



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
ZONULİN PROTEİN DÜZEYİNİN METABOLİK SENDROM VE
HASTALIK DERECEİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. ZEYNEP EĞRİ KANSU

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ERDOĞAN KUNTER

İSTANBUL- 2019



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
ZONULİN PROTEİN DÜZEYİNİN METABOLİK SENDROM VE
HASTALIK DERECESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. ZEYNEP EĞRİ KANSU

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. ERDOĞAN KUNTER

İSTANBUL- 2019

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Program Seviyesi : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Göğüs Hastalıkları
Tez Sahibi : Dr. Zeynep Eğri Kansu
Tez Danışmanı : Prf. Dr. Erdoğan Kunter
Tez Başlığı : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Zonulin Protein Düzeyinin Metabolik Sendrom ve Hastalık Derecesi ile İlişkisi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 04.03.2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

İmza

Prof. Dr. Erdoğan Kunter

İstanbul Medipol Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Kürşat Özvaran

İstanbul Medipol Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Fatmanur Okyaltırık

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans/Doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Zeynep Eğri Kansu



TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Erdoğan Kunter'e, tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı anlayışını ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof.Dr. Aydın Ünal ve Doç. Dr. Gülbanu Canbaloglu Erkan'a, Dr. Öğretim Görevlisi Gözde Ülfer'e, Araştırma Görevlisi Çağrı Çakıcı'ya, asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan, Prof. Dr. Mustafa Kürşat Özvaran, Prof. Dr. İbrahim Serhat Çelikel'e ve Uzm. Dr. Mustafa Düger'e, son dönemimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, kısa zamanda katkıları büyük olan Doç. Dr. Mehmet Bayram ve Doç. Dr. Muhammed Emin Akkoyunlu'ya, meslektaşlarıma, birlikte çalıştığım ekip arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimimde mesleki ve bilimsel tecrübesinden faydalandığım aynı zamanda tez çalışmamda rehberlik yapan, insan olarak da çok şey öğrendiğim Dr. Öğretim Görevlisi Engin Aynacı'ya, asistanlık eğitimimi birlikte yaptığım, iyi ki tanışmışım dediğim ve her zaman birlikte çalışmaktan keyif aldığım Uzm. Dr. Gökhan Cebeci başta olmak üzere, Dr. Gökhan Karakurt, Dr. Şükrü Egemen Demir, Dr. Serra İpek'e, bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan anneme, babama, kardeşlerime ve aileme, sabırla varlığını hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Abdullah Kansu'ya ve çocuklarımız Tarık ile Ayşe Sema'ya

Şükranlarımı Sunarım
Dr. Zeynep Eğri Kansu

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Uyku Tanımı, Fonksiyonu ve Fizyolojisi.....	6
2.1.1. Uyku Evreleri.....	7
2.1.2. Uyku Bozuklukları Sınıflandırma.....	10
2.1.3. Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları.....	10
2.1.3.1. Obstruktif Uyku Apne Sendromu(OUAS).....	11
2.1.3.2. Santral Uyku Apne Sendromu.....	12
2.1.3.3. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Sendromları.....	12
2.1.3.4. Uyku ile İlişkili Hipoksemi Sendromu.....	12
2.1.3.5. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar.....	13
2.1.4. Uyku Sağlığını Bozan Faktörler.....	13
2.1.4.1. Genel Faktörler.....	13
2.1.4.2. Anatomik Mekanik Faktörler.....	14
2.1.4.3. Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar.....	15
2.2. Uyku Bozuklukları Semptomlar-Bulgular.....	16
2.3. Uyku Bozuklukları Tanısı.....	18
2.3.1. Klinik Değerlendirme.....	18
2.3.2. Polisomnografi.....	20
2.3.3. PSG' de Bakılan Parametreler.....	20
2.4. Uyku Bozuklukları Tedavi.....	21
2.4.1. Medikal Tedavi ve Önlemler.....	21
2.4.2. Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi.....	22
2.4.3. Cerrahi Tedavi.....	22

