS için 5-14, orta dereceli OSAS için 15-29 ve ağır OSAS için ≥30 olay/saat olarak sınıflandırılmaktadır (17). Arousal, uykunun yüzeyelleşmesi ve uyanıklığa ani geçiş olup skorlamada arousal öncesi ≥10 sn stabil uyku ve EEG'de ≥3 sn süren frekans değişimi gerekir; REM uykusunda buna çene EMG'sinde ≥1 sn tonus artışı eşlik etmelidir (17). RERA (Arousal ile İlişkili Solunum Çabasında Artma), apne/hipopne kriterlerini karşılamayan; artmış solunum eforu veya nazal basınç dalga biçiminde inspiratuar düzleşme ile seyreden, ≥10 sn süren ve arousal ile sonlanan bir olaydır (17). Solunum Bozuklukları Indeksi (RDI), uyku saati başına apne, hipopne ve RERA toplamını ifade eder (17). Oksijen Desaturasyon Indeksi (ODI), uyku saati başına arteriyel oksijen satürasyonunda ≥%3'lük düşüşlerin sayısı olarak tanımlanmıştır (17).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Halk Sağlığı Önemi

Geniş kapsamda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, 30-69 yaş arası yetişkin dünya popülasyonunda AHI ≥ 5 olan birey sayısının yaklaşık 936 milyon, AHI ≥ 15 olan orta ve şiddetli OSAS olgularının ise 425 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (1). Tanı ve tedavi alanında yaşanan gelişmelere rağmen, OSAS hala tanılandırma oranı az olan bir sendromdur ve tedavi edilmediği takdirde bireylerin yaşam kalitesinde belirgin azalma ve mortalite artışına neden olmaktadır. İtalya'da üniversite diş hekimliği klinine başvuran 4487 hastanın analizinde sadece 12 kişinin önceden OSAS tanısı aldığını beyan etmiştir (18). Geniş veri tabanlarında yapılan çalışmalarda OSAS'ın dünya genelindeki yükünün büyük oranda tanı konulmamış bireylerden oluştuğu ve küresel sağlık sistemlerine olan ekonomik etkisinin giderek arttığı belirtilmiştir (12). Yapılan başka bir sistematik derlemede, AHI ≥5 ölçütü kullanıldığında genel popülasyonda OSAS prevalansının %9-%38 arasında değiştiği obez bireylerde (hem erkek hem kadın) OSAS sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu geniş varyasyonun başlıca nedeni ise metodolojik heterojenlik ile tanı eşiği farklılıklarından kaynaklandığı belirtilmiştir (19). Bununla birlikte OSAS sadece obez bireylerde değil, non-obez popülasyonda da anlamlı oranlarda saptandığını bu

durum tanı süreçlerinin sadece obeziteye odaklanmadan yürütülmesi gerektiğini göstermiştir (20).

Ülkemizde de Demir ve arkadaşları tarafından yürütülen "Epidemiology of Sleep Study" başlıklı, 5021 katılımcı ile oluşan çalışma da Berlin Anketi ile yüksek olasılıklı OSAS/SDB riski %13.7 bulunmuştur (21). Bu bulgu, OSAS'ın Türkiye'de de çarpıcı bir sıklıkla görüldüğünü göstermektedir.

2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), multifaktöriyel bir hastalıktır ve birçok genetik, anatomik, fizyolojik ve çevresel faktör hastalığın gelişiminde rol oynar. Risk faktörlerinin anlaşılması hem önleme stratejilerinin geliştirilmesi hem de tanı ve tedavi süreçlerinin optimize edilmesi açısından önemlidir.

2.1.3.1. Genetik ve Ailevi Faktörler:

Genetik yatkınlık OSAS gelişiminde önemli rol oynar. Aile öyküsü olan bireylerde de risk artmaktadır. Genetik faktörler, üst havayolu kraniofasiyal anatomisi, obezite ve yağ dağılımı gibi ara fenotipler üzerinden OSAS riskini etkileyebilir (22).

2.1.3.2. Anatomik ve Yapısal Özellikler:

Kraniyofasiyal iskelet ve yumuşak doku morfolojisindeki farklılıklar (ör. mandibular retrüzyon/retrognati, maksiller yetersizlik, dil hacmi ve yumuşak damak uzunluğu) üst havayolu kollapsına yatkınlığı artırarak OSAS riskine katkıda bulunabilir (23). Ayrıca, Kang ve arkadaşlarının 2022 yılında, 13-17 yaş arası 100 ergende yaptıkları kesitsel analizde, OSAS şiddeti (AHI) ile BKİ, nazal taban genişliği (pozitif) ve Sella-Nasion-A noktası açısı (SNA, negatif) arasında anlamlı ilişkiler saptamış; nazomaksiller kompleks özelliklerinin ergenlerde OSAS'ın gelişimi ve şiddetinde etkili olabileceğini bildirmiştir (24)

2.1.3.3. Yaş, Cinsiyet ve Hormonlar:

Erkeklerde prevalans kadınlardan yüksektir; menopoz sonrası, özellikle HRT kullanılmayan kadınlarda bu fark azalır. HRT kullanan postmenopozal kadınlarda prevalans premenopozal düzeylere yaklaşır. Testosteronun OSAS üzerindeki olumsuz etkileri, östrojen ve progesteronun ise koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir (25). Ayrıca 2024 yılında yapılan bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda OSAS ve

komorbiditelerin arttığı kadın OSAS hastalarında komorbidite yükünün belirgin olabildiği ve cinsiyetin risk belirleyici bir faktör olduğu vurgulanmıştır (26).

2.1.3.4. Obezite ve Vücut Kompozisyonu:

OSAS için en güçlü risk faktörlerinden biri obezitedir. Özellikle boyun çevresi ve merkezi (abdominal) yağlanma ile üst hava yolunda yağbirikimi havayolu kollapsına yatkınlığı artırır. Kilo artışı, OSAS'ın ortaya çıkışı ve şiddetiyle doğrusal ilişki gösterirken kilo kaybı AHI'de anlamlı azalma sağlar (27, 28). Yapılan sistematik bir derleme, kilo artışı, erkek cinsiyet, astım, genetik polimorfizmler, insülin direnci ve menopozun OSAS gelişiminde uzun vadeli risk faktörleri olduğunu bildirmiştir (29). Ayrıca, Afrika'da yapılan 2024 tarihli bir meta-analiz, tip 2 diyabetli bireylerde, artmış boyun çevresi (> 40 cm) ve hipertansiyonun OSAS riskini anlamlı şekilde artırdığını ortaya koymuştur (30).

2.1.3.5. Diğer Risk Faktörü:

Sigara kullanımı, üst solunum yolunda inflamasyon ve doku değişiklikleri yoluyla OSAS riskini ve şiddetini artırır. OSAS'lı hastalarda sigara, uvula mukozasında kalınlaşması ve ödem ile ilişkili bulunmuş ve düzenli sigara içmiş olmak OSAS olma riskini arttırdığı tepit edilmiş (31).

2.1.4. Patofizyolojisi

OSAS, tek bir nedene bağlı olmayan anatomik ve non-anatomik etkenlerin birlikte olduğu bir hastalıktır. Güncel olarak üst hava yolu (ÜHY) anatomik darlığı ile üç temel özelliğin etkileşimi ile ilgilidir:

- ÜHY'yi açık tutan kasların (özellikle genioglossus) uykuda zayıf ve geç yanıt vermesi,
- Solunum kontrol sisteminin aşırı hassas çalışması; ventilatuvar kontrol instabilitesi, diğer bir deyişle "loop gain" yüksekliği, solunum merkezinin küçük gaz sapmalarına bile reaksiyon vermesidir.
- Uyanma eşiğindeki farklılıklar; solunum sıkıntısıyla uykudan uyanma eşiği düşükse kolay uyanır ve uyku bölünür, yüksekse geç uyanır ve anormal solunum olayı uzar.

Fenotip, bir hastada dışa yansıyan klinik tabloyu (belirti-bulgular, test sonuçları, tedaviye yanıt gibi gözlenebilen özellikler) ifade eder; endotip ise bu tablonun arkasındaki özgül biyolojik ve patofizyolojik mekanizmayı, yani hangi süreçlerin bozulduğunu tanımlar. Bu iki kavram birlikte, hastayı doğru alt gruba ayırıp kişiselleştirilmiş tedaviyi seçmenin temelini oluşturur. Yukarıda bahsettiğimiz tablo fenotip ve endotip temelli değerlendirme ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımının dayanağıdır (32, 33).

2.1.4.1. Anatomik Yatkınlık ve Üst Hava Yolu Dilatatör Kas Yanıtı:

Uykuda inspirasyonla oluşan negatif basınç sırasında, farenksi dar olan kişilerde üst hava yolu kapanmaya daha yatkındır. Kraniofasiyel yapı, dil ve yumuşak doku hacmi bu darlığı artırabilir. Uykuda refleks kas aktivitesi azalır; daralan lümene zamanında ve yeterli kasılma üretilemez. Böylece başlangıçta sınırda olan darlık, olay boyunca tam kapanmaya ilerleyebilir. Dilatatör kas yanıtının zayıflaması da anatomik yatkınlık üzerine biner. Görüntüleme çalışmaları, OSAS olgularında farengeal lümen boyutunun ve duvar özelliklerinin sağlıklılardan farklılaştığını göstermiştir. Ayrıca, obezite ve adenotonsiller hipertrofi gibi üst hava yolunda ve çevresinde yumuşak doku birikimi, orofaringeal lümeni daraltarak OSAS'ya yatkınlık sağlayabilir. Boynun bölgesindeki yağ, orofaringeal daralmaya neden olur ve abdominal obezite, üst hava yolunu daha çökebilir kılar (32-34).

2.1.4.2. Solunum kontrol sisteminin aşırı hassas çalışması (“loop gain” yüksekliği):

Solunum kontrol sistemi, kan gazlarındaki küçük sapmalara normalden daha fazla cevap verdiğinde nefes alıp verme dalgalı hâle gelir. Bu “aşırı düzeltme” davranışı, apne-hiperventilasyon döngülerini besleyerek üst hava yolunun tekrarlayan daralma ve açılma ataklarını sürdürür. Yani sistem çok hassassa, küçük sorun büyük dalgalanmaya dönüşür (32, 35).

2.1.4.3. Uyanma eşiği ve uykunun parçalanması:

Uyanma eşiği, artan solunum çabasına ve kimyasal uyarana karşı uyanıklığın tetikleneceği düzeyi ifade eder. Düşük eşik, olayları kısa tutabilse de sık uyanmalara ve belirgin uyku bölünmesine yol açar; yüksek eşik ise apne ve hipopnelerin uzayıp

desatürasyonun derinleşmesine neden olabilir. Bu özellik, klinik belirtileri ve tedaviye yanıtı etkileyen temel bir belirleyicidir (32, 35).

2.1.4.4. Aralıklı Hipoksiye Bağlı Sistemik Etkiler:

OSAS'a özgü aralıklı hipoksi ve yeniden oksijenlenme döngüleri, özellikle mononükleer hücrelerde ve endotelde ki Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) gibi yolaklar üzerinden seçici inflamatuvar aktivasyonu uyarır; adezyon molekülleri ile sitokinlerde artışa sebep olur ve endotel disfonksiyonu gelişir. Bu süreç kardiyometabolik komorbiditelerin patogenezine katkıda bulunur (36).

Sonuç olarak anatomik darlık, dilatatör kas yanıtı, solunum kontrolünün hassasiyeti, uyanma dinamikleri bireysel kombinasyonu gece boyunca yinelenen üst hava yolu kapanmalarına, oksijen desatürasyonlarına ve uykunun bölünmesine sebep olur. Ortaya çıkan fizyolojik stres, sempatik aktivasyon ve sistemik inflamasyon üzerinden kardiyometabolik sonuçlara zemin hazırlar (32, 33, 35)

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

OSAS'ın klinik yansımaları hem gece hem gündüz belirti ve bulgularla kendini gösterir. Bu semptomlar, bireyin bilişsel işlevlerinden ruh sağlığına, sosyal yaşamından mesleki performansına kadar geniş bir alanı etkileyebilir(13, 37).

2.1.5.1. Gece Semptomları (13, 37)

- Yüksek sesle, kesintili ve düzensiz horlama
- Partner tarafından fark edilen tanıklı apne epizodları (nefesin geçici olarak durması)
- Uykuda boğulma hissi veya ani nefes darlığıyla uyanma
- Huzursuz uyku, uyku sürekliliğinde bozulma
- Noktüri (gece sık idrara çıkma)
- Bu semptomlar, apne-hipopne olaylarının neden olduğu arteriyel oksijen desatürasyonu ve kortikal uyanmalar (arousallar) sonucunda ortaya çıkar ve uykunun kalitesini ciddi biçimde bozar (13).

2.1.5.2. Gündüz Semptomları (13, 38, 39)

- Sabah baş ağrısı (39) ve ağız kuruluğu ile uyanma (37)
- Aşırı gündüz uykululuğu (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) (13)
- Konsantrasyon ve dikkat sorunları, bilişsel yavaşlama ve duygudurum değişiklikleri (13, 37)

EDS, OSAS'ın başlıca semptomlarından biridir ve CPAP tedavisine rağmen bir kısım hastada persiste edebilir; bu durum özellikle iş ve trafik kazaları açısından ek risk oluşturabilir (37, 38). Mesleki performansta düşüş, üretkenlik kaybı gibi toplumsal yansımaları da beraberinde getirebilir (38).

2.1.6. Tanı ve Tarama Yöntemleri

Bu bölüm, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) tanısında kullanılan kriterler, güvenilir tanı yöntemi olan polisomnografi (PSG), birinci basamakta uygulanabilir tarama testleri ve OSAS'ın tanınabilirliğinin sağlık sistemi açısından önemini dört ana başlık altında ele almaktadır.

2.1.6.1. Tanı Kriterleri

OSAS tanısı, klinik belirti ve bulgularla birlikte uyku sırasında solunum olaylarının objektif olarak değerlendirilmesiyle konur. Tanıda esas alınan temel kriterlerden biri, Apne-Hipopne İndeksi'nin (AHI) belirli eşiklerin üzerinde olmasıdır; çünkü bu değerler, hastalığın ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir. Uygulamadaki kılavuzlara göre:

- AHI ≥ 5 ve OSAS'a özgü semptomların varlığı (örneğin horlama, tanıklı apne, sabah baş ağırısı, aşırı gündüz uykululuğu)
- AHI ≥ 15 olması, semptomdan bağımsız olarak tanı koydurucudur (16, 40).

2.1.6.1.1. AHI'ye göre OSAS dereceleri:

- AHI: 5-14 = hafif OSAS
- AHI: 15-29 = orta OSAS
- AHI ≥ 30 = ağır OSAS (40)

2.1.6.2. Polisomnografi (PSG)

Polisomnografi, OSAS tanısında en güvenilir ve yaygın kullanılan tanı yöntemdir. Gece boyunca EEG, EOG, EMG, solunum akışı, göğüs-karın hareketleri ve oksijen satürasyonu gibi çok sayıda parametre kaydedilerek kapsamlı fizyolojik veri elde edilir. Bu sayede yalnızca OSAS'ın tanısı değil, komorbid durumların saptanması ve diğer uyku bozukluklarının ayırıcı tanısı da mümkün olur (40).

Kaynak kullanımı ve erişim kısıtları nedeniyle evde yapılan uyku apnesi testleri (HSAT) yaygınlaşmıştır. HSAT uygun olgularda erişilebilirlik avantajı sunmakla birlikte, negatif/şüpheli/teknik olarak yetersiz bir HSAT sonucunda PSG ile doğrulama önerilir; ayrıca önemli kardiyorespiratuvar hastalık, nöromüsküler zayıflık, uyanıklık hipoventilasyonu/şüphesi, kronik opioid kullanımı, inme öyküsü veya şiddetli insomnia gibi durumlarda HSAT yerine PSG tercih edilmelidir (40).

PSG, tanı dışında hastalığın ciddiyetini belirlemek, tedaviye (CPAP) yanıtı değerlendirmek ve farklı uyku bozukluklarını ayırt etmek için de kullanılır (41). Ayrıca, PSG verilerinin yorumlanmasında yapay zekâ tabanlı yöntemlerin kullanımı 2021 sonrası literatürde artmış; bazı çalışmalarda yüksek doğruluk bildirilmekle birlikte, genellenebilirlik, dış doğrulama ve klinik entegrasyon açısından hâlen kısıtlılıklar vurgulanmıştır (42).

2.1.6.3. Multiple Sleep Latency Test (MSLT)

MSLT, gündüz uykuya dalma eğilimini ölçen objektif bir testtir ve OSAS tanısında sınırlı rol oynar; esas olarak narkolepsi ve idiyopatik hipersomni tanılarında kullanılır. 2021 AASM protokol güncellemesi hasta hazırlığı, ilaç/kafein kesimi, test koşulları ve belgeleme ayrıntılarını standartlaştırır (43)

2.1.6.4. OSAS Tarama Testleri

Tanı sürecinde altın standart testlerin yanı sıra, özellikle birinci basamak düzeyinde uygulanabilirliği olan tarama testleri de önemli bir yer tutmaktadır. Bu testler, hızlı ve pratik değerlendirme sağlayarak riskli bireylerin erken dönemde belirlenmesine katkıda bulunur. Tarama testleri aynı zamanda ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına yapılacak hasta sevklerinin daha doğru yapılmasın ve

ileri tetkik gerektiren olguların ayrıştırılmasını sağlar (44). Bu amaçla klinik pratikte yaygın kullanılan kısa ve pratik ölçekler şunlardır:

2.1.6.4.1. Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS)

Günlük yaşam aktiviteleri sırasında uykululuk eğilimini değerlendiren sekiz soruluk öz bildirim ölçeğidir. OSAS için spesifik olmamakla birlikte aşırı gündüz uykululuğu olan bireylerin belirlenmesinde faydalıdır. Ancak subjektif değerlendirmeye dayanması nedeniyle tanısal sınırlılıkları da bulunmaktadır (45).

2.1.6.4.2. STOP-Bang Anketi

Horlama, gündüz uykululuğu, gözlenen apne, hipertansiyon, VKI, yaş, boyun çevresi ve cinsiyet olmak üzere sekiz parametreye dayalıdır. Yüksek sensitiviteye sahiptir ve ameliyat öncesi değerlendirmelerde yaygın olarak kullanılmaktadır (46).

2.1.6.4.3. Berlin Anketi

Horlama özellikleri, gündüz uykululuğu ve hipertansiyon varlığına odaklanır. Genel toplum taramalarında, özellikle birinci basamakta kullanılabilecek geçerliliği test edilmiş bir başka ölçektir (47).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde bu tarama araçlarının sistematik olarak uygulanması, yüksek riskli bireylerin erken dönemde tanımlanarak ileri tetkik merkezlerine yönlendirilmesini sağlar.

2.1.7. OSAS'ın Tanınabilirliğinin Sosyal ve Halk Sağlığı Açısından Önemi

OSAS yalnızca bireysel düzeyde sağlık sorunlarına yol açmaz; aynı zamanda ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkar. Tanı almamış OSAS hastalarında kardiyovasküler hastalıklar, inme, diyabet nörokognitif etkilenim, sağlık hizmeti kullanımında artış ve toplumsal maliyetlerde yükselme bildirilmiştir. OSAS'ın toplumda büyük ölçüde tanısız kalması ve tedaviye düşük erişim, klinik ve ekonomik yükü daha da artırmaktadır (48, 49).

Uykululuk ve dikkat bozukluğu nedeniyle gelişen trafik kazaları OSAS'lı bireylerde anlamlı ölçüde daha sık görülür. Danimarka'da yürütülen ulusal kohort çalışmasında OSAS'lı bireylerde tüm yol trafik kazaları ve özellikle motorlu taşıt

kazaları için risk artışı gösterilmiştir (50). Ayrıca derlemeler OSAS'ın trafik kazaları ve iş gücü kaybı üzerinden önemli ekonomik yüke katkı sağladığını vurgular (48, 49).

İş kazaları ve yaralanmalar açısından da OSAS risk artışıyla ilişkilidir. Geniş ölçekli bir ulusal kohort analizi OSAS'lı bireylerde toplam yaralanma riskinin (düşmeler, trafik yaralanmaları, zehirlenmeler vb.) yükseldiğini bildirmiştir (51). Halk sağlığı perspektifinden bakıldığında, OSAS'a bağlı uykululuk ve dikkat bozukluğunun iş güvenliği ve üretkenlik üzerinde olumsuz etkileri olduğu vurgulanmaktadır (48).

Tedavi altında dahi bazı bireylerde gündüz aşırı uykululuk persiste edebilir; Avrupa Uyku Apnesi Veritabanı (ESADA) verileri, CPAP tedavisine rağmen anlamlı bir alt grupta artık uykululuk görülebildiğini göstermiştir. Bu durum dikkat gerektiren meslek kollarında ilave güvenlik riski oluşturabilir ve takipte özel değerlendirme gerektirir (38).

Toplum düzeyinde farkındalık oluşturulması, birinci basamakta tarama uygulamalarının yaygınlaştırılması ve uygun hastaların ileri tetkik merkezlerine yönlendirilmesi; kaza riskinin, sağlık hizmeti kullanımının ve toplam ekonomik yükün azaltılmasına katkı sağlayabilir (48, 49).

2.1.8. OSAS'ın Komplikasyonları ve İlişkili Hastalıklar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), yalnızca uykuda solunumun tekrarlayan duraklamaları ile sınırlı kalmaz. Aynı zamanda çok sayıda sistemik komplikasyona ve eşlik eden hastalığa yol açabilen multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu bölümde, güncel literatür ışığında OSAS'ın neden olduğu sistemik komplikasyonlar ve ilişkilendirildiği hastalıklar ele alınacaktır.

2.1.8.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

OSAS'ın en sık görülen ve en ciddi komplikasyonlarından biri kardiyovasküler hastalıklardır. Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gibi mekanizmalar KVS sonuçların biyolojik temelini oluşturur (52). Klinik ve epidemiyolojik veriler, OSAS'ın koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği açısından özellikle belirli alt gruplarda risk artışı ile ilişkili olabildiğini göstermektedir (53). Genç OSAS hastalarında (≤50 yaş) ise miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, inme ve atriyal fibrilasyon dâhil çeşitli kardiyovasküler olayların

insidansında anlamlı artış bildirilmiştir (54). Pulmoner hipertansiyon, hipoksemiye ve intratorasik basınç dalgalanmalarına bağlı pulmoner vasküler direnç artışı üzerinden gelişebilen önemli bir kardiyovasküler komplikasyondur (55). Son yıllarda OSAS'ın klinik ve PSG temelli fenotipleri tanımlanmış ve bu fenotiplerin metabolik/kardiyovasküler risk profillerinin farklılaştığı gösterilmiştir. Uyku algısı ve uyku kalitesi odaklı kümeleme yaklaşımları belirgin alt grupları tanımlarken (56), PSG fenotipleri bazı kötü KVS sonuç risklerini klasik AHI sınıflamasının yakalayamadığını ortaya koymuştur (57). Ayrıca makine öğrenimi temelli modeller OSAS şiddetini öngörmede umut vaat etmektedir (58).

2.1.8.2. Metabolik Bozukluklar

OSAS ile metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasında güçlü bir ilişki olduğu; tekrarlayan hipoksi ve uykunun bölünmesi gibi faktörler glukoz metabolizmasını bozmakta ve metabolik komplikasyonlara zemin hazırladığı gösterilmiştir (59). Uyku alışkanlıkları ve sirkadiyen düzenin bozulması, abdominal obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili olup; OSAS ile metabolik sendrom arasındaki karşılıklı ilişki literatürde vurgulanmıştır (60).

NHANES verileri ve Mendelian randomizasyon analizlerini birleştiren 2024 tarihli bir çalışmada, OSAS'ın abdominal obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, yüksek trigliserid ve düşük HDL ile ilişkili olduğu; ayrıca (hipertrigliseridemi hariç) genetik olarak belirlenen OSAS'ın Metabolik Sendrom (MetS) riskine nedensel etkisinin desteklendiği bildirilmiştir (61). 2025'te yayımlanan bir çalışmada, METS-IR (insülin direnci skoru) ile OSAS riski/prevalansı arasında güçlü pozitif ilişki bulunmuş; her bir METS-IR birim artışıyla OSAS olasılığının arttığı ve AHI değerinin yükseldiği; ilişkinin erkeklerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (62).

Ayrıca, OSAS şiddeti arttıkça adipoz doku insülin direnci belirginleşmekte; insülinin lipolizi baskılayıcı etkisi geciktiği için serbest yağ asitlerinin en düşük düzeyine ulaşma süresi uzamakta, ayrıca insülin etkisi çekildikten sonra FFA düzeylerinin yeniden yükselişi (rebound) yavaşlamaktadır. Bu bulgular FFA metabolizmasında düzen bozukluğunu düşündürür.(63).

2.1.8.3. Nörolojik Komplikasyonlar

OSAS tekrarlayan hipoksi ve uyku bölünmeleri aracılığıyla nörokognitif işlevleri olumsuz etkileyebilir; bu süreç zaman içinde bilişsel defisitlere yol açabilir (64). OSAS ile inme arasında klinik bir ilişki bildirilmiştir; ayrıca post-stroke dönemde OSAS varlığı, özellikle inme şiddeti yüksek hastalarda, komplikasyon riskinin bir miktar artışıyla ilişkili bulunmuştur (64, 65). Kognitif alanda dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulmalar OSAS'ta sık tanımlanmıştır (64). CPAP'ın bilişsel işlevler üzerindeki etkisini inceleyen 2024 tarihli meta-analiz sadece "İz Sürme Testi-B'' (TMT-B; Bilişsel esneklik ve yürütücü işlevi ölçen harf ve sayıları sırayla birleştirerek yapılan basit bir kâğıt-kalem testi) sonucunda kısa süreli bir iyileşme buldu; bilgi işleme hızı, genel yürütücü işlevler ve çalışma belleğinde belirgin bir düzelme göstermedi (66). OSAS'ın, demans dâhil nörodejeneratif durumlarla ilişkili olabileceği ve potansiyel olarak modifiye edilebilir bir risk faktörü niteliği taşıyabileceği yönünde kanıtlar mevcuttur (64).

2.1.8.4. Hepatik Komplikasyonlar ve MASLD

OSAS'ın MASLD ile güçlü bir ilişkisi vardır. Özellikle kronik intermitan hipoksi (CIH), oksidatif stres ve sistemik inflamasyon üzerinden hepatik steatoz ve fibrozis süreçlerini tetikleyen başlıca mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca OSAS şiddeti arttıkça MASLD aktivitesi ve fibrozun daha belirginleştiği, bunun metabolik sendrom bileşenlerinden bağımsız olarak da gözlenebildiği derlemelerde vurgulanmıştır (6). Klinik veriler, OSAS hastalarında transient elastografi ile değerlendirilen karaciğer yağlanması ve fibrozisinin sık olduğunu; özellikle AHI, ODI ve T90 gibi PSG parametrelerinin fibroz ile en güçlü ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. OSAS şiddeti arttıkça fibroz riski de artmaktadır (67). Deneysel çalışmalar, intermitan hipoksi maruziyet süresi uzadıkça MASLD'de inflamasyon ve fibrozun belirgin biçimde arttığını (68); hepatosit HIF-1 sinyallemesinin fibrozisi şiddetlendirdiğini ve IH'nin fibroz etkisinin HIF-1'den bağımsız da ortaya çıkabildiğini (69) göstermiştir. Ayrıca düşük frekanslı ve düşük gradyanlı IH koşullarında dahi fibrogenezin tetiklendiği bildirilmiştir (70). Bu veriler, OSAS şiddeti hafif olsa bile MASLD progresyonu açısından klinik uyanıklık gerektiğini düşündürmektedir.

2.1.8.5. Endokrin Sistem Üzerine Etkiler

OSAS, endokrin sistem üzerinde çok yönlü bozulmalara yol açabilen sistemik bir durumdur. Bazı endokrin hastalık OSAS için risk faktörü iken, OSAS da çeşitli endokrin bozuklukları ağırlaştırabilir.

2.1.8.5.1. Glukoz Metabolizması ve Diyabet Gelişimi

OSAS'ta intermitan hipoksi ve uyku bölünmesi, sempatik aktiviteyi ve inflamatuvar yanıtı artırarak insülin direnci ve β-hücre işlev bozukluğuna zemin hazırlar; bu nedenle OSAS, bozulmuş glisemik kontrol ve T2 DM riskiyle bağlantılıdır (59, 71). CPAP'ın glisemik göstergelere etkisi tutarlı değildir; özellikle gece kullanım süresi (uyum) ve REM dönemindeki olayların yeterince bastırılması sonuçları belirgin biçimde etkileyebilir (59, 72).

2.1.8.5.2. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HPA) Aksı ve Kortizol

Normal uykuda yavaş dalga uyku HPA aksını baskılar; kortizol uyku başlangıcında düşer ve sabaha doğru fizyolojik olarak yükselir. OSAS çalışmalarında bazal kortizol bulguları heterojendir; ölçüm zamanı, eşlik eden obezite ve yöntemsel farklılıklar sonuçları etkileyebilir. CPAP ile bazı çalışmalarda kortizol ve kan basıncında düşüş bildirilmiş olsa da etki değişkendir ve uyuma duyarlıdır (73). Genel çerçevede, uyku bozuklukları (OSAS dâhil) birden çok endokrin ekseni etkiler; bu alan için daha mekanizma odaklı ve standartlaştırılmış araştırmalar önerilmektedir (72).

2.1.8.5.3. Serum Homosistein Düzeyleri (HCY)

Güncel meta-analizler, OSAS hastalarında serum homosistein (HCY) düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu artışın, endotel disfonksiyonu ve kardiyometabolik risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CPAP tedavisinin HCY seviyelerinde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (74).

2.1.8.5.4. Gonadal Fonksiyonlar ve Seks Hormonları

OSAS'a eşlik eden intermitan hipoksi, sempatik aktivasyon ve uyku bölünmesi, hipotalamo-hipofiz-gonadal (HPG) aksını etkileyerek gonadal hormon dengesinde bozulmaya yol açabilir. Erkeklerde testosteron düzeylerinde azalma ve buna bağlı üreme sağlığı sorunları (örn. hipogonadizm, erektil disfonksiyon) daha sık bildirilmektedir. CPAP tedavisinin gonadal hormonlar üzerindeki etkisi ise tutarsızdır;

metodolojik farklılıklar, tedavi süresinin kısalığı ve obezite gibi karıştırıcılar sonuçları etkilemektedir (75).

2.1.8.5.5. Polikistik Over Sendromu (PCOS)

İnsülin direnci, obezite ve inflamasyon gibi ortak mekanizmalar üzerinden kesişir. Klinik derlemeler, OSAS ve endokrin etkileşiminin çift yönlü olabileceğine işaret etmektedir (71). Genetik düzeyde yapılan iki yönlü Mendelian rastgeleleme analizi, OSAS ile PCOS arasında karşılıklı olası nedensel bir bağ bulunduğunu desteklemektedir (76). Sistematik derleme ve meta-analiz bulguları da PCOS'lu kadınlarda OSAS'ın daha sık bildirildiğini ve bu birlikteliğin semptom profiline yansıyabildiğini göstermektedir (77).

2.1.8.6. OSAS ve Malignite Riski

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), kardiyometabolik sonuçların yanında bazı malignitelerle de ilişkilendirilmektedir. Bu ilişkinin temelinde intermitan hipoksiye bağlı sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksi yanıt yollarının (örn. HIF-1) aktivasyonu yer alır; deneysel modeller, intermitan hipoksinin tümörle ilişkili makrofajları aktive ederek tümör progresyonunu hızlandırabildiğini göstermiştir (78, 79). Klinik düzeyde, ulusal kohort verileri OSAS tanılı bireylerde akciğer kanseri riskinin arttığını bildirmiştir (80). Popülasyon temelli bir çalışmada ise uykuda tanıklı apne bildirenlerde akciğer ve meme kanseri insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (81). Ayrıca Mendelian yaklaşımları OSAS ile akciğer kanseri arasındaki ilişki için genetik destek sağlamış; bazı analizler özofagus/Barrett spektrumu ve endometriyum kanserleri için de nedensellik lehine bulgular bildirmiştir (82, 83). Kanserle ilişkide hipoksemi derinliği kritik görünmektedir; sistematik derleme ve meta-analizler, OSAS'ta gece hipoksemisinin (T90 yükü) tüm kanser riski ve mortalitesiyle daha güçlü bağlantı gösterdiğini; tek başına OSAS tanısının bu ilişkiyi açıklamakta yetersiz kalabildiğini vurgulamaktadır (79).

2.1.8.7. Renal Komplikasyonlar (Böbrek Fonksiyonları ve OSAS)

OSAS'ta yineleyici hipoksi, sempatik uyarılma ve oksidatif stres; glomerüler hemodinamiği bozup endotelyal fonksiyonu zayıflatabilir. Bu eksen, zamanla proteinüri/mikroalbuminüri ve böbrek hasarı açısından bir zemin oluşturur. Klinik gözlemler, özellikle hipertansiyonu olan bireylerde OSAS şiddeti arttıkça 24

saatlik proteinüri değerlerinin da yükseldiğini göstermektedir (84). Toplum tabanlı verilerde de, OSAS riski yüksek erişkinlerde albuminüri sıklığının artabildiği bildirilmiştir; ancak bu sonuçların kesitsel ve anket temelli tasarımlardan geldiği ve objektif uyku ölçümlerinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır (85). Birleşik kanıtları özetleyen güncel derlemeler, OSAS ile renal hasar arasında güçlü bir ilişki olduğuna işaret ederken; ilişkinin yönü ve büyüklüğü konusunda temkinli yorum önermektedir (86). Genetik düzeyde yapılan iki yönlü Mendelian analizleri ise OSAS ile KBH yönünde net bir nedensellik ortaya koymamış; buna karşın bazı böbrek fonksiyon göstergelerinin (örn. filtrasyon belirteçleri) OSAS riskine katkıda bulunabileceğine dair "önerici" bulgular bildirmiştir (87). Kısaca, epidemiyolojik bağ kuvvetlidir; fakat nedensellik ve aracı mekanizmalar için, objektif uyku ölçümleriyle desteklenmiş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (86, 87).

2.1.8.8. Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GERD) ve OSAS

GERD ile OSAS arasında biyolojik olarak makul ve genetik verilerle incelenmiş bir ilişki vardır. Mendelian randomizasyon (MR) yaklaşımları, GERD'nin OSAS riskini artırdığını göstermektedir; bazı analizler OSAS'ın da GERD'i artırabileceğini bildirmiştir, ancak bu ikinci yön tüm çalışmalarda doğrulanmamıştır (88, 89).

GERD'nin OSAS üzerindeki etkisi; reflüye bağlı üst hava yolu inflamasyonu, vagal refleksler ve gece boyunca oluşan hava yolu hassasiyeti artışı gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (89).

2.1.8.9. Göz Sağlığı: Glokom ve Retinal Komplikasyonlar

OSAS, tekrarlayan hipoksemiye bağlı perfüzyon bozukluğu ve vasküler disregülasyon yoluyla özellikle normal basınçlı glokom ve retinal dolaşım sorunlarına zemin hazırlayabilir. Güncel sistematik derleme ve meta-analizler, OSAS varlığında glokom riskinin anlamlı biçimde arttığını ve risk artışının hastalık şiddetiyle paralel seyrettiğini göstermektedir (90). Büyük veri temelli uzun dönem kohort bulguları da OSAS tanısı taşıyan bireylerde açık açılı glokom gelişme oranının kontrollere göre daha yüksek olduğunu desteklemektedir (91).

2.1.8.10. Psikiyatrik Komplikasyonlar

Genetik düzeyde yapılan iki yönlü Mendelian randomizasyon analizi, majör depresyonun OSAS gelişme riskini artırabileceğini; buna karşılık OSAS'tan depresyon/anksiyeteye doğrudan bir nedensel etkiyi destekleyen güçlü genetik kanıt bulunmadığını göstermektedir (92). Semptom örüntüsünü inceleyen ağ analizi çalışmaları, OSAS'lı bireylerde 'ani panik hissi' ve 'mental yavaşlama' belirtilerinin, diğer semptomlarla en fazla bağlantı kuran ve tabloyu en çok etkileyen şikâyetler olabildiğini ortaya koymaktadır (93).

2.1.8.11. OSAS ve Mortalite ile İlişkisi

OSAS, kardiyovasküler ve metabolik mekanizmalar üzerinden mortalite riskini artıran önemli bir uyku bozukluğudur. Uzun süreli prospektif kohort verileri, şiddetli OSAS varlığında tüm nedenli mortalitenin klinik açıdan anlamlı biçimde yükseldiğini göstermektedir; bu bulgular farklı nüfus temelli örneklemlerle tutarlılık sergilemektedir (94, 95). Sleep Heart Health Study verilerinin modern yöntemlerle değerlendirildiği bir analizde, şiddetli OSAS tanısının uzun dönem kardiyovasküler ölümleri yüksek ayırt edicilikle öngördüğü bildirilmiştir; bu sonuç, OSAS'ın kardiyometabolik sonuçlar üzerindeki etkisinin klinik kullanıma yönelik öngörü gücünü desteklemektedir (96). Uyku süresi de OSAS'ta mortalite ile ilişkilidir. Nesnel olarak kısa uyku süresine sahip hastalarda, tüm nedenli mortalite riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu ilişki, uyku süresi ve kalitesi gibi davranışsal ve fizyolojik belirteçlerin değerlendirme ve izlemlere dâhil edilmesinin önemini vurgular (97). OSAS'lı bireylerde trafik kazası riski de artmaktadır. Ulusal düzeyde yürütülen geniş ölçekli bir kohort çalışmasında, OSAS tanısı olanlarda kaza riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Tedavi açısından bakıldığında, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanımıyla sürüş güvenliği göstergelerinde belirgin iyileşme bildirilmiş; gerçek yaşam verileri ve sistematik derlemeler, CPAP tedavisinin kaza riskini kayda değer biçimde azalttığını ortaya koymuştur (98, 99).

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

- Kilo kaybı (özellikle VKI >30 olan bireylerde)

- Sigara alkol ve sedatiflerden kaçınma
- Uyku hijyeninin sağlanması ve sırtüstü yatışın engellenmesi

Güncel kanıtlar, diyet ve fiziksel aktivite temelli yapılandırılmış programlar ile uyku hijyeninin desteklenmesinin OSAS şiddetini anlamlı ölçüde azaltabildiğini göstermektedir. Bu tür müdahaleler tek başına solunumu tamamen normale döndürmeyebilir; ancak klinik açıdan belirgin iyileşmeler sağlayarak tedaviye katkıda bulunur ve daha büyük kilo kaybı genellikle daha fazla yararla ilişkilidir (100). Uzun dönem veriler, yoğun yaşam tarzı müdahalelerinin zaman içinde OSAS şiddetini azaltabildiğini ve bu etkinin ağırlık değişimiyle yakından ilişkili olduğunu; başlangıç hastalık şiddeti yüksek olanların daha fazla fayda görebildiğini ortaya koymaktadır (101). CPAP'a eşlik eden, davranış değişikliğini hedefleyen yaşam tarzı programlarının ise gerçek yaşam koşullarında kilo yönetimini ve solunumsal ölçütleri destekleyici etkileri rapor edilmiştir (102).

2.1.9.2. Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP) Tedavisi

CPAP, orta ve ağır OSAS'ta temel/ilk basamak yaklaşım olarak kabul edilir; uyku sırasında üst havayolunu açık tutarak solunumsal olayları azaltır ve uyku düzenini iyileştirir (103, 104). CPAP kullanımında klinik yanıt, büyük ölçüde gecelik kullanım süresine bağlıdır; daha uzun ve düzenli kullanım, gündüz aşırı uykululuk başta olmak üzere semptomlarda belirgin düzelme ile ilişkilidir (103). Tedavi başarısının ana belirleyicisi hastanın tedaviye uyumudur; bu nedenle maske/arayüz seçiminin kişiselleştirilmesi, yapılandırılmış eğitim ve davranışsal destek, tele-sağlık ve uzaktan izlem gibi stratejiler uyumu artırmak için önerilir (103). Davranışsal bir yaklaşım olan motivasyonel güçlendirme, standart bakıma eklendiğinde CPAP kullanımını klinik olarak anlamlı düzeyde artırmıştır (105). Kardiyovasküler sonuçlar açısından, düzenli ve yeterli CPAP kullanımı ile majör olay ve mortalite riskinde azalma bildirilmiştir; özellikle gecelik ≥4 saat kullanım düzeylerinde yararın belirginleştiği gösterilmiştir (103, 106).

2.1.9.3. Oral Aygıtlar (Mandibular Repozisyon Cihazları)

CPAP tedavisine uyum sağlayamayan veya hafif-orta derecede OSAS tanısı alan bireylerde mandibular repozisyon cihazları (MRC), CPAP'a göre daha konforlu

ve taşınabilir olmaları nedeniyle etkili bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu cihazlar, mandibulayı öne doğru konumlandırarak üst havayolunun açıklığını korur. Hafif-orta şiddette OSAS hastalarında apne-hipopne indeksi (AHI), Epworth Uykululuk Skalası (ESS) skorları ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Literatürde, AHI'de azalma ve ESS skorlarında iyileşmeye dair sayısal verilerle desteklenen çalışmalar mevcuttur (107). Mandibular ilerletme cihazlarının kardiyovasküler açıdan da yararları rapor edilmiştir. Sistematik derlemeler, gündüz ve gece ölçümlerinde sistolik kan basıncında düşüş olabildiğini; özellikle hipertansiyonu olan OSAS hastalarında kan basıncı kontrolü ve KV risk yönetimine katkı sağlayabileceğini göstermektedir (108). Geçici oral cihazlar, tedaviye başlama alışma ve uyum sürecinde kısa süreli bir seçenek olarak değerlendirilebilir; kullanım kolaylığı ve göreceli düşük maliyet gibi avantajlarla ilk dönemde semptomlarda kısmi iyileşme sağlayabilir. Bununla birlikte literatürdeki kanıtın sınırlı olduğu, diş hekimi gözetimi gerektirdiği, uzun dönem kullanım için uygun olmadığı ve bazı çalışmalarda yan etki ve uyumun diğer aygıtlara göre daha olumsuz bildirildiği unutulmamalıdır (109). Yeni nesil "smart MAD" sistemleri; uyum ve süre takibi gibi sensör temelli ölçümler ve bazı geri-bildirim kontrollü mekanizmalarla kişiye özgü izlem imkânı sunmayı hedeflemektedir. Ancak mevcut çalışmaların niteliği ve kapsamı göz önüne alındığında, bu teknolojilerin geleneksel yöntemlere üstüne ek faydasına dair kanıt henüz sınırlıdır ve sonuçların dikkatle yorumlanması gerekmektedir (110).

2.1.9.4. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve oral aparey kullanımına yanıt vermeyen veya bu tedavilere uyum sağlayamayan obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olgularında cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Cerrahi yöntemler, üst havayolundaki anatomik darlıkları ortadan kaldırmayı veya havayolunu yeniden şekillendirmeyi hedefler; karar süreci olgu bazlı anatomik ve fonksiyonel değerlendirmeyi gerektirir. En sık uygulanan prosedürlerden biri olan uvulopalatofaringoplasti (UPPP), yumuşak damak, uvula ve farinks dokularının yeniden yapılandırılması esasına dayanır; başarı oranları hastaya göre değişebilir ve bazı olgularda CPAP gereksinimini azaltarak uyumu kolaylaştırabilir. Maksillomandibular ilerletme (MMA) ise çene kemiklerinin ileri alınması yoluyla üst havayolu açıklığını artırmayı hedefleyen ve özellikle ağır olgularda tercih edilen bir

yöntemdir; literatürde yüksek etkinlik ve seçilmiş olgularda kür bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden ileri derecede OSAS olgularında trakeostomi, etkili ancak invaziv bir seçenek olarak değerlendirilir. Sonuç olarak cerrahi yaklaşım, çok düzeyli obstrüksiyon olasılığı da göz önünde bulundurularak, preoperatif endoskopik görüntüleme yöntemleriyle desteklenen ayrıntılı değerlendirme sonrası kişiye özgü biçimde planlanmalıdır (111).

2.1.9.5. Hipoglossal Sinir Stimülasyonu (HGNS)

Hipoglossal sinir stimülasyonu (HGNS), dil kaslarına yönelik elektriksel uyarım sağlayan implant sistemleri aracılığıyla üst havayolunun kollapsını önlemeyi hedefleyen, minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Bu yaklaşım, özellikle CPAP kullanımına uyumsuzluk gösteren, orta-şiddetli OSAS tanısı almış ve belirli anatomik uygunluk kriterlerini karşılayan bireylerde kullanılmaktadır. HGNS, solunum ile senkronize uyarımla dili sertleştirip öne getirerek havayolu açıklığını artırır ve bu mekanizma üzerinden solunumsal olayları azaltır (112, 113). Klinik çalışmalarda, HGNS'nin solunumsal indekslerde ve gündüz uykululuğu gibi hasta bildirimli sonuçlarda anlamlı ve kalıcı iyileşmeler sağladığı; gerçek yaşam verilerinin de bu bulguları desteklediği gösterilmiştir (112, 114). Güvenlik açısından, klinik çalışmalar ve gözlemsel veri setlerini bir araya getiren sistematik derlemeler, advers olay profilini kapsamlı biçimde değerlendirmiştir (114). Teknoloji temelli ve tersine çevrilebilir bir yaklaşım olarak HGNS, klasik cerrahi seçeneklere kıyasla bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinde giderek daha fazla yer bulmakta; OSAS cerrahisinde "yeni bir paradigma" olarak değerlendirilmektedir (115).

2.1.9.6. Orofaringeal Egzersizler (Myofonksiyonel Terapi)

Orofaringeal egzersizler, dil, yumuşak damak, farinks kaslarına yönelik izotonik/izometrik hareketlerle üst havayolu tonusunu artırmayı ve kollaps eğilimini azaltmayı hedefleyen davranışsal bir yaklaşımdır. Güncel sistematik derleme bulguları, yetişkin OSAS hastalarında kısa dönemde gündüz uykululuğunda belirgin düzelme ve uyku kalitesinde iyileşme sağlanabildiğini; AHI üzerinde ise küçük-orta düzeyde azalma görülebildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, CPAP'a kıyasla AHI kontrolünde orofaringeal egzersizlerin daha zayıf kaldığı; horlama sıklığında anlamlı bir fark olmadığı, horlama şiddetinde ise ancak hafif bir iyileşme olabileceği

rapor edilmiştir. Kanıtların çoğu kısa süreli çalışmalardan gelmekte, advers olaylar ve uzun dönem klinik sonuçlar (kazalar, kardiyovasküler olaylar, mortalite) hakkında veri bulunmamaktadır; bu nedenle yaklaşım, özellikle CPAP'a uyum sorunu olan bireylerde tamamlayıcı bir seçenek olarak değerlendirilmelidir (116).

2.1.9.7. Farmakolojik Destekler

Modafinil ve armodafinil gibi uyanıklık artırıcı ajanlar, CPAP tedavisine rağmen devam eden gündüz aşırı uykululukta semptomatik destek amacıyla, primer tedavinin yerine geçmeden kullanılabilir. Modafinil; uyanıklığı artıran farmakolojik özellikleri, dozlama ve ilaç-etkileşim uyarılarıyla birlikte CPAP'a ek yaklaşım olarak tanımlanır; kullanımında kardiyovasküler, dermatolojik ve psikiyatrik açıdan dikkatli izlem önerilir (117). Obezite ilişkili OSAS fenotipinde, kilo yönetimini hedefleyen tedaviler OSAS yükünü de hafifletebilir. Güncel randomize veriler, tirzepatidin OSAS'da solunumsal olay yükünü ve ilişkili biyobelirteçleri klinik olarak anlamlı ölçüde iyileştirdiğini; bu etkilerin kilo kaybı ve hipoksik yük azalmasıyla birlikte seyrettiğini bildirmektedir. Bu bulgular, CPAP'a uyumsuz ya da kilo fazlalığı belirgin hastalarda bütüncül bir tıbbi yaklaşımın parçası olarak farmakolojik kilo yönetiminin düşünülmesini desteklemektedir (118).

2.1.9.8. Destekleyici Yöntemleri

Nazal dilatör bantlar (örn. Breathe Right, NoZovent) üst havayolu direncini azaltmayı hedefleyen non-invaziv araçlardır. Mevcut kanıtlar, bu bantların OSAS hastalarında apne-hipopne indeksi, en düşük oksijen satürasyonu ve horlama indeksi gibi objektif ölçütlerde anlamlı bir iyileşme sağlamadığını göstermektedir; yalnızca iç dilatörlerle apne indeksinde küçük bir azalma bildirilmiştir. Bu nedenle nazal dilatörler, OSAS tedavisinde kür sağlayıcı bir yaklaşım değil, seçilmiş olgularda destekleyici bir seçenek olarak düşünülmelidi (119).

2.1.10. Aile Hekimliğinde OSAS Yönetimi

2.1.10.1. Risk Gruplarının Tanılanması ve Taraması

Aile hekimleri, OSAS açısından riskli bireyleri (örn. hipertansiyon, ileri yaş, obezite gibi STOP-Bang bileşenleri) erken dönemde belirleyerek uygun tanı sürecine yönlendirmede kilit role sahiptir. Klinik pratikte yaygın biçimde benimsenen STOP-

Bang, ağır OSAS olasılığı arttıkça puanı yükselen, uygulaması kolay bir tarama aracıdır ve yüksek duyarlılığı sayesinde riskli bireylerin hızlıca saptanmasına yardımcı olur (46). Jefferson Üniversitesi'nde yürütülen PCOSA pilotu, birinci basamakta STOP-Bang'in elektronik kayıt kriterleriyle (hipertansiyon, >50 yaş, BMI>35 kg/m²) ön tarama için kullanılabildiğini; ardından telefonla tam STOP-Bang uygulanıp yüksek risklilerin uyku çalışmasına sevk edilebildiğini göstermiştir. Bu projede 181 hastıdan elde edilen ön sonuçlar, yüksek riskli olguların belirlenmesinde STOP-Bang yaklaşımının işlevsel olduğunu desteklemektedir (120).

2.1.10.2. Uygun Merkeze Yönlendirme ve Tanı Süreci

Tarama sonucu OSAS açısından yüksek riskli bireyler, uyku bozuklukları ünitelerine yönlendirilerek polisomnografi (PSG) ya da ev tipi uyku testi (HSAT) içeren bir tanısal süreçle değerlendirilmelidir. PSG laboratuvar ortamında çok kanallı kapsamlı değerlendirme sağlarken, HSAT seçilmiş olgularda pratik ve erişilebilir bir alternatiftir. Birinci basamakta uygun triyaj ve hızlı sevk akışlarının kurulması; hasta bilgilendirmesinin yüz yüze danışmanlık, kısa broşürler ve hatırlatma sistemleri ile desteklenmesi, tanı ve tedaviye geçişin başarısını artırır (121, 122). Kanıtlar, eğitimli birinci basamak ekibi ve basitleştirilmiş yönetim araçları eşliğinde yürütülen bir tanı-tedavi modelinin, uzman merkezlerine göre gündüz uykululuğu iyileşmesinde aşağı kalmadığını ve benzer tedavi uyumu/yaşam kalitesi sonuçları sağladığını; ayrıca maliyetleri düşürebildiğini göstermiştir (123). Bu nedenle, birinci basamakta iyi tanımlanmış rol ve sorumluluklar, gerektiğinde uzman desteğine erişim ve teknoloji destekli izlem (örn. veri paylaşımlı takip, tele-danışma) ile yapılandırılmış sevk yolları, tanı sürecinin etkinliğini ve hasta deneyimini güçlendirir (121, 122).

2.1.10.3 İzlem ve Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi

CPAP başlanan hastalarda, kullanım verileri, yan etkiler ve eğitim ihtiyaçları aile hekimi tarafından sistematik olarak izlenmelidir. Erken dönemde (ilk haftalar-aylar) verilen cihaz eğitimi, düzenli kontrol randevuları ve motivasyonel danışmanlık uyumu belirgin biçimde destekler. Bu süreçte web tabanlı/uzaktan teleizlem araçları; günlük kullanım süresi, ≥4 saatlik gece oranı, mask sızıntıları ve rezidüel olaylar gibi göstergelerin anlık takibini sağlayarak erken sorun tanıma ve hızlı düzeltme olanağı sunar. Gerçek yaşam verileri, teleizlem uygulanan gruplarda ilk 1-6 ayda ≥4 saatlik

kullanım ve gece başına kullanım süresinin anlamlı biçimde arttığını; ancak 12. ayda farkın azalabildiğini bildirmektedir (124). Derleme bulguları da telemonitörizasyonun uyumu mütevazı düzeyde artırdığını, etkinliğin özellikle tedavinin başında ortaya çıktığını; buna karşılık cihaz algoritmalarına, rezidüel AHI doğruluğuna ve mahremiyet-maliyet boyutlarına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir (125). Bu nedenle birinci basamakta erken ve yapılandırılmış takip (ör. başlama sonrası ilk 1-2 hafta içinde temas, 1., 3. ve 6. ay kontrolleri; sızıntı-basınç-maske uyumuna odaklı mikro-müdahaleler; telefondan/web üzerinden kısa geri bildirimler) CPAP'ta uzun dönem başarı için kritik önemdedir (124, 125).

2.1.10.4. Komorbiditelerin Yönetimi

OSAS'a sıklıkla eşlik eden hipertansiyon, diyabet, obezite ve dislipidemi gibi kronik hastalıkların bütüncül yönetimi birinci basamak ekibinin temel sorumluluğudur. OSAS kronik bakım ilkeleriyle, çok disiplinli ve yapılandırılmış bir izlemi gerektirir (121). Tip 2 diyabetli hastalarda OSAS prevalansı yüksektir; ayrıca bel/kalça oranı ve albuminüri gibi klinikte kolay erişilen göstergelerin STOP-Bang ile birlikte değerlendirilmesi, tedavi gerektiren OSAS'ı saptamaya ek katkı sağlayabilir (126). OSAS; kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından artmış riskle ilişkilidir. Bu nedenle aile hekimi izlemlerinde hipertansiyon, lipit profili, insülin direnci ve aile öyküsü gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sistematik değerlendirilmesi ve hedefe yönelik müdahaleler kritik önem taşır (127). Tanı ve tedavi süreçlerinin birinci basamakta etkin yürümesi için ekip temelli çalışma esastır (122). Eğitim almış aile hekimi-hemşire ekipleri ve gerektiğinde uyku uzmanının desteğiyle yürütülen ''Merkez-çevre" modeli ile (Uzman merkez arka planda rehberlik ve denetim sağlar, gerekince devreye girer. Aile hekimi çoğu basamağı yönetir) uzman merkezler kadar etkili sonuçlar verebilmektedir. Bu, erişimi artırıp maliyeti düşürürken bakımın standardını korumayı hedefler (121, 123). Dijital sağlık çözümleri (ör. telemonitörizasyon, e-sağlık destekleri) PAP/CPAP tedavisine uyumu artırabilir; meta-analiz düzeyinde fayda gösterilmiş olup, birinci basamak ortamına yakın gerçek yaşam verileri de bu bulguyu desteklemektedir. Bu müdahaleler; yan etki yönetimi, sorun giderme ve hastaya zamanında geri bildirim gibi hasta merkezli adımlarla entegre edildiğinde tedavi başarısını yükseltir (124, 128). Son olarak, birinci basamak paydaşlarının eğitim ve pratik araçlarla desteklenmesi, sevk kriterlerinin

netleştirilmesi ve süreçlerin basitleştirilmesi; tanı ve izlemdeki gecikmeleri azaltmaya yardımcı olabilir (121).

2.2. AST/ALT (De Ritis) ve ALT/AST Oranları

2.2.1. Transaminazlar, Tanımı ve Hepatik Fonksiyon Göstergeleri

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), amino asit metabolizmasında görev alan piridoksal-fosfat bağımlı enzimlerdir. ALT ağırlıkla hepatosit sitozolünde bulunur ve karaciğer hasarı için daha özgül kabul edilir; AST ise hem sitozolik hem mitokondriyal izoenzimlere sahiptir ve karaciğer dışında kalp, iskelet kası, böbrek ve beyinde de yer alır. Hücresel bütünlük bozulduğunda bu enzimler kana salınır ve hepatosellüler hasarın saptanmasında yararlı biyobelirteçlerdir. Klinik yorumda ALT'nin karaciğere daha özgül olduğu, AST'nin ise ekstrahepatik doku hasarında da yükselebileceği akılda tutulmalıdır (129, 130).

Referans aralıkları laboratuvar yöntemine, yaşa, cinsiyete ve vücut kitle indeksine göre değişir; bu nedenle yorum her zaman laboratuvarın kendi aralığına göre yapılmalıdır (130, 131). Uygulamada sık kullanılan aralıklar ALT için yaklaşık 7-56 ünite/litre, AST için 10-40 ünite/litre civarındadır (130-132). Artışın büyüklüğüne göre pratik sınıflama yapılabilir; hafif artışlar iki ila üç kat, orta artışlar yaklaşık üç ila on kat, belirgin artışlar on kat ve üzeri. Özellikle akut karaciğer hasarında aminotransferazlar çoğu kez on katın da üstüne çıkabilir; hatta duyarlılık-seçicilik dengesi açısından akut hasarı saptamada en verimli eşik çoğu seride normal üst sınırın beş ila on katı aralığındadır (129). ALT düzeyi gün içinde dalgalanabilir (öğleden sonra daha yüksek seyredebilir) ve şiddetli egzersiz sonrası yaklaşık iki kat civarında geçici yükseliş görülebilir (133). Ölçüm yönteminde P-5′-P (PLP) eklenip eklenmemesi de sonuçları etkiler; ölçüm sırasında koenzim eklenmesi gerçek aktivitenin yakalanmasına yardımcı olur (130).

AST/ALT artışının paterni (hepatosellüler, kolestatik ya da karışık) ve büyüklüğü tanısal algoritmanın temelidir. Erken değerlendirmede "hangi patern ne kadar ve ne hızla arttı?" sorularının yanıtı ayırıcı tanıyı hızlandırır (129, 131). Transaminaz yüksekliği viral hepatitler, MASLD, alkol ilişkili hepatit, iskemik hepatopati, ilaç-bitkisel ürün toksisitesi ve kas hastalıkları gibi geniş bir yelpazede görülebilir. Klinik pratiğe yönelik rehberlerde MASLD/NASH ile ilgili ALT/AST

normal olabilir ya da ilerleyici fibrozda paradoksal düşüş gösterebilir; bu nedenle tek başına transaminazlar aktif inflamasyonu güvenle dışlamaz (134, 135).

Buna karşılık AST'nin normal üst sınırın iki katından fazla olması, NASH için yüksek olumlu öngörü değerine sahiptir (135). Risk belirlemede ise fibroz indeksleri ve elastografi ile birleştirilmiş algoritmalar önerilir (132, 134).

2.2.2. AST/ALT (De Ritis) Oranı: Tanımı, Tarihçesi ve Klinik Kullanımı

AST/ALT oranı, klinikte "De Ritis oranı" olarak bilinir ve aspartat aminotransferaz düzeyinin alanin aminotransferaz düzeyine bölünmesiyle hesaplanır. Oran, 1957 yılında Fernando De Ritis tarafından tanımlanmış; özellikle hepatitlerdeki enzim paternlerini açıklamak için önerilmiştir (136). AST'nin hem mitokondriyal hem sitoplazmik izoformları bulunur; ALT ise büyük ölçüde sitozolde yer alır. Bu farklı yerleşim, mitokondriyal hasarın belirgin olduğu durumlarda AST artışını görece belirginleştirerek orana yansır. Ayrıca AST'nin daha kısa, ALT'nin daha uzun yarı ömür göstermesi, oranın zaman içindeki değişimine katkıda bulunur (136, 137). Sağlıklı bireylerde oran çoğunlukla bire yakındır; ancak AST ve ALT için bildirilen referans aralıkların genişliği nedeniyle yalnızca "normal aralıkta" olmak, oranın mutlaka normal olduğuna işaret etmeyebilir. Bu nedenle oran her zaman mutlak değerlerle birlikte yorumlanmalıdır (137). Birden küçük değerler, akut hepatit evresinde veya non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının erken dönemlerinde sık görülür (136, 137). Birden büyük değerler, fibroz/siroz gibi ilerleyici kronik süreçlerde ve heterojen etyolojilerde daha olasıdır; bu durumda kötü prognozu öngörebilir (137). İkiden büyük değerler, alkolik hepatit için tipik bir bulgudur; ancak bu durum "sadece alkol" anlamına gelmez, oran nedene özgü değildir ve klinik ile birlikte değerlendirilmelidir (136, 137). De Ritis oranı, kardiyovasküler hastalıklarda ek prognostik değer sağlayabilir; bazı çalışmalarda modele eklendiğinde ölümcül olayların tahmin performansını iyileştirmiştir (137). Ayrıca sepsise bağlı akut karaciğer hasarında alt gruplamayı güçlendirdiği ve otuz günlük mortalite riskini belirgin biçimde ayırdığı gösterilmiştir: oran bire eşit veya altında olanlar düşük risk; bir ile iki arasında olanlar orta risk; iki ve üzerinde olanlar ise yüksek risk kategorisine girmiş ve ölüm riski orta grupta yaklaşık bir buçuk kat, yüksek grupta yaklaşık iki buçuk kat artmıştır (138). Kronik böbrek hastalığında, artmış oran; tüm nedenlere bağlı

ölüm için yaklaşık bir buçuk kat, kardiyovasküler ölüm için yaklaşık iki kat daha yüksek riskle ilişkilidir (139). Ek olarak, oran; sarkopeni ve diğer kardiyometabolik durumlarla da ilişkilendirilmiştir; ancak bu alanlarda veriler daha çok ikincil analizler ve gözlemsel çalışmalardan gelmektedir (137). De Ritis oranı tek başına tanı koydurmaz; aminotransferazların mutlak düzeyleri, klinik ve eşlik eden laboratuvarlar değerleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Referans aralıkları ve eşik değerler çalışmalara göre değişken olabilir; erken MASLD'de ALT baskınlığı oranı aşağı çekerken, fibrotik evrelerde mitokondriyal AST salınımı oranı yukarı yönlü çevirebilir (137, 140).

Solid tümörlerde de De Ritis oranının prognostik değeri araştırılmıştır. Renal hücreli karsinomda meta-analizler yüksek De Ritis oranı ile sağkalımın daha kötü olduğunu gösterirken, lokalize olgularda tek merkezli bir çalışmada bu oranın çok değişkenli analizde bağımsız olmadığı bildirilmiştir; dolayısıyla kanıt düzeyi tüm alt gruplar için homojen değildir (141, 142). Kardiyak arrest sonrası hastane içi mortaliteyle De Ritis oranı arasında anlamlı ve bağımsız ilişki saptanmıştır (143). COVID-19 döneminde yapılan çok sayıda çalışma ve meta-analiz, bu oranın hastane içi mortalite ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu, hatta bazı verilerde oran ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki bulunduğunu bildirmektedir; yoğun bakım risk sınıflamasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilmektedir (144-146). Klinik pratikte De Ritis oranı; düşük maliyetli, kolay hesaplanabilir ve yaygın erişilebilir olması nedeniyle özellikle birinci basamakta tarama ve risk sınıflamasında tamamlayıcı bir rol oynayabilir (140). Sonuç olarak, AST/ALT oranı sadece karaciğer hastalıklarında değil, kronik böbrek hastalığı gibi sistemik durumlarda da mortalite ile ilişkili bulunmuş; sarkopeni gibi karaciğer dışı durumlarla da bağlantısı gösterilmiştir. Bu nedenle biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarında daha geniş yer bulması beklenmektedir (139, 147).

2.2.3. ALT/AST Oranı: Tanımı, Klinik Değeri ve Yeni Kullanım Alanları

ALT/AST oranı, iki enzimi birlikte değerlendirerek karaciğerde yağlanmaya eşlik eden hücresel hasarı pratik biçimde yansıtır. ALT, hepatositlerin içinde daha yoğun bulunduğu ve yağlanmanın erken evrelerinde daha kolay yükseldiği için,

karaciğerdeki yağ birikimini AST'ye göre daha iyi yakalar; bu nedenle ALT/AST oranı, tek başına ALT ya da AST yerine steatozu tararken daha işe yarar olabilir (148).

ABD'de yapılan geniş bir çalışmada bu oran, yalnızca MASLD varlığıyla değil, yağlanmanın derecesi ve hatta fibroz yüküyle de paralel bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi gibi etkenler hesaba katılsa bile MASLD riskiyle olan bağı güçlü kalmış; ayrıca sınıflama başarısında ALT/AST'nin, ALT ya da AST'nin tek başına kullanımına üstün geldiği gösterilmiştir (9).

Bu tablo, popülasyona göre bazı farklılıklar gösterebilir. Obez olmayan Çinli erişkinlerde yapılan uzunlamasına bir çalışmada, başlangıçtaki ALT/AST oranı ile yeni gelişen MASLD arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır; eşlik eden metabolik riskler olduğunda bu ilişkinin daha belirginleşebileceğine dair işaretler de vardır (149).

Oranın klinik değeri, karaciğer dışındaki metabolik alanlarda da karşılık bulur. Çin toplumunda yürütülen bir çalışmada ALT/AST, insülin direncini gösteren en iyi belirteçlerden biri olarak öne çıkmış; bel çevresi düşük ya da yüksek bireylerde de HOMA-IR ile düzenli bir ilişki sergilemiştir (150). Kore verilerinde de ALT/AST, diyabet, dislipidemi, alkol kullanımı ve obezite gibi eşlik eden durumlar dikkate alındığında dahi insülin direnciyle olan bağını korumuş; bazı alt gruplarda ALT'ye kıyasla daha güçlü bir gösterge olmuştur (151). Non-obez Japon kadınlarında yapılan ayrıntılı değerlendirmeler ise oranın yalnız HOMA-IR ile değil, β-hücre işlevi ve periferik glukoz kullanımını yansıtan göstergelerle de uyumlu hareket ettiğini bildirerek, karaciğer yağlanması ile glisemik denge arasındaki köprü rolünü desteklemiştir (152).

Kardiyometabolik açıdan, kadınlarda yürütülen bir çalışmada ALT/AST'nin gençlerde nabız hızıyla; orta yaşta ise sistolik kan basıncıyla ilişkili olduğu ve bu ilişkinin abdominal yağlanma ile insülin direncinden bağımsız kaldığı gösterilmiştir (153).

İleriye dönük izlemlerde, genç erişkinlerde yapılan bir kohortta insülin ölçümü gerektirmeyen direnç göstergeleri (ALT/AST dâhil) yeni başlayan metabolik sendromla anlamlı biçimde ilişkili bulunmuştur. En güçlü öngördürücü başka bir indeks olsa da ALT/AST, özellikle kadınlarda ek bilgi sağlamıştır (154).

Onkoloji alanında, alfa-fetoprotein negatif hepatoselüler karsinomda ALT/AST'nin GGT temelli oranlarla birlikte kullanılması, tanısal ayrımı güçlendirmiş; özellikle erken evre ve küçük tümörlerde bu birleşik yaklaşım tekil oranlara göre daha başarılı görünmüştür (155).

Yaşlı bireylerde metabolik olarak sağlıksız obeziteyle ilgili yakın tarihli bulgular da tabloyu tamamlar; hem erkeklerde hem kadınlarda bu risk, ALT ve ALT/AST düzeyleri arttıkça yükselmiştir. Bu durum, ileri yaş grubunda bile ALT/AST'nin taramada işe yarayabileceğine işaret eder (156).

Son olarak ALT/AST, bazı pratik klinik skorların içinde de yer alır. Örneğin Framingham Steatoz İndeksi geliştirilirken bu oranın, tek başına ALT ya da AST'ye kıyasla steatozu daha iyi ayırt ettiği gösterilmiş; görüntüleme veya biyopsinin mümkün olmadığı durumlarda basit bir vekil belirteç olarak önerilmiştir (148). Bütün bu bulgular, ALT/AST'nin MASLD taramasından insülin direnci ve metabolik sendrom riskinin ilk değerlendirilmesine, hatta AFP-negatif HSK'da yardımcı tanıya kadar geniş bir kullanım alanında tamamlayıcı bir biyokimyasal gösterge olabileceğini düşündürür. Yine de ilişkinin yönü ve gücü, popülasyon, cinsiyet ve obezite durumuna göre değişebileceği için oran tek başına nihai tanı aracı olarak değil; klinik, laboratuvar ve gerektiğinde görüntüleme bulgularıyla birlikte yorumlanmalıdır (9).

2.2.4. AST/ALT ve ALT/AST Oranlarının OSAS ile Olası İlişkileri

2.2.4.1. Transaminaz Enzimleri (AST, ALT) ile OSAS Arasındaki İlişki

AST ve ALT düzeylerindeki artış, karaciğer yağlanması ve metabolik bozuklukların eşlik ettiği durumlarda sık görülür. Toplum temelli verilerde, yüksek ALT düzeylerinin metabolik sendrom olasılığını artırdığı, metabolik anormallik sayısı arttıkça ALT ve AST değerlerinin de yükseldiği gösterilmiştir (157). Klinik spektrumun ilerlediği steatohepatit/ileri histoloji olgularında da ALT ve AST daha yüksek seyredebilir; histoloji referanslı veriler bu yönelimi desteklemektedir (158). Kardiyak hastalıklar açısından bakıldığında, AST düzeyi miyokard nekrozu ile erken dönemde yükselebilir; bu AST'nin karaciğer dışı doku hasarını da yansıtabileceğini hatırlatarak klinik yorumda dikkat gerektirdiğini gösterir (137). Özetle, ALT ve AST tek başına dahi obesite, MASLD, metabolik sendrom, kardiyak hastalıklar

ekseninde tanısal ve/veya prognostik değer taşıyabilir; ancak her birinin doku kaynağının farklı olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

OSAS, obezite ve MASLD'yle ortak biyolojik zemini paylaşır; gece hipoksemisi arttıkça karaciğer etkilenimi belirginleşir. Kapsamlı bir derleme, OSAS ve MASLD arasındaki ilişkinin obeziteden bağımsız olabildiğini ve intermitan hipoksinin oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ile lipid akışında bozulma üzerinden karaciğeri etkilediğini vurgular (5). Transient elastografi kullanan klinik bir çalışmada, polisomnografiyle doğrulanmış OSAS hastalarında steatoz (CAP) ve karaciğer sertliği (LSM) oranlarının yüksek olduğu; AHI/ODI/T90 gibi hipoksi göstergelerinin bu parametrelerle bağımsız ve doğrusal ilişkiler gösterdiği bildirilmiştir (67). Bu tablo, OSAS'ın kardiyometabolik kümeyle (obezite, dislipidemi, diyabet vb.) sık birliktelik gösterdiğini ve bu birlikteliğin karaciğerde ALT ve AST ile yansıyabilecek bir hasar zeminini güçlendirdiğini düşündürür.

OSAS ile ALT ve AST arasındaki doğrudan ilişki klinik ve nüfus temelli verilerle desteklenir. KBB pratiğinden bir kesitsel çalışmada OSAS grubunda ortalama ALT ve AST değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir; ayrıca minimum oksijen satürasyonu azaldıkça her iki enzim de artmaktadır (159). Ulusal temsili bir analizde ise uyku apnesi bildiren katılımcılarda ALT ve AST ortalamalarının daha yüksek olduğu ve bu parametrelerin OSAS'ın hepatik etkilerini değerlendirmede kullanılabileceği belirtilmiştir (160). Histoloji düzeyinde, klinik bir merkez kohortunda OSAS varlığı ile ileri karaciğer histolojisi (NASH/fibroz) birlikteliği ve eş zamanlı ALT-AST yükselişleri rapor edilmiştir (158). Basitçe söylemek gerekirse, tekrarlayan oksijen düşüşleri karaciğerde yağ alımını artıran CD36'yı yükseltir; buna eşlik eden ALT artışı da bu yükün hücre hasarına dönüştüğünü gösterir (161). Tedavi tarafında, derleme verileri CPAP sonrası kısa dönemde ALT ve AST'de azalma bildiren çalışmalar olduğunu, ancak sonuçların heterojen olduğunu not etmektedir (5). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, OSAS'ın yalnız solunumsal değil, hepatik-metabolik sonuçları da olan sistemik bir durum olduğu; ALT ve AST'nin OSAS'lı bireylerde risk taraması ve tedavi takibinde erişilebilir biyobelirteçler olarak klinik değere sahip olabileceği söylenebilir

2.2.4.2. AST/ALT (De Ritis) Oranının Tanısal ve Prognostik Değer Taşıdığı Hastalıklarla OSAS Arasındaki İlişki

AST/ALT oranı, klinik biyokimyada karaciğer enzim yüksekliğinin bağlamını yorumlamak için uzun süredir kullanılan pratik bir ölçüdür. Klasik yaklaşım, oranın düşüklüğünün yağlı karaciğer spektrumunda daha sık görülmesini; yüksek oranların ise diğer etyolojileri, özellikle de alkolle ilişkili karaciğer hastalığını düşündürebileceğini vurgular (129). AST'nin karaciğer dışı dokularda (kalp-iskelet kası vb.) da bulunduğu gerçeği, bu oranı yalnız hepatik değil sistemik etkilenmeler için de duyarlı kılar; bu nedenle AST/ALT oranı, sepsis ve malignite gibi karaciğer dışı süreçlerde de klinik kararları destekleyen geniş kapsamlı bir biyobelirteç olarak ele alınmaktadır (140). Kardiyovasküler alanda ise çok sayıda kohort ve gözlemsel çalışmanın derlendiği raporlar, AST/ALT oranının kardiyovasküler hastalıklarda olay riski ve mortaliteyle ilişkili prognostik bir belirteç olabileceğini göstermektedir (137). Bu çerçevede De Ritis oranı obezite ve metabolik sendromun parçası olan MASLD/NASH spektrumunda klinik değerlendirmeyi zenginleştirir ve oranı yorumlarken de AST'nin ekstrahepatik kökenlerinin de hesaba katılması gerektiği akılda tutulmalıdır. OSAS, solunumsal bir bozukluğun ötesinde metabolik sendrom bileşenleri, dislipidemi ve MASLD ile güçlü şekilde ilişkilidir. Kapsamlı derlemeler, OSAS-MASLD ilişkisini ve gece hipoksemisi şiddeti (ODI, T90) ile karaciğer hasarı biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi ayrıntılandırır; serum aminotransferazlarının OSAS'ta etkilenebileceğine dair klinik veriler ve CPAP tedavisi sonrası aminotransferazlarda düşüş bildiren çalışmalar mevcuttur (5). OSAS ile MASLD ilişkisini özetleyen sistematik incelemeler de bu birlikteliği doğrular ve farklı popülasyonlarda benzer bir tablo çizer (162). Ayrıca, OSAS ile adipozite artışı, aterosklerotik risk ve MASLD arasındaki bağ; ultrason, bariatrik cerrahi ve meta-analiz verileri üzerinden çoklu çalışmalarda desteklenmiştir (163). Ayrıca intermitan hipoksinin karaciğerde fibrozis ve inflamasyon yollarını tetikleyebildiğini; ancak hipoksi paradigmasına göre etkilerin değişebileceğini de gösterir (68, 164, 165).

Elimizdeki insan çalışmalarında OSAS'ta AST/ALT oranını doğrudan ve birincil sonlanım olarak değerlendiren klinik veri sınırlıdır; mevcut klinik kanıtlar daha çok ALT ve AST'nin tek başlarına hipoksemi ve hastalık şiddetiyle ilişkisini

göstermektedir (5). Bununla birlikte, kronik intermitan hipoksi altında yürütülen preklinik modeller, karaciğer hasarı ilerlerken AST/ALT oranında artış olabildiğini bildirmektedir; örneğin NASH progresyonu bağlamında AST/ALT oranı CIH ile yükselmiştir (166). Bu bulgular, OSAS'ta gözlenen hipoksi yükü ve eşlik eden MASLD/NASH süreci üzerinden De Ritis oranının etkilenebileceğine işaret eder. De Ritis oranı ile OSAS arasındaki ilişkiyi konu alan çalışmalar literatürde oldukça sınırlı olup bu nedenle De Ritis oranın birinci basamakta kullanılabilirliğine açıklık getiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.4.3. ALT/AST Oranının Tanısal ve Prognostik Değer Taşıdığı Hastalıklarla OSAS Arasındaki İlişki

ALT/AST oranı, karaciğerin yağlanma ve inflamasyon düzeyini yansıtan önemli bir biyomarker olarak, insülin direnci, karaciğer yağlanması, metabolik hastalıklar ve obezite gibi metabolik bozukluklarla güçlü bir ilişki içindedir (150, 167) Obez olmayan erişkinlerde insülin direncini en iyi yansıtan enzim temelli gösterge olarak ALT/AST oranının öne çıkması, karaciğer-kaynaklı metabolik stresin sistemik glisemik düzensizliklere yansıdığını göstermektedir (167). Benzer biçimde, farklı etnik örneklemlerde ölçülen ALT/AST oranının HOMA-IR gibi endekslerle anlamlı ilişkisi, oranın yalnızca karaciğer hasarını değil, periferik insülin duyarsızlığını da yakalayabildiğini destekler (150). MASLD bağlamında ALT/AST oranındaki artışın hastalık riski ve şiddetiyle birlikte yükselmesi; kesitsel modellerde olası karıştırıcılar için düzeltme sonrası dahi süregelen ilişkiyle, oranın steatoz ve olası fibroz ilerlemesini taramada yararlı olabileceğini gösterir (9). Toplum temelli verilerde metabolik sendrom olasılığının ALT/AST oranı yükseldikçe arttığı, cinsiyete özgü kestirim eşiklerinin raporlanabildiği ve bu ilişkinin HBV gibi eşlik eden durumlar dikkate alınsa bile anlamını koruyabildiği bildirilmiştir (168). Yaşlı bireylerde metabolik olarak sağlıksız obezite (MUHO) olasılığının ALT/AST dilimleriyle kademeli yükseliş göstermesi, ileri yaş obez fenotipinde de oranın risk artışına katkı sağlayabileceğini işaret eder (156). Kadınlarda yapılan analizlerde ALT/AST'nin hem insülin direnci ölçütleriyle hem de kardiyometabolik işaretlerle (nabız, kan basıncı) abdominal yağ ve insülin direncinden bağımsız ilişkiler göstermesi, oranın "hepatosteatoz belirteci" olarak kardiyometabolik eksene de köprü kurabildiğini gösterir (152, 153). ALT/AST oranı, metabolik sendromun "sessiz/erken" evresinde

dahi visseral yağlanmayı işaretleyebilen bir gösterge olarak tanımlanmıştır; bel çevresi normal veya ALT normal alt gruplarda dahi ALT/AST ile visseral yağ belirteçleri arasındaki bağın sürmesi, oranın erken uyarı niteliğini destekler (169). Geniş ölçekli toplum verilerinde, cinsiyet ve eşlik eden durumlardan bağımsız biçimde ALT/AST oranının insülin direncini taramada pratik ve klinikte uygulanabilir bir seçenek olduğu; bazı bağlamlarda geleneksel göstergelerle karşılaştırıldığında daha kullanışlı ve ayrıştırıcı bir belirteç niteliği taşıdığı gösterilmiştir (151).

OSAS, kesintili gece hipoksisi ve yeniden oksijenlenmeye bağlı oksidatif stres aracılığıyla hepatik lipid birikimini ve inflamasyonu tetikleyerek MASLD spektrumunu ağırlaştırabilir; bu etki metabolik sendrom bileşenleri ve insülin direnci varlığında belirginleşir (67). Metabolik komorbiditeleri olan hastalarda OSAS şiddeti arttıkça karaciğer sertliğinin (elastografi ile) kademeli yükseldiğinin gösterilmesi; AHI, ODI ve T90 gibi PSG göstergeleriyle anlamlı ve bağımsız ilişkilerin saptanması, uykuda hipokseminin karaciğer fibroz riskini arttıran başlıca yolaklardan biri olabileceğine işaret eder (170). Bu veriler, obezite ve insülin direncinin sık eşlik ettiği OSAS fenotipinde hepatik hasarın yalnızca eşlik eden obeziteyle açıklanamayacağını; OSAS'a özgü hipoksik yükün karaciğer dokusunda bağımsız bir katkı sunduğunu düşündürür (67, 170).

Yapılan çalışmalar OSAS'ta ALT ve AST düzeylerinin yükseldiğini ve bu düzeylerin bazı PSG göstergeleriyle yönlü ilişkiler taşıdığını ortaya koysa da, ALT/AST oranını OSAS şiddetiyle doğrudan ilişkilendiren, oranı primer değişken olarak analiz eden çalışmalar çok sınırlıdır ve bu açıdan literatürde boşluk bulunmaktadır (159). Mevcut kanıtlar iki yönüyle birleşmektedir. Birincisi, ALT/AST oranı metabolik bozulmanın güçlü bir göstergesidir. İkincisi, OSAS, hipoksemi aracılığıyla MASLD/fibrozis riskini bağımsız olarak artırmaktadır. Bu iki eksen birlikte yorumlandığında, OSAS'lı bireylerde ALT/AST oranının hastalığın hepatik etkilerini tamamlayıcı bir tarama göstergesi olarak değer taşıması olasıdır; ancak oran-temelli, PSG parametreleriyle çok değişkenli düzeyde test eden çalışmalar sınırlıdır. ALT/AST oranı ile OSAS arasındaki ilişkiyi açıklık getirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.4.4. Birinci Basamakta AST/ALT (De Ritis) ve ALT/AST Oranlarının OSAS'ta Biyobelirteç Olarak Kullanım Potansiyeli

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), altın standart polisomnografi (PSG) ile doğrulanabilse de PSG'nin maliyet, erişim ve zaman kısıtları birinci basamakta pratik, düşük maliyetli ve kolay erişilebilir belirteçlere olan ihtiyacı hala mevcuttur (49). Birinci basamakta kullanılabilirlik açısından, semptom temelli tarama ölçekleri (ör. Berlin) makul ayırt edicilikle desteklenmiştir ve 40 yaş üzeri popülasyonda duyarlılık/özgüllük ile AUC değerleri birinci basamak koşullarında tatmin edici bulunmuştur (44)

Transaminazlar (ALT, AST), günlük pratikte kolay erişilen, maliyet-etkin biyokimyasal testlerdir; bu enzimlerden türeyen AST/ALT (De Ritis) ve ALT/AST oranları, çok sayıda klinik bağlamda hastalık aktivitesi ve prognozla ilişkilendirilmiş, kolay ulaşılabilen ve yararlı göstergelerdir (140). Özellikle ALT/AST oranı, insülin direnci ve metabolik sendrom fenotipinin çeşitli bileşenleriyle tutarlı ilişki göstermiş; obez olmayan erişkinlerde insülin direncini yansıtmak için güçlü bir aday olarak bildirilmiştir (151, 167). Benzer biçimde, ALT/AST oranının MASLD riski/şiddetiyle ilişkili olduğuna dair veriler, metabolik risk kümelenmesiyle olan bağını güçlendirmektedir (9).

OSAS fizyopatolojisinde intermitan hipoksi, oksidatif stres ve inflamasyonun hepatik fonksiyonları etkileyebildiği; bunun insan çalışmalarında serum transaminaz değişimleri olarak gözlenebildiği bildirilmiştir (171). Deneysel düzeyde de düşük frekanslı, hafif gradyanlı intermitan hipoksinin dahi yağlı diyet zemininde karaciğerde fibrogenezi tetikleyebildiği gösterilmiştir; bu bulgu, hipoksi-metabolik stres ekseninin karaciğer biyobelirteçlerini etkileyebileceğine işaret eder (70). Öte yandan, ALT ve diğer hepatik enzimlerin insülin sekresyonu/β-hücre fonksiyonu ve insülin direnciyle farklı yönlerde ilişkiler gösterebildiği; dolayısıyla tek bir enzim ya da oranın tüm metabolik tabloyu açıklamakta sınırlı kalabileceği de vurgulanmıştır (172).

Birinci basamak perspektifinden bakıldığında, ALT/AST ve AST/ALT oranları ucuz ve yaygın kan testlerinden kolaylıkla elde edilebildiğinden, yüksek riskli bireylerin erken tanımlanmasında tarama ölçekleri ve temel fizyolojik ölçümlerle (örn. Berlin anketi, gündüz uykululuk, obezite göstergeleri) birlikte tamamlayıcı bir

“biyokimyasal ipucu” olarak değerlendirilebilir (44, 121). Ancak bu oranlar tek başına tanı koydurucu değildir; klinik, eşlik eden karaciğer/metabolik hastalıklar, alkol kullanımı ve ilaçlar gibi karıştırıcılar mutlaka göz önüne alınmalı; gerektiğinde ileri tetkik ve PSG ile doğrulama yapılmalıdır (140).

Gelecek açıdan, dijital sağlık ve yapay zekâ tabanlı karar desteklerinin birinci basamak iş akışına entegrasyonuyla bu oranların bütünleşik risk skorları içinde yer alması mümkündür (42). Nihayetinde, OSAS’a özgü kesim değerlerinin saptanması için çalışmalarla ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu araştırma, retrospektif ve kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Etik Onay ve Kurumsal İzinler

Çalışmaya başlamadan önce Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Polisomnografi verilerine erişim ve çalışma için Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. Ömer Araz'dan yazılı izin alınmıştır.

3.3. Katılımcılar

2018-2024 yılları arasında uyku laboratuvarına başvuran 2577 olgu tarandı. Bunlardan PSG ile ilk tanı konanlar 1758 kişi idi. Dışlanma kriterlerine göre 784 olgu elendi. Dahil edilme kriterlerine göre 974 olgu çalışmaya alındı. Bu olgulardan 711'i PSG ile OSAS tanısı alanlar, 263 olgu ise PSG si normal olan kontrol grubu oluşturdu.

3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri:

- 18-80 yaş arası bireyler,
- Polisomnografi ile OSAS tanısı almış olanlar,
- PSG tetkikinden en geç üç ay öncesine ait biyokimyasal kan tahlilleri (AST, ALT, GGT, Trigliserit, Total Kolesterol, HDL, LDL) bulunanlar.

3.3.2. Dışlanma Kriterleri:

- Santral uyku apne sendromu, narkolepsi, üst hava yolu direnç sendromu gibi diğer uyku bozuklukları,
- KOAH, interstisyel akciğer hastalığı gibi hipoksemiye neden olan durumlar,
- Eksik veri içeren olgular,
- PSG'yi tamamlayamayan veya uyku verimliliği %70'in altında olan bireyler.

Dışlanma kriterlerine göre 68 olgu uygunsuz kayıt, 53 olgu diğer OSAS dışı uyku bozuklukları, 163 olgu kronik hipoksemik durumlar, 335 olgu eksik veri, 165 olgu uyku verimliliğinin <%70 olması nedeniyle toplamda 784 olgu elendi.

3.4. Veri Toplama Yöntemi

Veriler, hastane bilgi yönetim sisteminden (ENLIL) PSG tarihinden 3 ay öncesine kadar yapılan tahliller ile PSG laboratuvarindan PSG rapor dataları alındı. Veriler retrospektif tarandı.

3.4.1. PSG Raporlarından Kaydedilen Veriler

- Sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKI))
- Apne-Hipopne İndeksi (AHI) ve Ortalama desatürasyon indeksi (ODI),
- Oksijen satürasyonunun %90'ın altında olduğu toplam uyku süresi (T90),
- Minimum oksijen satürasyonu (Min SpO_2),
- Uykuda ve uyanıklık halindeki ortalama oksijen satürasyonu,
- Ortalama kalp atım hızı ve uyku etkinliği

3.4.2. Biyokimyasal Veriler

- AST, ALT, ALT/AST ve AST/ALT oranları,
- GGT, Trigliserit, Total Kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25,0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maximum, sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız T Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken One Way ANOVA ve Tukey post-hoc testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman korelasyon testlerinden faydalanıldı. Belirteçlerin duyarlılık özgüllük ve ‘cut-off’ değerini hesaplamak ‘ROC’ eğrisi kullanıldı. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya 711 OSAS hastası, 263 sağlıklı kontrol dahil edildi. OSAS olgularının yaş ortalaması 47,92±11,02, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 41,82±11,72 idi. Hastaların yaş ortalaması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001) (Tablo 1). OSAS grubunun 503 (%70,8)'ü erkek, 207 (%29,2)'si kadın, kontrol grubunun 135 (%51,3)'i erkek, 128 (%48,7)'i kadın idi. Gruplar birbirleri ile cinsiyet dağılımı bakımından karşılaştırıldığında OSAS grubunda erkek cinsiyet baskındı (p<0,001) (Tablo 1). Gruplardaki olguların boy, kilo ve VKI düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların boy, kilo ve VKI medyan düzeyleri kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,002, p<0,001, p<0,001 sırasıyla).

Tablo 1: Grupların sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1 (n=711)	Grup 2 (n=263)	P değeri
Yaş (yıl)	47,92±11,02	41,82±11,72	p <0,001*
Cinsiyet Erkek n (%) Kadın n (%)	 503 (%70,8) 207 (%29,2)	 135 (%51,3) 128 (%48,7)	p <0,001**
Boy (cm)	170 (145-195)	165 (143-187)	0,002***
Kilo (kg)	88 (55-130)	76 (42-127)	<0,001***
VKI (kg/m^2)	30,5 (19,4 49,9)	28,2 (16,4-42,2)	<0,001***

Değerler ortalama± standart sapma, medyan (minimum-maksimum) ve sayı (%) olarak verilmiştir. VKI: Vücut kitle indeksi. *p: bağımsız örneklerde t test, **p: X2 test, ***p: Mann Whitney U testi

4.2. Grupların Uyku ile İlişkili Verilerinin Karşılaştırılması

Gruplardaki olguların uyku ile ilişki verileri Tablo 2'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki olguların uyku etkinliği benzer bulunmuştur. OSAS hastalarının uykuda ortalama satürasyon, uyanık ortalama satürasyon ve minimum oksijen satürasyon medyan düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü. Ancak hastaların ortalama kalp hızı, T90 ve ODI medyan düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

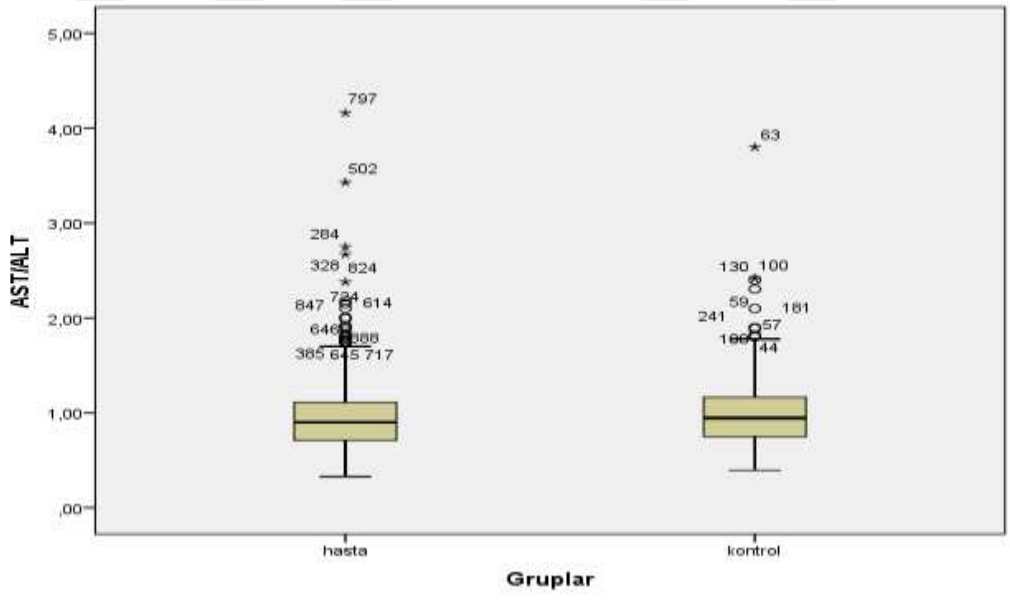
Tablo 2: Grupların uyku ile ilişkili verilerinin karşılaştırılması

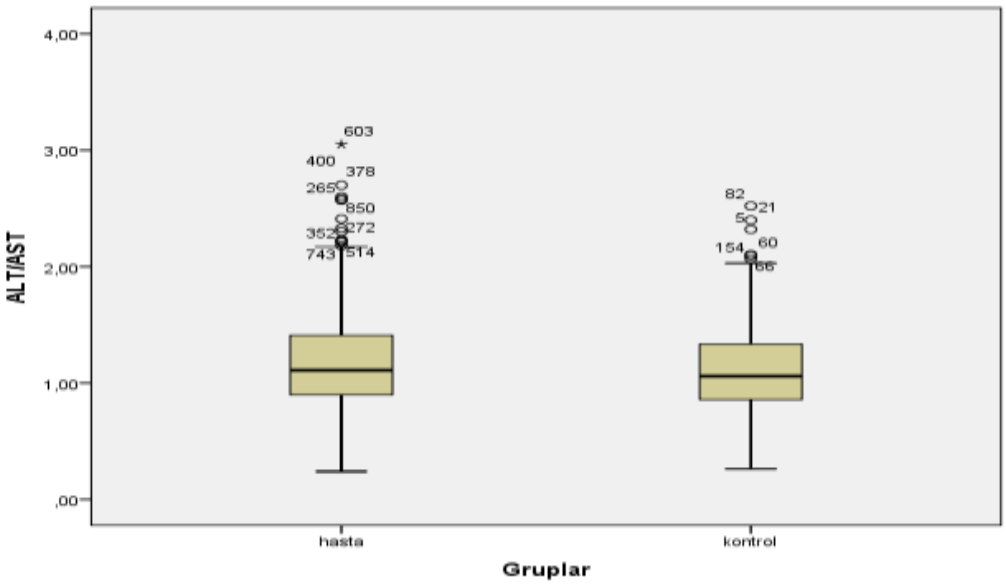
Değişkenler	Grup 1 (n=711)	Grup 2 (n=263)	P değeri
Uyku etkinliği	88 (70-100)	87 (70-99)	0,630*
Uykuda ort. SpO_2	89 (68-96)	93 (86-97)	<0,001*
Uyanık ort. SpO_2	91 (74-97)	93 (78-98)	<0,001*
Minimum SpO_2	77 (18-91)	85 (48-93)	<0,001*
Ortalama kalp hızı	73 (42-115)	69 (38-97)	0,001*
T90	50,5 (0-99,9)	5,7 (0-99,4)	<0,001*
ODI	35,55 (0,6-139,2)	6,3 (0,2-67,2)	<0,001*

Değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *p: Mann Whitney U testi.

4.3. Grupların Biyokimyasal Belirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gruplardaki olguların biyokimyasal belirteç düzeyleri Tablo 3'de verilmiştir. Hastaların GGT, AST ve ALT enzim düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ALT/AST düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, AST/ALT düzeyleri ise anlamlı derecede düşük idi (Şekil 1). Ayrıca hastaların trigliserit, total kolesterol ve LDL Kolesterol düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL Kolesterol düzeyleri ise anlamlı derecede düşük olarak bulundu.





Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun AST/ALT ve ALT/AST oranlarının box plot grafiği ile gösterimi

Tablo 3: Grupların biyokimyasal belirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1 (n=711)	Grup 2 (n=263)	P değeri
GGT (U/L)	30 (9-131)	19,5 (8-94)	<0,001*
AST (U/L)	21 (5-94)	19 (9-77)	0,001*
ALT (U/L)	23 (6-131)	20 (5-145)	<0,001*
Trigliserit (mg/dl)	170 (28-1434)	131 (11-781)	<0,001*
Total Kolesterol (mg/dl)	196 (73-374)	181 (106-417)	<0,001*
HDL Kolesterol (mg/dl)	42 (20-284)	44 (22-499)	<0,001*
LDL Kolesterol (mg/dl)	128 (31-259)	112 (35-329)	<0,001*
AST/ALT	0,9 (0,33-4,16)	0,94 (0,4-3,8)	0,034*
ALT/AST	1,11 (0,24-3,05)	1,06 (0,26-2,52)	0,033*

Değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *p: Mann Whitney U testi.

4.4. Sosyodemografik Verilerinin OSAS Şiddetine Göre Karşılaştırılması

Gruplardaki olguların AHI düzeyleri değerlendirildiğinde, hastaların AHI medyan düzeyi 23.4 (3.1-142.1) iken kontrol grubunun 2.2 (0.2-4.9) idi. Hastaların AHI medyan düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Hastalar AHI düzeylerine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Buna göre 226 (%31,8) kişide hafif,188 (%26,4) kişide orta ve 297 (%41,8) kişide ağır düzeyde OSAS tespit edildi.

OSAS şiddetine göre ayrılan olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 4'de verilmiştir. Gruplar yaş bakımından karşılaştırıldığında sadece hafif ve orta şiddette OSAS olgularının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlendi. Olgular arasında cinsiyet dağılımı bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Grupların boy medyan değerleri benzerken, ağır şiddette OSAS olan bireylerin kilo medyan değerleri, orta ve hafif şiddette OSAS olan bireylerden anlamlı derecede yüksekti. VKI düzeyleri bakımından kıyaslandığında ise sadece hafif ve ağır şiddette OSAS olan olgular arasında anlamlı farklılık bulundu.

Tablo 4: Sosyodemografik verilerinin OSAS şiddetine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Hafif OSAS (n=226)	Orta OSAS (n=188)	Ağır OSAS (n=297)	P değeri
Yaş (yıl)	47 (19-72)	50 (21-70)	47,5 (20-74)	0,003[a] 0,112[b] 0,154[c]
Cinsiyet Erkek n(%) Kadın n(%)	 141 (%62,4) 85 (%37,6)	 126 (%67) 62 (%33)	 236 (%79,7) 60 (%20,3)	 <0,001
Boy (cm)	168,5 (150-195)	169,5 (150-192)	171 (145-193)	0,091
Kilo (kg)	87 (55-122)	85 (59-126)	91 (64-130)	0,510[a] 0,008[b] 0,001[c]
VKI (kg/m^2)	30,45 (19,4-57,1)	30,45 (21-50,8)	31,5 (20,5-49,9)	0,603[a] 0,007[b] 0,069[c]

Değerler medyan (minimum-maksimum) ve sayı (%) olarak verilmiştir a: Hafif OSAS ile orta OSAS arasında, b: hafif OSAS ile ağır OSAS arasında, c: orta OSAS ile ağır OSAS arasında.

4.5. Uyku ile İlişkili Parametrelerin OSAS Şiddetine Göre Karşılaştırılması

OSAS şiddetine göre ayrılan olguların uyku ile ilişki verileri Tablo 5'de verilmiştir. Grupların uyku etkinliği benzer olarak bulundu. Grupların uykuda ortalama satürasyon, uyanık ortalama satürasyon ve minimum oksijen satürasyon, düzeyleri ikili olarak karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında anlamlı farklılık vardı. Hastalık şiddeti arttıkça satürasyon düzeyleri düşmekteydi ve ağır OSAS grubunun satürasyon düzeyleri en düşük idi. Ayrıca gruplar T90 ve ODI düzeyleri bakımından ikili olarak karşılaştırıldığında, tüm gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu.

Hastalık şiddeti arttıkça olguların T90 ve ODI düzeyleri de anlamlı derecede artmaktaydı ve ağır OSAS grubunun T90 ve ODI düzeyleri en yüksekti. Ağır OSAS grubunun ortalama kalp hızı ise hafif ve orta düzey OSAS olgularından anlamlı derecede yüksek bulundu.

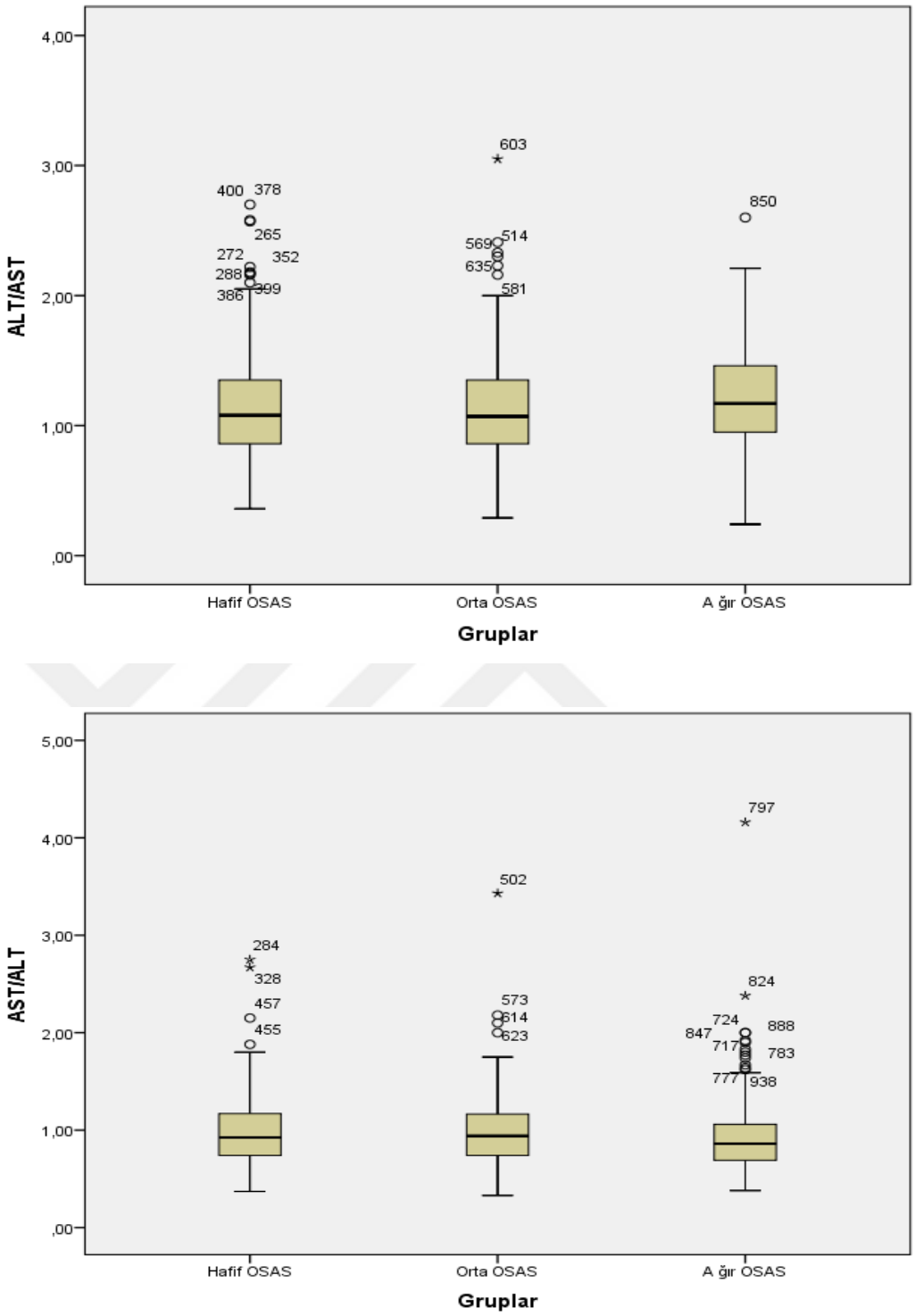
Tablo 5: Uyku ile ilişkili parametrelerin OSAS şiddetine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Hafif OSAS (n=226)	Orta OSAS (n=188)	Ağır OSAS (n=297)	P değeri
Uyku etkinliği	89 (70-99)	88 (70-99)	87 (70-100)	0,317
Uykuda ort. SpO_2	91 (73-96)	90 (79-93)	87 (68-93)	0,003[a] <0,001[b,c]
Uyanık ort. satürasyon	92 (74-97)	91 (74-96)	91 (77-96)	0,004[a,c] <0,001[b]
Min. O2 satürasyonu	81 (27-91)	77 (31-91)	71 (18-88)	<0,001[a,b,c]
Ortalama kalp hızı	69.5 (49-97)	72 (42-115)	75 (50-105)	0,093[a] <0,001[b] 0,020[c]
T90	31,85 (0-99,9)	47,4 (0-99,4)	56,35 (0,6-99,7)	0,025[a] <0,001[b] 0,003[c]
ODI	18 (0,6-112,1)	29,75 (8,4-119,4)	61,6 (12,9-139,2)	<0,001[a,b,c]

Değerler medyan (minimum-maksimum) ve sayı (%) olarak verilmiştir a: Hafif OSAS ile orta OSAS arasında, b: hafif OSAS ile ağır OSAS arasında, c: orta OSAS ile ağır OSAS arasında

4.6. Biyokimyasal Belirteçlerin OSAS Şiddetine Göre Karşılaştırılması

OSAS şiddetine göre ayrılan olguların biyokimyasal belirteç düzeyleri Tablo 6' da verilmiştir. Grupların GGT, AST, HDL Kolesterol ve LDL Kolesterol düzeyleri benzerdi. Ağır OSAS grubunun ALT düzeyleri hafif ve orta düzeydeki OSAS grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken, trigliserit düzeyleri ise hafif OSAS grubundan anlamlı derecede yüksekti. Hafif OSAS grubunun total kolesterol düzeyleri ise orta ve ağır düzeydeki OSAS grubundan anlamlı derecede düşük olarak belirlendi. Ağır OSAS grubunun ALT/AST düzeyleri hafif düzeydeki OSAS grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken, AST/ALT düzeyleri ise anlamlı derecede düşük idi (Şekil 2).



Şekil 2: OSAS şiddetine göre ayrılan grupların AST/ALT ve ALT/AST oranlarının box plot grafiği ile gösterimi

Tablo 6: Biyokimyasal belirteçlerin OSAS şiddetine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Hafif OSAS (n=226)	Orta OSAS (n=188)	Ağır OSAS (n=297)	P değeri
GGT (U/L)	29 (15-131)	28 (11-95)	32 (9-114)	0,767
AST (U/L)	20 (9-67)	20 (9-74)	21 (5-94)	0,085
ALT (U/L)	22 (6-113)	21 (8-105)	25 (7-131)	0,766[a] 0,018[b] 0,013[c]
Trigliserit (mg/dl)	155,5 (42-693)	170 (38-586)	189 (28-1434)	0,046[a] <0,001[b] 0,165[c]
Total Kolesterol (mg/dl)	189,23±38,43	200,98±40,66	198,83±41,59	0,009[a] 0,02[b] 0,835[c]
HDL Kolesterol (mg/dl)	43 (23-284)	44 (24-187)	41 (20-194)	0,065
LDL Kolesterol (mg/dl)	122,68±33,3	130,01±33,66	129,38±32,97	0,066[a] 0,059[b] 0,978[c]
AST/ALT	0,93 (0,37-2,75)	0,94 (0,33-3,43)	0,86 (0,38-4,16)	0,675[a] 0,012[b] 0,068[c]
ALT/AST	1,08 (0,36-2,70)	1,07 (0,29-3,05)	1,17 (0,24-2,60)	0,670[a] 0,012[b] 0,069[c]

Değerler ortalama± standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. a: Hafif OSAS ile orta OSAS arasında, b: hafif OSAS ile ağır OSAS arasında, c: orta OSAS ile ağır OSAS arasında.

4.7. Korelasyon Analizleri ve Tanısal Performans

Olguların AST/ALT ve ALT/AST oranları ile AHI, ODI ve T90 düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 7'de verildi. AST/ALT oranı ile AHI, ODI ve T90 düzeyleri arasında negatif yönde, anlamlı ve zayıf bir ilişki bulundu. ALT/AST oranı ile AHI, ODI ve T90 düzeyleri arasında ise pozitif yönde, anlamlı ve zayıf bir ilişki bulundu. AHI ile ODI düzeyleri arasında pozitif yönde, anlamlı ve güçlü bir ilişki belirlendi. T90 düzeyleri ile AHI ve ODI arasında ise pozitif yönde, anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki bulundu (Tablo 8)

Tablo 7: AST/ALT ve ALT/AST oranları ile AHI, ODI ve T90 düzeyleri arasındaki ilişki

	AST/ALT	ALT/AST	AHI	ODI	T90
AST/ALT	-	r=-1,0 p<0,001	r=-0,122 p<0,001	r=-0,104 p=0,001	r=-0,143 p<0,001
ALT/AST	r=-1,0 p<0,001	-	r= 0,122 p<0,001	r=0,104 p=0,001	r=0,143 p<0,001
AHI	r=-0,122 p<0,001	r= 0,122 p<0,001	-	r=0,892 p<0,001	r=0,359 p<0,001
ODI	r=-0,104 p=0,001	r=0,104 p=0,001	r=0,892 p<0,001	-	r=0,435 p<0,001
T90	r=-0,143 p<0,001	r=0,143 p<0,001	r=0,359 p<0,001	r=0,435 p<0,001	-

r: spearman korelasyon katsayısı

Tablo 8: Spearman korelasyonları (özet açıklaması)

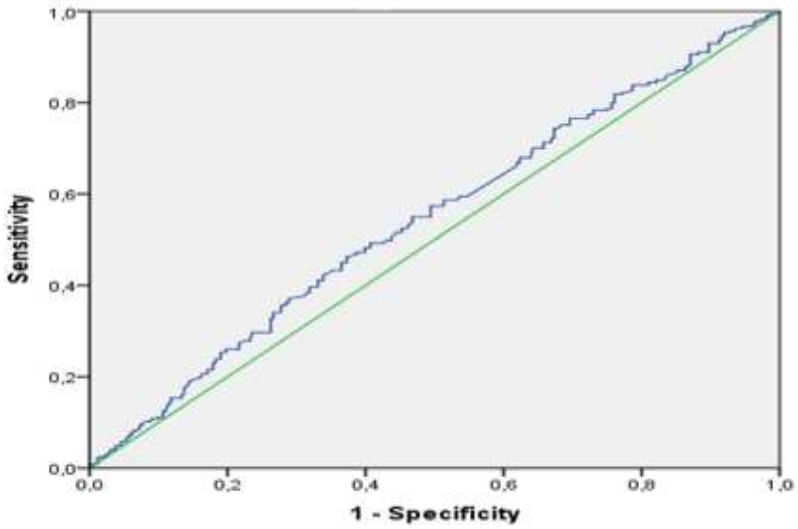
Çift	r	p	Yorum gücü
AST/ALT ↔ AHI	-0,122	<0,001	Zayıf, negatif
AST/ALT ↔ ODI	-0,104	0,001	Zayıf, negatif
AST/ALT ↔ T90	-0,143	<0,001	Zayıf, negatif
ALT/AST ↔ AHI	0,122	<0,001	Zayıf, pozitif
ALT/AST ↔ ODI	0,104	0,001	Zayıf, pozitif
ALT/AST ↔ T90	0,143	<0,001	Zayıf, pozitif
AHI ↔ ODI	0,892	<0,001	Güçlü, pozitif
T90 ↔ AHI	0,359	<0,001	Orta, pozitif
T90 ↔ ODI	0,435	<0,001	Orta, pozitif
ALT/AST ↔ AST/ALT	-1,000	<0,001	Mükemmel negatif (tanım gereği ters orantı)

Not: r katsayısı için yaklaşık eşikler kullanılmıştır (|r|≈0,10-0,29 zayıf, 0,30-0,49 orta, ≥0,50 güçlü).

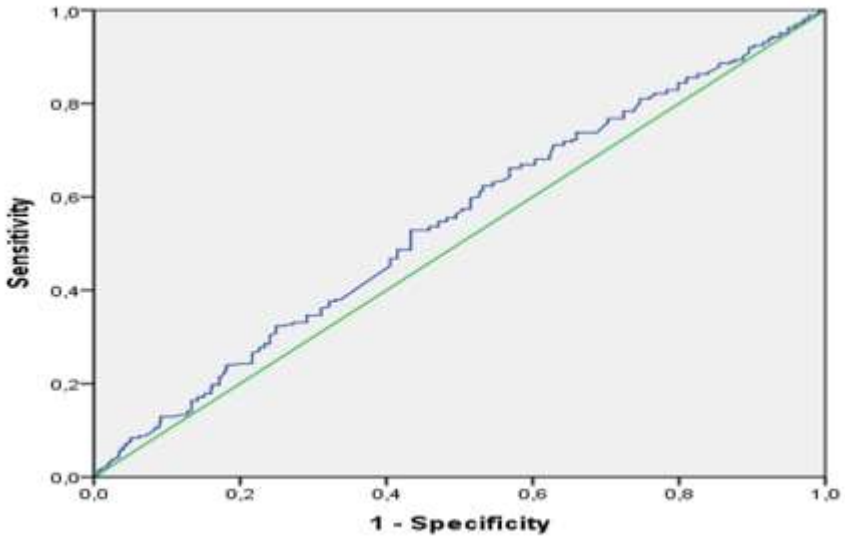
OSAS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmede ALT/AST düzeyi için cut-off değeri 1,07 alındığında duyarlılığı %55 özgüllüğü %53 bulundu (AUC=0,544, p=0,033) (Şekil 3). OSAS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmede AST/ALT düzeyi için cut-off değeri 0,83 alındığında duyarlılığı %66 özgüllüğü %43 bulundu (AUC=0,544, p=0,034) (Şekil 4)

Tablo 9: ROC-OSAS'ı sağlıklılardan ayırmada tanısal performans

Belirteç	Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük	AUC	p
ALT/AST	1,07	%55	%53	0,544	0,033
AST/ALT	0,83	%66	%43	0,544	0,034



Şekil 3: Hastalarda ALT/AST oranının tanısal duyarlılığının ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi ile belirlenmesi.



Şekil 4: Hastalarda AST/ALT oranının tanısal duyarlılığının ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi ile belirlenmesi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PSG ile doğrulanmış OSAS olgularında, sağlıklı kontrole kıyasla ALT/AST oranı daha yüksek, AST/ALT (De Ritis) oranı daha düşük saptandı (Tablo 3; Şekil 1). Ağır OSAS alt grubunda ALT ve trigliserit artışı daha belirgindi ve lipid profilinde aterojenik patern izlendi (trigliserit, total kolesterol ve LDL-kolesterol ↑; HDL-kolesterol ↓) (Tablo 6; Şekil 2). Oranlar, hipoksik yük göstergeleriyle zayıf ilişkiler gösterdi; ALT/AST, AHI–ODI–T90 ile zayıf pozitif; AST/ALT ise bu parametrelerle zayıf negatif korelasyon sergiledi (Tablo 7). ROC analizinde her iki oran da OSAS-sağlıklı ayrımında sınırlı bir performans sergiledi (AUC ≈ 0,544) (Şekil 3-4).

PSG laboratuvarlarına erişimdeki kısıtlılık, birinci basamakta kolay erişilebilir ve yaygın uygulanabilir biyobelirteçlere duyulan gereksinimi artırmaktadır. Bu çalışmanın bulguları, ALT/AST oranının yüksek, AST/ALT (De Ritis) oranının düşük olması; ağır OSAS'ta ALT ve trigliserit artışının belirginleşmesi ve aterojenik lipid paterninin (TG, total kolesterol, LDL ↑; HDL ↓) eşlik etmesi nedeniyle, söz konusu oranların OSAS şüphesinin değerlendirilmesinde birinci basamak için yardımcı göstergeler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Tablo 3, 6–7; Şekil 1–3). Ancak oranların AHI, ODI, T90 ile ilişkilerinin zayıf olması ve ROC analizinde AUC ≈ 0,544 ile ayırt ediciliklerinin sınırlı bulunması nedeniyle, bu göstergeler tek başına tanı ve tarama amacıyla kullanılmamalı; anamnez, fizik muayene ve lipid profili ile birlikte düşünülerek ileri merkeze sevk kararını destekleyen tamamlayıcı biyobelirteçler olarak konumlandırılmalıdır.

5.1. Sosyodemografik ve Antropometrik Verilerin OSAS ve Şiddeti ile İlişkisi

Çalışmamızda PSG ile doğrulanmış 711 OSAS olgusu ve 263 kontrol değerlendirildi. OSAS grubunda sosyodemografik göstergeler kontrole kıyasla daha yüksekti ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1). OSAS alt gruplarındaki karşılaştırmalarda yaş, hafif ve orta düzey arasında anlamlı farklılık gösterse de şiddet arttıkça yaş ortalamasında doğrusal bir artış izlenmedi. Ağır

OSAS'ta yaşla olan ilişki zayıfladı. Cinsiyet dağılımında tüm alt gruplarda erkek oranı daha yüksekti ve şiddet arttıkça kademeli bir artış eğilimi gösterdi. VKI açısından anlamlı farklılaşma özellikle hafif ve ağır gruplar arasında belirgindi. Bizim verilerimizde ağır OSAS fenotipinin erkek ağırlıklı ve daha obez bir profille seyrettiğini; yaşın ise şiddet ayrımında sınırlı katkı sunduğu görüldü (Tablo 4).

Literatürde Akbay ve arkadaşlarının Türkiye kökenli kohortunda, OSAS popülasyonunda erkek cinsiyetin baskın olduğu ve obezitenin belirgin olduğu bildirilmiştir (2). Diğer bir çalışmada Esmaeilie ve arkadaşlarının dört topluluk temelli 12.860 yetişkini içeren birey düzeyli meta-analizinde, OSAS'lıların önemli bir bölümünün obez olmadığı (yaklaşık %44 aşırı kilolu, %24 sağlıklı kilolu) gösterilmiş; obezitenin değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu vurgulanırken tarama ve tedavide normal ve aşırı kilolu bireylerin de göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (173). Bizim örneklemimizde VKI tüm OSAS alt gruplarında 30'un üzerindeydi ve tek bir toplum üzerinde yürütüldü; literatürle görülen farklar, örneklem büyüklüğü ve etnik farklılıklar gibi etmenlerle ilişkili olabilir (Tablo 4).

Qian ve arkadaşlarının yaptığı 11 çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede katılımcı sayısı 13.550 olup kilo artışının hem OSAS insidansı hem de şiddetinde tutarlı bir artışla ilişkili olduğunu; yaklaşık %10'luk ağırlık artışının (özellikle başlangıç kilosu yüksek erkeklerde) klinik açıdan uyarıcı kabul edilmesi gerektiğini ve erkek cinsiyetin OSAS insidansı ile ilişkili bulunduğunu göstermiştir. Aynı derlemede, kadınlarda menopoza geçişin AHI'de artışla ilişkili olduğu da rapor edilmiştir (29).

Yine Qian ve arkadaşlarının 8573 olgu ile yaptığı diğer bir çalışmada, 7 yaşından orta yaşa dek sekiz ardışık ölçümle izlediği büyük kohort analizinde, çocuklukta düşük VKI'nin ileride OSAS olasılığını azalttığı; çocuklukta yüksek VKI'ye sahip olma ya da sağlıklı kilodan hızla yükselen yörüngelerin orta yaşta en yüksek riskle ilişkili olduğu; erken obez olup sonradan kilo verenlerde ise orta yaşta OSAS riskinin artmadığı gösterilmiştir (174). Bizim bulgularımızın, OSAS grubunun ve alt gruplarının yüksek VKI ile seyretmesi açısından bu eğilimle uyumlu olduğu görülmektedir (Tablo 4).

Öte yandan Silva ve arkadaşlarının 60 yaş ve üzeri toplum örnekleminde yürütülen çalışmada VKI'nin orta şiddette OSAS'ta belirgin biçimde yüksekken ağır OSAS'ta bu farkın kaybolduğu; ağır OSAS'ın ise ileri yaşta daha çok HT ve polifarmasi ile ilişkili olduğu ve yaş ilerledikçe, obezitenin ağır OSAS riskini tek başına açıklamadığı bildirilmiştir (175). Bu durum bizim verilerimizde ağır grupta OSAS yaş ilişkisi zayıflaması ile örtüşmektedir (Tablo 4).

Literatür, kilo artışının OSAS riskini ve şiddetini yükselttiğini; yaşam boyu süren ya da erişkinlikte hızlanan kilo artışlarının riski pekiştirdiğini; erkek cinsiyetin başlıca risk belirteci olduğunu, buna karşılık ileri yaşta obezite-ağır OSAS bağının zayıfladığını, ileri yaşta daha çok polifarmasi ve HT'nin belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Bizim verilerimizde de erkek cinsiyet baskınlığı yaşın sadece hafif ile orta şiddette OSAS grubunda anlamlı olduğu şiddet arttıkça yaşın belirleyiciliğin kalmadığı ile örtüşmektedir (Tablo 4). Bununla birlikte çalışmamızda polifarmasi ve eşlik eden hastalıklar açısından ayrıntılı bir risk analizi yapılmamış olup bu nedenle bu eksenlerde daha kapsamlı, çok değişkenli çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Uyku İlişkili Parametreler OSAS ve Şiddeti ile İlişkisi

OSAS grubunda uykuda ortalama SpO_2, uyanık ortalama SpO_2 ve minimal oksijen satürasyonu medyanları, kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha düşüktü (Tablo 2). Hastalık şiddeti arttıkça satürasyon göstergelerinde lineer bir azalma izlendi ve en düşük değerler ağır OSAS alt grubunda saptandı (Tablo 5). Ortalama kalp hızı, T90 ve ODI medyanları kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksekti (Tablo 2) ve OSAS şiddeti ilerledikçe bu değerler kademeli olarak arttı (Tablo 5). Bu parametreler ağır OSAS grubunda tepe düzeyine ulaştı (Tablo 5). Özetle, hafiften ağıra doğru ilerleyen şiddet basamaklarında satürasyon metrikleri kademeli olarak azalırken T90 ve ODI belirgin biçimde artmaktadır; ortalama kalp hızındaki yükseliş de artan hipoksemik yükün otonom sinir sistemi üzerindeki etkisine işaret etmektedir (Tablo 2; Tablo 5). Bu durum, hipoksemi yükü ile artmış sempatik aktivitenin birlikte seyrettiğini düşündürmektedir.

Literatürde, Azarbarzin ve arkadaşlarının (2019) iki kohort çalışmasından (Yaşlı Erkeklerde Uyku Bozukluklarının Sonuçları, 2743 olgu- Uyku Kalp Sağlığı Çalışması, 5111 olgu) oluşturduğu verilerde AHI'nin sadece apne ve hipopnenin

sıklığını ölçtüğü için mortaliteyi tek başına güçlü biçimde öngörmediğini O2 desatürasyon eğrisinin altında kalan alanların toplanıp toplam uyku süresine bölünmesi ile hesaplanan hipoksik yük indeks tanımının mortaliteyi daha iyi değerlendirdiğini göstermişti. OSAS'ın temel patogenezinde rol oynayan intermitan hipoksiksinin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini yakalamada hipoksik yük indeksinin daha özgün ve öngörücü olduğunu da ayrıca vurgulamıştır. Buna karşın ODI ve özellikle T90 gibi geleneksel hipoksemi ölçütlerinin mortalite/olay riskini öngörmede çalışmalar arasında tutarlı sonuçlar vermediğine dair bulgular mevcuttur (176). Bizim serimizde ise olgular AHI'ye göre sınıflandırıldığında, şiddet arttıkça T90 ve ODI'nin yükseldiği, SpO_2'nin ise azaldığı gözlendi (Tablo 5). Klinik sonlanım ile ilgili verilere bakılmadığı için hipoksemiyi belirtmesi açısından bu parametreler uyumlu görünse de daha geniş verilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır

Zhou ve arkadaşları ortalama ve minimal SpO_2'nin OSAS şiddetiyle ters yönde ilişkili olduğunu bildirmiştir; bu bulgu, serimizde şiddet basamakları ilerledikçe ortalama SpO_2'nin kademeli düşmesi ve minimal SpO_2'nin ağır grupta en düşük düzeyde seyretmesiyle uyumludur (177).

Otonom yanıtın büyüklüğünü öngörmede, Azarbarzin ve ark. (2021) OSAS'a özgü nabız hızı yanıtını (ΔHR) tanımlamış; ΔHR'yi bir solunum olayı sırasında görülen en düşük nabız hızı ile olay sonrasında kaydedilen en yüksek nabız hızı arasındaki fark olarak tarif etmiştir. Söz konusu çalışmada yüksek ΔHR'nin, AHI'den bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini öngördüğü gösterilmiştir (178). Her ne kadar çalışmamızda ΔHR doğrudan ölçülmemiş olsada, ağır OSAS'ta ortalama kalp hızının yükselmesi bulgumuz artmış sempatik tonusla uyumludur ve yukarıdaki ΔHR temelli literatürle aynı doğrultudadır.

Özetle, AHI, olay sıklığını yansıtan bir metrik olarak klinik yansımaları ya da mortaliteyi öngörmediğini; hipoksik yük indeksi (desatürasyon eğrisi altındaki alanın TST'ye oranı) ve OSAS'a özgü nabız hızı yanıtı (ΔHR) gibi fizyopatolojik stresin şiddetini yakalayan ölçütler, kardiyovasküler sonuçları öngörmede daha işlevsel olduğu görünmektedir. Bizim çalışmamızda klinik sonuç, mortalite ilişkisi ek hastalıklar ile ilgili veriler olmadığı için AHI'ye göre sınıflandırılan OSAS'ta şiddet arttıkça ortalama SpO_2'nin azaldığı, T90 ve ODI'nin yükseldiği ve ortalama kalp

hızının lineer biçimde artarak ağır grupta en yüksek değerlere ulaştığı saptanmıştır (Tablo 2; Tablo 5). Bu bulgular artan hipoksemik yük ile sempatik aktivasyonun ilişkili seyrettiğini desteklemekle birlikte, daha güçlü klinik öngörü için prospektif ve kapsamlı çalışmalar gereklidir.

5.3. Biyokimyasal Belirteçlerin OSAS ve Şiddeti ile İlişkisi

Çalışmamızda OSAS grubunda, kontrol grubuna kıyasla GGT, AST ve ALT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti (Tablo 3). Lipid profilinde trigliserit, total kolesterol ve LDL-kolesterol OSAS'ta anlamlı olarak artmış, HDL-kolesterol ise belirgin şekilde azalmıştı (Tablo 3). Hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde GGT, AST, HDL ve LDL düzeyleri gruplar arasında benzer seyretti (Tablo 6). Buna karşın ALT, ağır OSAS grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti (Tablo 6). TG düzeyi, ağır grupta hafif gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Total kolesterol, hafif grupta diğer gruplara göre anlamlı biçimde daha düşüktü (Tablo 6).

Ayrıca çalışmamızda AST/ALT (De Ritis) ve ALT/AST oranlarının OSAS varlığı ve alt gruplarla ilişkisi ayrıca incelendi. ALT/AST düzeyi OSAS grubunda kontrole göre anlamlı derecede yüksek, AST/ALT düzeyi ise anlamlı derecede düşüktü (Tablo 3). Şiddet alt gruplarında oranlar açısından anlamlı fark yalnızca hafif ve ağır OSAS arasında saptandı. Ağır OSAS'ta ALT/AST daha yüksek, AST/ALT ise daha düşüktü (Tablo 6). T90 ve ODI, hastalık şiddeti arttıkça doğrusal bir artış gösterdi (Tablo 5).

Literatürde Li ve arkadaşları da OSAS ve alt gruplarında karaciğer enzim düzeylerine ve bu düzeylerin gece hipoksisi ve OSAS şiddeti ile ilişkisini değerlendirmiştir. OSAS grubunda en belirgin artış ALT ve GGT'de saptanmış, AHI bu enzimlerle pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçları ile de uyumludur. Ayrıca karaciğer enzimlerinin OSAS şiddeti ile olan korelasyon incelemesinde enzimler ile VKI, yaş, T90%, total kolestrol ve trigiserit ilişkisine bakılmış, enzimler; VKI, AHI, ODI, T90, TC, TG ile pozitif, yaş ve minimum SpO_2 ile negatif ilişkili bulunmuştur. Karaciğer enzimleri üzerinde hipoksinin süresi (T90) hipoksinin derecesinden daha büyük bir etkiye sahip olduğu bulundu. Bu nedenle T90 karaciğer hasarındaki önemi ortaya koymuş ve OSAS,

yüksek karaciğer değerleri için bağımsız risk faktörü olarak olabileceği belirtilmiştir (171). Bizim verilerimizde gözlenen "ALT predominansı" ile ODI-T90 artışı bu çerçeveyle uyumludur. Çalışmamızda AST/ALT oranı AHI, ODI ve T90 ile zayıf-negatif; ALT/AST oranı ise zayıf-pozitif korelasyon göstermiştir (Tablo 7).

Başoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise örneklemden obezite ve diyabeti dışlayarak OSAS-lipit arasındaki ilişkiye ve bunun yaş ve cinsiyete göre değişip değişmediği değerlendirilmiş. Obezite ve diyabeti olmayan OSAS'lılarda total kolestrol LDL TG ve HDL-dışı kolestrol yüksek bulunurken HDL de anlamlı bir fark görülmemiş. Lipid bozulması kadınlarda daha belirgin, erkeklerde daha zayıf ilişkilidir; hiperkolesterolemi yaşla, cinsiyetten bağımsız artmıştır. Obezite ve diyabet olmaksızın dahi OSAS'ın aterojenik lipid profilini, özellikle LDL ve HDL-dışı kolesterolü olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir (179). Bizim örneklemimizde obezite/diyabet dışlanmamış olsa da aterojenik patern korunmuş; HDL'deki belirgin düşüklük olası karıştırıcıların etkisini düşündürmektedir. Bu nedenle OSAS'ta kardiyometabolik riskin bütüncül olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Trzepizur ve arkadaşlarının 1285 denekle yaptığı çok bölgeli kesitsel bir çalışmada OSAS şiddeti (AHI) ve hipoksemi şiddeti (ortalama SPO_2, ODI, T90) ile karaciğer hasarının kan belirteçleri (karaciğer yağlanması; hepatik steatoz indeksi, karaciğer hasarı; ALT, karaciğer fibrozu; FMN) arasındaki ilişkiye bakılmış OSAS şiddeti ve hipoksemisi arttıkça karaciğer yağlanması (steatoz ve hasarı (sitoliz) için güçlü ve bağımsız bir faktör olduğunu ancak karaciğer fibrozu ile ilişkili olmadığını bildirmiştir Sonuç olarak çalışma hipoksemik yük arttıkça hepatik etkilenimin belirginleştiğini desteklemektedir (170). Bu çalışmada karaciğer yağlanmasının biyopsi ile doğrulanmamış olması bir kısıttır. Benotti ve arkadaşları ise şiddetli obez bariatrik cerrahi adaylarında kama biyopsisiyle MASLD'yi doğrulayarak OSAS şiddeti ve gece hipoksisinin, karaciğer histolojisindeki MASLD şiddetiyle ilişkili olduğunu; bu ilişkinin özellikle metabolik sendromu olmayan hastalarda belirginleştiğini göstermiştir (180).

Mesarwi ve arkadaşlarının 27 çalışma ile yaptığı kapsamlı derlemede de OSAS ve karaciğer yağlanmasında belirleyici etkenin gece hipoksemisi olduğunu; intermitan

hipoksi; oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon ve sempatik aktivasyon yoluyla hepatik steatoz/fibrozise katkı sağladığını tespit etmiştir (5).

Bir başka derlemede Tang ve arkadaşları OSAS varlığı ve şiddetinin obezite ve metabolik sendromdan bağımsız olarak daha ağır karaciğer yağlanması fenotipleriyle ilişkili olduğunu ve temelde hipoksik yük artışının rol oynadığını vurgulamıştır (6).

Farklı örneklemlerle ve farklı parametrelerle birçok çalışma OSAS ve hipoksik yükün karaciğer enzimlerini arttırdığını bunu ALT özelinde daha baskın olduğunu özellikle hipoksik yükün (parametreleri; ODI-T90-minimum SPO_2-ortalama SPO_2) karaciğer yağlanması, lipid metabolizması klinik sonlanım olarak kardiyometabolik risklerde öngörücülüğü ile ilişkili olduğunu ortalama kalp hızının şiddetle ilişkili artmasının sempatik sistem aktivasyonunun göstergesi olduğunu belirtmiş, bizim çalışmamız da ise hipoksik yükü göstergelerinin (ODI, T90) ve satürasyon parametrelerinin (min. SPO_2, ort. SPO_2) şiddetle kötüleşmesi, ayrıca ağır grupta ortalama kalp hızının yükselmesi, intermitan hipoksinin ve artmış sempatik yükün karaciğer enzim paternleri ve aterojenik lipit profilindeki değişimlere neden olması ile örtüşmektedir (Tablo 5). Çalışmamızın ana amacı AST/ALT ile ALT/AST oranlarının OSAS varlığı ve şiddeti ile ilişkisini ortaya koymak olup bu oranların AHI, ODI, T90 düzeyleri ile korelasyonuna baktık. AST/ALT oranı ile AHI, ODI ve T90 düzeyleri arasında negatif yönde, anlamlı ve zayıf bir ilişki bulunurken, ALT/AST oranı ile AHI, ODI ve T90 düzeyleri arasında ise pozitif yönde, anlamlı ve zayıf bir ilişki bulundu (Tablo 7). AHI ile ODI düzeyleri arasında pozitif yönde, anlamlı ve güçlü bir ilişki belirgindi. T90 düzeyleri ile AHI ve ODI arasında ise pozitif yönde, anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki vardı (Tablo 7). OSAS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmek için yaptığımız ROC analizinde ise ALT/AST düzeyi için cut-off değeri 1.07 alındığında duyarlılığı %55 özgüllüğü %53 bulundu. AST/ALT düzeyi için cut-off değeri 0.83 alındığında duyarlılığı %66 özgüllüğü %43 bulundu. AUC değerimiz ise 0.544 idi. ROC bulguları her iki oranında tek başına ayırt ediciliğinin sınırlı kaldığını göstermektedir (Şekil 3-4).

Literatüre baktığımızda OSAS-oranların ilişkisini açıklayan çalışma çok azdır. Jiang ve arkadaşları ABD nüfusunda 19362 kişide özbildirime dayalı OSAS varlığı ve

şiddetinin ALT, GGT, AST/ALT oranı, hepatik steatoz indeksi (HSI); karaciğer yağlanma indeksi) ve fibröz indeksi (FIB-4) ile ilişkisine bakmıştır. OSAS varlığı daha yüksek ALT, GGT, HSI ve daha düşük AST/ALT ile ilişkili bulunmuş. Alt gruplarda ise yani OSAS şiddeti arttıkça ALT ve GGT nin arttığı AST/ALT nin azaldığı görülmüştür (160). Bizim çalışmamızda olgu sayımız 974 olup OSAS tanısı PSG ile konulmuştur ve bulgularımız bu çalışma ile uyum göstermiştir.

Oranların OSAS la ilgisini araştıran çalışmalar çok sınırlı olup OSAS dışı fakat transaminaz oranlarının klinik değerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Giannini ve arkadaşları, De Ritis (AST/ALT) oranının Alkolik karaciğer hastalığında sıklıkla >2, viral/sirotik süreçlerde sıkça >1 ve saf hepatoselüler hasarda ALT baskın beklendiğini vurgulamıştır. Enzimleri ve oranlarını değerlendirirken nerede, ne zaman, nasıl çerçevesinde, örüntü ve klinik bağlamla birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (129).

Zou ve arkadaşları (2020) obez olmayan 12.127 Çinli erişkinlerde ALT/AST oranının 5 yıl içinde yeni başlayan alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (MASLD yeni adı ile MASLD), gelişimi ile ilişkisini araştırmış, olgular yıllık ultrason ile takip edilmiş ve ALT/AST oranındaki artışın bağımsız olarak yeni MASLD riskini yükselttiğini göstermiştir. Risk artışının doğrusal olmayan bir plato çizdiğini ≈0,93 civarında doyma eğiliminde olduğunu bildirmiştir. Ayrıca oranla erkeklerde ek metabolik hastalık varlığında (HT, hiperlipidemi, hiperglisemi) daha güçlü ilişki kurulurken GGT yüksekliğinde bu ilişki zayıfladığını göstermiş. Bu sonuç, obez olmasa bile ALT/AST' nin metabolik-hepatik riski belirleyebileceğini fakat tek başına tanısal olmadığını beraberinde metabolik profil ve klinikle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (149).

Benzer şekilde, insülin direnci ve β-hücre fonksiyonu ile de bağ kurulmuştur. Minato-Inokawa ve arkadaşları obez olmayan genç ve orta yaşlı 459 kadında, ALT/AST oranının insülin direnci, beta hücre fonksiyonu ve OGTT sonrası kan şekeri ile ilişkisini araştırmış, ALT/AST oranı ne kadar yüksekse insülin direnci o kadar fazla olduğu tespit edilmiştir. OGTT verilen grupta ise oran kan şekeri değerleri ve HbA1c ile pozitif ilişkili beta hücre işlevi ise negatif ilişkili çıkmıştır. Yani oran arttıkça beta hücre işlevi kötüleşmiştir (152).

Zhao ve arkadaşları ise daha geniş bir toplumda (8398 olgu), ALT/AST oranının insülin direnci (HOMA-IR) ile ilişkisini ve ayrım gücünü araştırmış, merkezi obezitesi olanlarda AUC=0,68, olmayanlarda ise AUC=0,66 çıkmıştır. Diğer bileşenlerle (yaş, cinsiyet, BKİ, sistolik KB, trigliserit, LDL, HDL) birlikte değerlendirildiğinde AUC'si 0,72'ye çıkmıştır. Yani tek başına tanı koyduramayacağını ama metabolik bileşenlerle kullanıldığında değerli olduğunu göstermişlerdir (150).

ALT/AST oranının MASLD (Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, eski tanımı NAFDL) arasındaki risk ve şiddet ilişkisine de Xuan ve arkadaşları, 4753 olguyu değerlendirmiş, ALT/AST oranı arttıkça MASLD riski anlamlı biçimde arttığını (OR=3.65), daha yüksek ALT/AST, daha ağır karaciğer yağlanması ve daha ileri fibroz evreleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu, ROC analizinde ise ALT/AST' nin AUC si 0,73 olup tek başına ALT, AST, GGT ve trigliseritten daha iyi ayırt etme gücüne sahip olduğu bulunmuştur. ALT/AST oranı basit non-invaziv bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiş ama tek başına da tanı koyduruculuğunun olmadığı yüksek riskli bireyleri klinik tabloyuda göz önünde bulundurarak saptayabileceği üzerinde durulmuştur (9).

Shao ve arkadaşları, ≥65 yaş üstü VKI ≥25 olan 19.812 olguda MUHO (metabolik olarak sağlıksız obezite) ile AST, ALT ve ALT/AST'nin ilişkisine bakmış, AST nin anlamlı bir ilişkisi olmayıp ALT ve özellikle ALT/AST'nin ılımlı-orta düzey ayrım gücüne sahip olduğu (AUC=0,62-0,64) tespit edilmştiri. Bu çalışmada da bulgular tarama ve risk sınıflaması için yararlılığı; ancak kesin tanı için yetersizliği işaret etmektedir (156).

Tek enzimlere kıyasla oranın üstünlüğü, non-obez popülasyonda da gösterilmiştir. Kawamoto ve arkadaşları, 1342 olguyu obez olamayan (VKI <25 kg/m²) ve fazla kilolu (≥25 kg/m²) olarak ikiye ayırdı. Obez olmayanlarda insülin direncini ayırt etmede en iyi belirteç ALT/AST oranı (AUC ≈ 0,70), fazla kilolularda ALT/AST ve ALT benzer güçte (AUC ≈ 0,66), en düşük VKI alt gruplarında (VKI<22) ilişkinin zayıfladığını tespit ettiler. Bu çalışmada da oran tanısal değil tarama ve risk analizi için kullanılabileceği gösterildi (181).

AST/ALT (De Ritis Oranı) ile ilgili OSAS dışı çalışmalarda mevcut olup Choi ve arkadaşları çok merkezli gözlemsel sepsis çalışmasında 4.481 olguda AST/ALT oranının kısa dönem ölüm riskini öngörüp öngöremediğini ve SOFA skoruna eklenince tahmin gücünü artırıp artırmadığına bakılmış, AST/ALT oranı, AST ve ALT tek başına öngörmesinden daha iyi çıkmış (AUC ~0,62-0,63), SOFA+AST/ALT ile birlikte kullanıldığında prognostik değeri tek başına SOFA ya göre artmıştır. Bu çalışmada da sepsiste kısa dönem mortalite için bağımsız bir belirteç olup SOFA'ya eklenmesi risk öngörüsünü arttırmıştır (182).

Qin ve arkadaşları, AST/ALT oranını COVID-19'da çalışmış, hastalık şiddetini ve ölüm ilişkisini incelemiştir. Başvuruda yüksek AST/ALT oranı, daha ağır klinik tablo, kötü laboratuvar ve tomografi bulgusu, yüksek şiddet skorları ve bağımsız mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Hastane izlemi sırasında orandaki sürekli düşüş daha iyi gidişle uyumlu bulunmuştur (183).

Literatür araştırması farklı konularda çok geniş örneklemlerde yapılan istatistiksel çalışmalarda oranların çalışıldığını ve tek başına tanısal biyo belirteç olmadığını, çalışılan konuların diğer parametreleri ile değerlendirildiğinde istatiksel anlamın arttığını ve yardımcı biyo belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. AST/ALT ve ALT/AST oranının OSAS ile ilişkisi gösteren çok kısıtlı çalışmalar olduğu için biz çalışmamızda oranların OSAS varlığı ve şiddetini belirlemedeki değerini, ROC ile tanısal performansını, lipid profiliyle birlikte birinci basamakta uygulanabilirliği değerlendirmek istedik. OSAS'ta ALT başta olmak üzere GGT ve AST'nin yükseldiği, lipit profilinin aterojenik yönde seyrettiği; ağır grupta ALT ve trigliserit artışının öne çıktığı görüldü (Tablo 3; Tablo 6). Oran düzeyinde ALT/AST'nin yükselmesi ve AST/ALT (De Ritis) oranının düşmesi, "ALT predominansı" ile uyumlu hepatoselüler hasarı düşündürmektedir (Tablo 3; Tablo 6). Enzim oranlarının AHI, ODI, T90 ile zayıf ama yönlü ilişkiler göstermesi, patofizyolojiyle temas ettiğini; ancak ROC performansının sınırlı kalması, bu oranların tek başına tanısal değil, hipoksik yük ve metabolik göstergelerle birlikte anlam kazanan yardımcı biyobelirteç olabileceğini ortaya koydu (Tablo 7; Şekil 3-4). Literatür hipoksik yükün ve şiddet sınıflandırmasında AHI'nin sadece apne ve hipopnenin sıklığını ölçtüğü için yeterli olamadığını hipoksik yük indeksinin (O2 desatürasyon eğrisinin altında kalan alanların toplam uyku süresine oranı) hipoksik

yükü daha iyi tanımladığını belirtmiştir. Hipoksik yük indeksi kullanılarak oranların tanısal değerini belirlemek daha duyarlı ve anlamlı sonuçlar çıkarabileceği için geniş örneklemlerde eşlik eden hastalıklar ve tüm kardiyometabolik göstergelerle birlikte yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.4. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmamız AST/ALT ve ALT/AST oranlarının OSAS'ın varlığı ve şiddetiyle ilişkisini ve tanısal performansını değerlendiren ilk çalışmalardandır. Örneklemimiz geniş ve PSG ile tanısı netleşmiş olgularla AASM kriterlerine dayalı şiddet sınıflaması yapılmıştır. PSG'nin şiddet (AHI) ve hipoksik göstergeleri (ODI, T90, ortalama SPO_2, minimum SpO_2 değerleri ve kalp hızı) gibi ayrıntılı PSG ölçütlerinin enzimler ve lipit profili ile birlikte değerlendirilmiştir. Ayrıca korelasyon ve ROC analizi yapılmıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif-kesitsel olup tek merkezli çalışma olması nedeniyle nedensellik kurulamaz. Olguların ek hastalıkları, alkol-ilaç kullanımı, bel çevresi ölçümleri, insülin direnci parametreleri ve karaciğer yağlanması açısından görüntüleme ya da biyopsi sonuçları olmadığı için veriler tabloyu net yansıtmayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

OSAS yalnızca bireysel bir sağlık sorunu değil aynı zamanda ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Tanı almamış ve kontrolsüz OSAS hastalarında kardiyometabolik hastalıklar, depresyon gibi sistemik komplikasyonlara ve gündüz aşırı uykululuk, dikkat eksikliği nedeniyle iş kazası ve trafik kazalarına sebebiyet vermekte, artan morbidite ve mortalite oranları ise sağlık harcamalarında yük oluşturmaktadır. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde AST/ALT ve ALT/AST oranlarının değerlendirilerek OSAS ile uyumlu anamnez ve klinik bulguları olan ve lipit profillerinin aterojenik yönde ilerleyen hastalar olası OSAS hastası olabileceği akılda tutularak tanı ve tedavi için ileri bir merkeze sevki edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Akbay MO, Gunduz Gurkan C, Ak AE, Sarac S. Exploring the Impact of Positional Sleep Apnea in a Turkish Population: Unveiling the Untold Story. Med Sci Monit. 2023;29:e941425.
3. Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, Tanaka CY, Saager L, Safer-Zadeh E, et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. Sleep Med. 2009;10(7):753-8.
4. Nag DS, Varghese K, Swain A, Patel R, Sahu S, Sam M. Update on the aetiopathogenesis of obstructive sleep apnea: Role of inflammatory and immune mediated mechanisms. World J Clin Cases. 2024;12(35):6754-9.
5. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(7):830-41.
6. Tang H, Lv F, Zhang P, Liu J, Mao J. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1254459.
7. Habibullah M, Jemmieh K, Ouda A, Haider MZ, Malki MI, Elzouki A-N. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. Frontiers in Medicine. 2024;Volume 11 - 2024.
8. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: The transaminase serum activities. Clinica Chimica Acta. 1957;2(1):70-4.
9. Xuan Y, Wu D, Zhang Q, Yu Z, Yu J, Zhou D. Elevated ALT/AST ratio as a marker for NAFLD risk and severity: insights from a cross-sectional analysis in the United States. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1457598.
10. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2010;42(7):503-8.
11. Aron-Wisnewsky J, Clement K, Pépin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. Metabolism. 2016;65(8):1124-35.
12. Iannella G, Pace A, Bellizzi MG, Magliulo G, Greco A, De Virgilio A, et al. The Global Burden of Obstructive Sleep Apnea. Diagnostics (Basel). 2025;15(9).
13. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
14. Halani V. RN. Obstructive Sleep Apnea (OSA) – Guidelines

2025 [updated 07 Jenuary 2025. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/295807-overview.
15. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. Cleve Clin J Med. 2019;86(9 Suppl 1):2-9.
16. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, Carden KA, DelRosso LM. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 3.0 Darien, IL2023 [Available from: https://aasm.org/wp-content/uploads/2023/02/Summary-of-Updates-v3.pdf.
17. Lakadamyalı H. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması ve Tanımlar. In: Köktürk O, editor. Göğüs Hastalıkları – Bölüm 11: Uykuda Solunum Bozuklukları.

18. Santilli M, Manciocchi E, D'Addazio G, Di Maria E, D'Attilio M, Femminella B, Sinjari B. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Single-Center Retrospective Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(19).
19. 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.
20. Antonaglia C, Passuti G. Obstructive sleep apnea syndrome in non-obese patients. Sleep Breath. 2022;26(2):513-8.
21. Demir AU, Ardic S, Firat H, Karadeniz D, Aksu M, Ucar ZZ, et al. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. Sleep and Biological Rhythms. 2015;13:298-308.
22. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. Nat Sci Sleep. 2010;2:233-55.
23. 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.
24. Kang JH, Kim HJ, Song SI. Obstructive sleep apnea and anatomical structures of the nasomaxillary complex in adolescents. PLoS One. 2022;17(8):e0272262.
25. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
26. Moscucci F, Bucciarelli V, Gallina S, Sciomer S, Mattioli AV, Maffei S, et al. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in women: A forgotten cardiovascular risk factor. Maturitas. 2025;193:108170.
27. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(9):1217-39.
28. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. Journal of thoracic disease. 2015;7(8):1311.
29. Qian Y, Dharmage SC, Hamilton GS, Lodge CJ, Lowe AJ, Zhang J, et al. Longitudinal risk factors for obstructive sleep apnea: A systematic review. Sleep Med Rev. 2023;71:101838.
30. Tassew WC, Woldie SS, Ferede YA, Zeleke AM. Obstructive sleep apnea risk and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus in Africa: systematic review and meta-analysis. Sleep Science and Practice. 2024;8(1):14.
31. Liu K, Zang C, Wang J, Liu J, Chen Z, He M, et al. Effects of common lifestyle factors on obstructive sleep apnea: precautions in daily life based on causal inferences. Frontiers in Public Health. 2024;Volume 12 - 2024.
32. McNicholas WT, Korkalainen H. Translation of obstructive sleep apnea pathophysiology and phenotypes to personalized treatment: a narrative review. Front Neurol. 2023;14:1239016.
33. McNicholas WT, Pevernagie D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. J Sleep Res. 2022;31(4):e13616.
34. Ciscar MA, Juan G, Martínez V, Ramón M, Lloret T, Mínguez J, et al. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. European Respiratory Journal.17(1):79-86.
35. Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. J Appl Physiol (1985). 2014;116(3):302-13.

36. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Circulation. 2005;112(17):2660-7.
37. Defense DoVAaDo. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Obstructive Sleep Apnea Washington, DC: Department of Veterans Affairs and Department of Defense; 2025 [Available from: https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/insomnia/I-OSA-CPG_2025-Guildeline_final_20250422.pdf.
38. Bonsignore MR, Pepin JL, Cibella F, Barbera CD, Marrone O, Verbraecken J, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea Patients Treated With Continuous Positive Airway Pressure: Data From the European Sleep Apnea Database. Front Neurol. 2021;12:690008.
39. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Numao A, Suzuki S, Sakuta H, et al. Sleep apnoea headache in obstructive sleep apnoea syndrome patients presenting with morning headache: comparison of the ICHD-2 and ICHD-3 beta criteria. J Headache Pain. 2015;16:56.
40. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479-504.
41. Caples SM, Anderson WM, Calero K, Howell M, Hashmi SD. Use of polysomnography and home sleep apnea tests for the longitudinal management of obstructive sleep apnea in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical guidance statement. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2021;17(6):1287-93.
42. Kara M, Lakner Z, Tamás L, Molnár V. Artificial intelligence in the diagnosis of obstructive sleep apnea: a scoping review. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2025.
43. Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, Davila DG, DeBassio WA, Ruoff CM, Harrod CG. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2021;17(12):2489-98.
44. Navarrete-Martínez E, Muñoz-Gómez R, Serrano-Merino J, Perula-de Torres LA, Vaquero-Abellán M, Silva-Gil F, et al. Validity and reliability of the Berlin questionnaire for the detection of moderate or severe obstructive sleep apnea in patients aged 40 years or older detected from primary care. Front Med (Lausanne). 2023;10:1229972.
45. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.
46. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. Chest. 2016;149(3):631-8.
47. Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin Questionnaire to Predict Obstructive Sleep Apnea in the General Population. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):427-32.
48. Faria A, Allen AH, Fox N, Ayas N, Laher I. The public health burden of obstructive sleep apnea. Sleep Sci. 2021;14(3):257-65.
49. Borsoi L, Armeni P, Donin G, Costa F, Ferini-Strambi L. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): Systematic review and cost-of-illness analysis. PLoS One. 2022;17(5):e0268677.

50. Udholm N, Rex CE, Fuglsang M, Lundbye-Christensen S, Bille J, Udholm S. Obstructive sleep apnea and road traffic accidents: a Danish nationwide cohort study. Sleep Med. 2022;96:64-9.
51. Cheng AC, Wu GJ, Chung CH, Wu KH, Sun CA, Wang ID, Chien WC. Effect of Obstructive Sleep Apnea on the Risk of Injuries-A Nationwide Population-Based Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(24).
52. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. Front Biosci (Elite Ed). 2012;4(4):1391-403.
53. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122(4):352-60.
54. Albertsen IE, Bille J, Piazza G, Lip GYH, Nielsen PB. Cardiovascular Risk in Young Patients Diagnosed With Obstructive Sleep Apnea. J Am Heart Assoc. 2024;13(8):e033506.
55. Shah FA, Moronta S, Braford M, Greene N. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension: A Review of Literature. Cureus. 2021;13(4):e14575.
56. Wei H, Zhu J, Lei F, Luo L, Zhang Y, Ren R, et al. Clinical phenotypes of obstructive sleep apnea: a cluster analysis based on sleep perception and sleep quality. Sleep and Breathing. 2023;27(5):1829-37.
57. Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, Yan X, Bravata DM, Qin L, et al. Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea. Thorax. 2018;73(5):472-80.
58. Han H, Oh J. Application of various machine learning techniques to predict obstructive sleep apnea syndrome severity. Scientific Reports. 2023;13(1):6379.
59. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. Chest. 2017;152(5):1070-86.
60. Borel AL. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome. Nutrients. 2019;11(11).
61. Tang R, Li C, Di D, Zhou L, Qian Y, Qiang C, et al. Evaluate the Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome in Real-World Data. Nat Sci Sleep. 2024;16:217-31.
62. Zhou B, Yao Y, Wang Y, Yue W, Zhang J, He Y, et al. Association Between Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR) and Risk of Obstructive Sleep Apnea: Analysis of NHANES Database and a Chinese Cohort. Nat Sci Sleep. 2025;17:607-20.
63. Stefanovski D, Boston RC, Punjabi NM. Sleep-Disordered Breathing and Free Fatty Acid Metabolism. Chest. 2020;158(5):2155-64.
64. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. Lancet Respir Med. 2015;3(5):404-14.
65. Kurra N, Gandrakota N, Ramakrishnan M, Sudireddy K, Boorle NVLD, Jillella D. The Influence of Obstructive Sleep Apnea on Post-Stroke Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(18):5646.
66. Durtette A, Dargent B, Gierski F, Barbe C, Deslée G, Perotin J-M, et al. Impact of continuous positive airway pressure on cognitive functions in adult patients with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine. 2024;123:7-21.

67. Parchani A, Gupta R, Kant R, Saini LK, Gupta R. Evaluation of Hepatic Steatosis and Fibrosis Using Transient Elastography in Patients With Obstructive Sleep Apnea. J Clin Exp Hepatol. 2024;14(2):101289.
68. Barnes LA, Xu Y, Sanchez-Azofra A, Moya EA, Zhang MP, Crotty Alexander LE, et al. Duration of intermittent hypoxia impacts metabolic outcomes and severity of murine NAFLD. Front Sleep. 2023;2.
69. Mesarwi OA, Moya EA, Zhen X, Gautane M, Zhao H, Wegbrans Giró P, et al. Hepatocyte HIF-1 and Intermittent Hypoxia Independently Impact Liver Fibrosis in Murine Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2021;65(4):390-402.
70. Kudo J, Hirono H, Ohkoshi S. Low-frequency, mild-gradient chronic intermittent hypoxia still induces liver fibrogenesis in mice on a high-fat diet. Biochem Biophys Res Commun. 2025;761:151744.
71. Akset M, Poppe KG, Kleynen P, Bold I, Bruyneel M. Endocrine disorders in obstructive sleep apnoea syndrome: A bidirectional relationship. Clin Endocrinol (Oxf). 2023;98(1):3-13.
72. Uchima Koecklin KH, Shimosawa T, Li P. Editorial: Endocrine consequences of sleep disorders. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1238950.
73. Chrousos GP, Vgontzas AN. Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Sleep South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021 [updated 2025-06-29. Online:[Available from: https://www.endotext.org/wp-content/uploads/pdfs/hpa-axis-and-sleep.pdf.
74. He J, Zhou H, Xiong J, Huang Y, Huang N, Jiang J. Association between elevated homocysteine levels and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review and updated meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1378293.
75. Cojocaru C, Cojocaru E, Pohaci-Antonesei LS, Pohaci-Antonesei CA, Dumitrache-Rujinski S. Sleep apnea syndrome associated with gonadal hormone imbalance (Review). Biomed Rep. 2023;19(6):101.
76. Liu P, Zhang Q, Ding H, Zou H. Association of obstructive sleep apnea syndrome with polycystic ovary syndrome through bidirectional Mendelian randomization. Front Med (Lausanne). 2024;11:1429783.
77. Abdul Jafar NK, Al Balushi A, Subramanian A, Lee SI, Bennett CJ, Moran LJ, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1532519.
78. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(5):593-601.
79. Tan BKJ, Teo YH, Tan NKW, Yap DWT, Sundar R, Lee CH, et al. Association of obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia with all-cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2022;18(5):1427-40.
80. Cho J, Jo S. Association of obstructive sleep apnea with risk of lung cancer: a nationwide cohort study in Korea. Scientific Reports. 2024;14(1):12394.
81. Claesson M, Franklin O, Sund M, Blomberg A, Lindberg E, Svensson J, et al. Self-reported witnessed episodes of apnea during sleep is associated with incident lung and breast cancer. Sleep Medicine. 2025;133:106567.

82. Yao J, Duan R, Li Q, Mo R, Zheng P, Feng T. Association between obstructive sleep apnea and risk of lung cancer: findings from a collection of cohort studies and Mendelian randomization analysis. Front Oncol. 2024;14:1346809.
83. He X, Ye X, Yang K, Li Z. Causal Associations of Obstructive Sleep Apnea With Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. Brain Behav. 2025;15(5):e70462.
84. Liu M, Heizhati M, Li N, Gan L, Cai L, Yuan Y, et al. Association between obstructive sleep apnea and 24-h urine protein quantification in patients with hypertension. Scientific Reports. 2024;14(1):20876.
85. Chang SW, Kang JW. Increasing obstructive sleep apnea risk is associated with albuminuria in Korean adults: cross-sectional analysis. Scientific Reports. 2024;14(1):6676.
86. Yang L, Liu B, Zhao F, Zhou Z. A meta-analysis of the correlation between obstructive sleep apnea syndrome and renal injury. International Urology and Nephrology. 2025;57(1):223-30.
87. Liu X, Liu M, Zhong B, He X, Xu Y, Zhou Z, Qin P. Exploring Bidirectional Causality between Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease via Mendelian Randomization. Nat Sci Sleep. 2025;17:1205-15.
88. Zhu Q, Hua L, Chen L, Mu T, Dong D, Xu J, Shen C. Causal association between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. Front Genet. 2023;14:1111144.
89. Wang J, Wang P, Lv J, Chen R, Yan W, He D. Exploring the silent connection: unveiling the intricate relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep apnea syndrome. Human Genomics. 2025;19(1):23.
90. Cheong AJY, Wang SKX, Woon CY, Yap KH, Ng KJY, Xu FWX, et al. Obstructive sleep apnoea and glaucoma: a systematic review and meta-analysis. Eye (Lond). 2023;37(15):3065-83.
91. Lee TE, Kim JS, Yeom SW, Lee MG, Lee JH, Lee HJ. Long-term effects of obstructive sleep apnea and its treatment on open-angle glaucoma: a big-data cohort study. J Clin Sleep Med. 2023;19(2):339-46.
92. Mi C, Hou A, Liu Y, Qi X, Teng J. Assessing the causal relationship between psychiatric disorders and obstructive sleep apnea: a bidirectional Mendelian randomization. Frontiers in Psychiatry. 2024;15:Article 1351216.
93. Luo X, Li S, Wu Q, Xu Y, Fang R, Cheng Y, Zhang B. Depressive, anxiety, and sleep disturbance symptoms in patients with obstructive sleep apnea: a network analysis perspective. BMC Psychiatry. 2025;25(1):77.
94. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. Sleep. 2008;31(8):1079-85.
95. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31(8):1071-8.
96. Li A, Roveda JM, Powers LS, Quan SF. Obstructive sleep apnea predicts 10-year cardiovascular disease-related mortality in the Sleep Heart Health Study: a machine learning approach. J Clin Sleep Med. 2022;18(2):497-504.
97. Lin Y, Wu Y, Lin Q, Wing YK, Xu L, Ge J, et al. Objective Sleep Duration and All-Cause Mortality Among People With Obstructive Sleep Apnea. JAMA Netw Open. 2023;6(12):e2346085.

98. Karimi M, Hedner J, Häbel H, Nerman O, Grote L. Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. Sleep. 2015;38(3):341-9.
99. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. Sleep. 2010;33(10):1373-80.
100. Araghi M, Chen Y-F, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of Lifestyle Interventions on Obstructive Sleep Apnea (OSA): Systematic Review and Meta-Analysis. Sleep. 2013;36:1553-62.
101. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, Millman RP, Zammit G, Walkup MP, et al. Effects of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity. Ten-Year Results of the Sleep AHEAD Study. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(2):221-9.
102. Truby H, Edwards BA, Day K, O'Driscoll DM, Young A, Ghazi L, et al. A 12-month weight loss intervention in adults with obstructive sleep apnoea: is timing important? A step wedge randomised trial. European Journal of Clinical Nutrition. 2022;76(12):1762-9.
103. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. Sleep Med Rev. 2011;15(6):343-56.
104. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. Nat Sci Sleep. 2018;10:21-34.
105. Bakker JP, Wang R, Weng J, Aloia MS, Toth C, Morrical MG, et al. Motivational Enhancement for Increasing Adherence to CPAP: A Randomized Controlled Trial. Chest. 2016;150(2):337-45.
106. Yang D, Li L, Dong J, Yang W, Liu Z. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac events and metabolic components in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea and coronary artery disease: a meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2023;19(12):2015-25.
107. Lee Y, Lee JY, Choi JH. Oral Appliance Therapy for Obstructive Sleep Apnea: Clinical Benefits and Limitations. Sleep Medicine Research. 2023;14(4):175-82.
108. Belanche Monterde A, Zubizarreta-Macho Á, Lobo Galindo AB, Albaladejo Martínez A, Montiel-Company JM. Mandibular advancement devices decrease systolic pressure during the day and night in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Sleep and Breathing. 2024;28(3):1037-49.
109. Adame JM, Cantwell M, Le JQ, Richardson SE, Schumacher C. The Role of Temporary Appliances in Obstructive Sleep Apnea Treatment. Journal of Dental Sleep Medicine. 2023;10(4).
110. Yang J, Rosenmöller BRAM, van Riet TCT, Tan ML, Jamaludin FS, Ho J-PTF, de Lange J. Smart mandibular advancement devices for obstructive sleep apnea: a systematic literature review. Sleep and Breathing. 2024;28(5):1879-87.
111. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. Neurotherapeutics. 2012;9(4):710-6.
112. Olson MD, Junna MR. Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. Neurotherapeutics. 2021;18(1):91-9.
113. Heiser C, Steffen A, Boon M, Hofauer B, Doghramji K, Maurer JT, et al. Post-approval upper airway stimulation predictors of treatment effectiveness in the ADHERE registry. Eur Respir J. 2019;53(1).

114. Wollny M, Heiser C, Sommer U, Schöbel C, Braun M. Adverse Events with Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea—A Systematic Review of Clinical Trials and Real-World Data. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(15):4282.
115. Aluffi Valletti P, Dell'Era V, Farri F, Braghiroli A. Upper airway stimulation for Obstructive Sleep Apnoea (OSA): A new paradigm of treatment. Movement Disorders Clinical Practice. 2021;8(1):65-71.
116. Rueda JR, Mugueta-Aguinaga I, Vilaró J, Rueda-Etxebarria M. Myofunctional therapy (oropharyngeal exercises) for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11):Cd013449.
117. Greenblatt K, Adams N. Modafinil Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [Updated 2023 Feb 6:[Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531476/.
118. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. N Engl J Med. 2024;391(13):1193-205.
119. Camacho M, Malu OO, Kram YA, Nigam G, Riaz M, Song SA, et al. Nasal Dilators (Breathe Right Strips and NoZovent) for Snoring and OSA: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pulm Med. 2016;2016:4841310.
120. Givens A, Goldberg R, Cheng C. Primary Care Obstructive Sleep Apnea Screening (PCOSA). Phase 1. 2020.
121. Ellender C, Vakulin A, Stocks N, Li Chai-Coetzer C. Management of obstructive sleep apnoea in primary care. Australian Journal for General Practitioners. 2024;53:363-9.
122. Pendharkar SR, Blades K, Kelly JE, Tsai WH, Lien DC, Clement F, et al. Perspectives on primary care management of obstructive sleep apnea: a qualitative study of patients and health care providers. J Clin Sleep Med. 2021;17(1):89-98.
123. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, Reed RL, Esterman A, Catcheside PG, et al. Primary Care vs Specialist Sleep Center Management of Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Quality of Life: A Randomized Trial. JAMA. 2013;309(10):997-1004.
124. Qu XR, Liu X, Cheng ZQ, Li YM, Han T, Zhang XL. Positive airway pressure therapy adherence in obstructive sleep apnea patients with or without web-based telemonitoring: A real-world study. J Family Med Prim Care. 2025;14(5):1702-9.
125. Dusart C, Andre S, Mettay T, Bruyneel M. Telemonitoring for the Follow-Up of Obstructive Sleep Apnea Patients Treated with CPAP: Accuracy and Impact on Therapy. Sensors. 2022;22(7):2782.
126. Agholme J, Ahtola K, Toll E, Carlhäll C-J, Henriksson P, Kechagias S, et al. Clinically available predictors of obstructive sleep apnoea requiring treatment in type 2 diabetes patients in primary care. Scientific Reports. 2025;15(1):8710.
127. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. PLoS medicine. 2014;11(2):e1001599.
128. Aardoom JJ, Loheide-Niesmann L, Ossebaard HC, Riper H. Effectiveness of eHealth Interventions in Improving Treatment Adherence for Adults With Obstructive Sleep Apnea: Meta-Analytic Review. J Med Internet Res. 2020;22(2):e16972.
129. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. Cmaj. 2005;172(3):367-79.

130. Thakur S, Kumar V, Das R, Sharma V, Mehta DK. Biomarkers of Hepatic Toxicity: An Overview. Current Therapeutic Research. 2024;100:100737.
131. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver Function Tests Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [updated 2023/07/30. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/.
132. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.
133. Moriles KE, Zubair M, Azer SA. Alanine Aminotransferase (ALT) Test Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [updated 2024/02/27. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559278/.
134. Yip TC, Lyu F, Lin H, Li G, Yuen PC, Wong VW, Wong GL. Non-invasive biomarkers for liver inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: present and future. Clin Mol Hepatol. 2023;29(Suppl):S171-s83.
135. Chuah K-H, Chan W-K. Non-invasive biomarkers for liver inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: present and future. Clin Mol Hepatol. 2023;29(2):401-3.
136. Botros M, Sikaris KA. The de ritis ratio: the test of time. Clin Biochem Rev. 2013;34(3):117-30.
137. Ndrepepa G. De Ritis ratio and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. Journal of Laboratory and Precision Medicine. 2023;8.
138. Palmowski L, Westhus B, Witowski A, Nowak H, Traut I, Canbay A, et al. Subphenotypes and the De Ritis ratio for mortality risk stratification in sepsis-associated acute liver injury: a retrospective cohort study. eClinicalMedicine. 2025;82:103173.
139. Li Q, Lan W. Association between De-Ritis ratio (AST/ALT) and mortality in patients with chronic kidney disease: a retrospective cohort study. Scientific Reports. 2025;15(1):9649.
140. Shaikh SM, Varma A, Kumar S, Acharya S, Patil R. Navigating Disease Management: A Comprehensive Review of the De Ritis Ratio in Clinical Medicine. Cureus. 2024;16(7):e64447.
141. Li J, Cao D, Peng L, Meng C, Xia Z, Li Y, Wei Q. Potential Clinical Value of Pretreatment De Ritis Ratio as a Prognostic Biomarker for Renal Cell Carcinoma. Frontiers in Oncology. 2021;Volume 11 - 2021.
142. Canat L, Ataly HA, Agalarov S, Alkan I, Altunrende F. The effect of AST/ALT (De Ritis) ratio on survival and its relation to tumor histopathological variables in patients with localized renal cell carcinoma. Int Braz J Urol. 2018;44(2):288-95.
143. Lu Z, Ma G, Chen L. De-Ritis Ratio Is Associated with Mortality after Cardiac Arrest. Disease Markers. 2020;2020(1):8826318.
144. Fu Y, Du S, Liu X, Cao L, Yang G, Chen H. A linear relationship between De Ritis ratio and mortality in hospitalized patients with COVID-19: A secondary analysis based on a large retrospective cohort study. 2022;1(3):169-75.
145. Zinellu A, Arru F, De Vito A, Sassu A, Valdes G, Scano V, et al. The De Ritis ratio as prognostic biomarker of in-hospital mortality in COVID-19 patients. Eur J Clin Invest. 2021;51(1):e13427.

146. Mangoni AA, Zinellu A. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between the De Ritis Ratio and Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19. Life (Basel). 2023;13(6).
147. Wu C, Wang Q, Zhou C-Y, Sun H-X, Lin Y-S, Jiao X-F, et al. Association of AST/ALT (De Ritis) ratio with sarcopenia in a Chinese population of community-dwelling elderly. Heliyon. 2023;9(10):e20427.
148. Long MT, Pedley A, Colantonio LD, Massaro JM, Hoffmann U, Muntner P, Fox CS. Development and Validation of the Framingham Steatosis Index to Identify Persons With Hepatic Steatosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2016;14(8):1172-80.e2.
149. Zou Y, Zhong L, Hu C, Sheng G. Association between the alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio and new-onset non-alcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: a population-based longitudinal study. Lipids Health Dis. 2020;19(1):245.
150. Zhao L, Cheng J, Chen Y, Li Q, Han B, Chen Y, et al. Serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is one of the best markers of insulin resistance in the Chinese population. Nutr Metab (Lond). 2017;14:64.
151. Han SK, Seo MJ, Lee T, Kim MY. Effectiveness of the ALT/AST ratio for predicting insulin resistance in a Korean population: A large-scale, cross-sectional cohort study. PLoS One. 2024;19(5):e0303333.
152. Minato-Inokawa S, Tsuboi-Kaji A, Honda M, Takeuchi M, Kitaoka K, Kurata M, et al. Associations of alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase with insulin resistance and β-cell function in women. Sci Rep. 2023;13(1):7853.
153. Minato-Inokawa S, Tsuboi-Kaji A, Honda M, Takeuchi M, Kitaoka K, Kurata M, et al. Associations of ALT/AST, a marker of hepatosteatosis, with pulse rate in young women and with blood pressure in middle-aged women independently of abdominal fat accumulation and insulin resistance. Diabetol Int. 2024;15(2):270-7.
154. Liu WN, Hsu YC, Lin YP, Tsai KZ, Lin YC, Liu PY, Lin GM. Comparisons of various insulin resistance indices for new-onset metabolic syndrome before midlife: The CHIEF cohort study, 2014-2020. World J Diabetes. 2025;16(5):101840.
155. Li J, Tao H, Zhang E, Huang Z. Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase ratio combined with gamma-glutamyl transpeptidase to aspartate aminotransferase ratio and alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma. Cancer Med. 2021;10(14):4844-54.
156. Shao Y, Zhu H, Chen X, Feng E, Chen C, Shao Z, et al. Associations of ALT, AST and ALT/AST ratio with metabolically unhealthy obesity in the elderly. Front Nutr. 2025;12:1513029.
157. Perera S, Lohsoonthorn V, Jiamjarasrangsi W, Lertmaharit S, Williams MA. Association Between Elevated Liver Enzymes and Metabolic Syndrome Among Thai Adults. Diabetes Metab Syndr. 2008;2(3):171-8.
158. Corey KE, Misdraji J, Gelrud L, King LY, Zheng H, Malhotra A, Chung RT. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Liver Histology. Dig Dis Sci. 2015;60(8):2523-8.
159. Atan D, Köseoğlu S, Özcan KM, İkincioğulları A, Topak AB, Özcan İ, Dere H. 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.

160. Jiang YB, Huang ZW, Lin XJ, Luo JM, Chen LD. Association between self-reported sleep apnea and biomarkers of liver injury: Evidence from National Health and Nutrition Examination Survey. Medicine (Baltimore). 2024;103(36):e39393.
161. Ji Y, Liang Y, Chu PH, Ge M, Yeung SC, Ip MSM, Mak JCW. The effects of intermittent hypoxia on hepatic expression of fatty acid translocase CD36 in lean and diet-induced obese mice. Biomed J. 2023;46(5):100566.
162. Umbro I, Fabiani V, Fabiani M, Angelico F, Del Ben M. Association between non-alcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. World J Gastroenterol. 2020;26(20):2669-81.
163. Adeva-Andany MM, Domínguez-Montero A, Castro-Quintela E, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C. Hypoxia-Induced Insulin Resistance Mediates the Elevated Cardiovascular Risk in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Comprehensive Review. Rev Cardiovasc Med. 2024;25(6):231.
164. Chen L, Wang Y, Zheng W, Zhang H, Sun Y, Chen Y, Liu Q. Improvement of obesity-induced fatty liver disease by intermittent hypoxia exposure in a murine model. Front Pharmacol. 2023;14:1097641.
165. Hernández-Bustabad A, Morales-Arraez D, González-Paredes FJ, Abrante B, Díaz-Flores F, Abreu-González P, et al. Chronic intermittent hypoxia promotes early intrahepatic endothelial impairment in rats with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2022;323(4):G362-g74.
166. Xiong J, Xu Y, Wang N, Wang S, Zhang Y, Lu S, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Exacerbates NASH Progression via Selective Autophagy-Mediated Eepd1 Degradation. Adv Sci (Weinh). 2024;11(35):e2405955.
167. Kawamoto R, Kohara K, Kusunoki T, Tabara Y, Abe M, Miki T. Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is the best surrogate marker for insulin resistance in non-obese Japanese adults. Cardiovascular Diabetology. 2012;11(1):117.
168. Lin MS, Lin HS, Chang ML, Tsai MH, Hsieh YY, Lin YS, et al. Alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and hepatitis B virus on metabolic syndrome: a community-based study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:922312.
169. Ohgo H, Yokoyama H, Hirose H, Kawabe H, Saito I, Tomita K, Hibi T. Significance of ALT/AST ratio for specifying subjects with metabolic syndrome in its silent stage. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2009;3(1):3-6.
170. Trzepizur W, Boursier J, Mansour Y, Le Vaillant M, Chollet S, Pigeanne T, et al. Association Between Severity of Obstructive Sleep Apnea and Blood Markers of Liver Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(11):1657-61.
171. 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.
172. Minato-Inokawa S, Tsuboi-Kaji A, Honda M, Takeuchi M, Kitaoka K, Kurata M, et al. The different associations of serum gamma-glutamyl transferase and alanine aminotransferase with insulin secretion, β-cell function, and insulin resistance in non-obese Japanese. Sci Rep. 2024;14(1):19234.
173. Esmaeili N, Gell L, Imler T, Hajipour M, Taranto-Montemurro L, Messineo L, et al. The relationship between obesity and obstructive sleep apnea in four community-based cohorts: an individual participant data meta-analysis of 12,860 adults. EClinicalMedicine. 2025;83:103221.

174. Qian Y, Perret JL, Hamilton GS, Abramson MJ, Lodge CJ, Bui DS, et al. Early-to-Midlife Body Mass Index Trajectories and Obstructive Sleep Apnoea Risk 10 Years Later. Respirology. 2025;30(5):435-45.
175. Silva MDS, Poyares D, Silva LO, Souza KM, Andersen ML, Ohayon MM, et al. Associations of the Severity of Obstructive Sleep Apnea With Age-Related Comorbidities: A Population-Based Study. Front Neurol. 2022;13:802554.
176. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. Eur Heart J. 2019;40(14):1149-57.
177. Zhou X, Lu Q, Li S, Pu Z, Gao F, Zhou B. Risk factors associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome among adults. Sci Rep. 2020;10(1):13508.
178. Azarbarzin A, Sands SA, Younes M, Taranto-Montemurro L, Sofer T, Vena D, et al. The Sleep Apnea-Specific Pulse-Rate Response Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1546-55.
179. Basoglu OK, Tasbakan MS, Kayikcioglu M. Dyslipidemia prevalence in nonobese, nondiabetic patients with obstructive sleep apnea: does sex matter? J Clin Sleep Med. 2023;19(5):889-98.
180. Benotti P, Wood GC, Argyropoulos G, Pack A, Keenan BT, Gao X, et al. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity. Obesity (Silver Spring). 2016;24(4):871-7.
181. Kawamoto R, Kohara K, Kusunoki T, Tabara Y, Abe M, Miki T. Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is the best surrogate marker for insulin resistance in non-obese Japanese adults. Cardiovasc Diabetol. 2012;11:117.
182. Choi S, Nah S, Suh GJ, Choi SH, Chung SP, Kim WY, et al. Prognostic Value of the AST/ALT Ratio in Patients with Septic Shock: A Prospective, Multicenter, Registry-Based Observational Study. Diagnostics (Basel). 2025;15(14).
183. Qin C, Wei Y, Lyu X, Zhao B, Feng Y, Li T, et al. High aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio on admission as risk factor for poor prognosis in COVID-19 patients. Sci Rep. 2020;10(1):16496.