2.5. Zonulin	23
2.5.1. Zonulin Sistemi	24
2.5.2. Zonulin ve Hastalıklar	25
2.6. Metabolik Sendrom	26
2.6.1. Metabolik Sendrom Risk Faktörleri	27
2.6.2. Metabolik Sendrom ve OUAS	27
3. MATERYAL METOD	29
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	49



KISALTMALAR LİSTESİ

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
DM	: Diabetes Mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
EOG	: Elektrokülografi
HT	: Hipertansiyon
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MS	: Metabolik Sendrom
MSLT	: Multiple Sleep Latency Test
NCEP ATP-III	: (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III)
Non-REM	: Non-Rapid Eye Movement
OCST	: Out of Center Sleep Testing
OHS	: Obezite Hipoventilasyon Sendromu
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAP	: Positive Airway Pressure
PLM	: Periodic Limb Movement
PSG	: Polisomnografi
RDI	: Respiratory Disturbance İndex
REM	: Rapid Eye Movement
RERA	: (Respiratory Effort Related Arousal)
USB	: Uykuda Solunum Bozuklukları
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Zonulin hareket mekanizmasının şematik görünümü(76)	24
Şekil 4.1. Zonulin ve PSG parametreleri korelasyon analizi	41

TABLolar

Tablo 2.1. Epworth Uykululuk Skalası	18
Tablo 2.2. OUAS tarama testi STOP-BANG anketi.....	18
Tablo 2.3. NCEP-ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri.	27
Tablo 3.1. Zonulin Düzey Ölçümünde kullanılan KİT malzemeleri	31
Tablo 3.2. Numunelerin seyreltilmesi	32
Tablo 4.1. Olguların demografik verileri, klinik skorlamaları, zonulin, temel PSG ölçümleri.....	35
Tablo 4.2. OUAS'lı hastaların MS olan ve olmayan alt grupların karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.3. Zonulin değerlerinin OUAS şiddetine göre dağılımı.....	37
Tablo 4.4. OUAS Hafif-Orta-Ağır grupların karşılaştırması.	38
Tablo 4.5. OUAS'ta AHI<15 ve AHI≥ 15 gruplarının karşılaştırması.....	39
Tablo 4.6. OUAS hastaları AHI<15 ve AHI≥ 15 gruplarında verilerin karşılaştırması	39
Tablo 4.7. Zonulin düzeylerinin(ng/ml) uyku parametreleri ile karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.8. Zonulin ile MS parametreleri ve sigara kullanımının korelasyonu	40

ÖZET

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA ZONULİN PROTEİN DÜZEYİNİN METABOLİK SENDROM VE HASTALIK DERECEİ İLE İLİŞKİSİ

Obstrüktif uyku apne sendromunda(OUAS), yaşam stili değişmesi nedeniyle tanı oranları artmaktadır, bununla birlikte eşlik eden birçok hastalıklar görülmektedir. Özellikle metabolik sendrom(MS) ile OUAS birbirini doğuran durumlardır. MS’da son yayınlarda bağırsak permeabilite bozukluğunun göstergesi olan zonulin proteinin arttığı gösterilmiştir. OUAS’lı hastalarda gece gelişen intermittan hipokseminin bağırsak permeabilitesine olan etkisi araştırılmamıştır. Biz bu çalışmada OUAS’lı hastalarda serum zonulin düzeyleri ve MS parametrelerini araştırmayı amaçladık. İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Uyku Laboratuvarında 01/ 07/ 2018- 15/ 09/2018 tarihleri arasında PSG ile OUAS tanısı konulmuş erişkin hastalar alınmıştır. Kronik akciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların klinik, demografik, biyokimyasal, zonulin düzeyi ve PSG’de saptanan parametreleri karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 71 hastanın 61(%86)’i erkekti. Çalışmada yer alan 71 hastadan; 29(%40,8)’unda MS, 40(%56,3)’ında abdominal obezite, 10(%14,1) kişide DM mevcuttu. Hastalardan 34(%47,9)’ünde sigara öyküsü bulunmaktaydı. Zonulin düzeyleri açısından ise MS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Zonulin ile uyku parametrelerinden PLM indeksi ile pozitif korelasyon saptandı($r^2:0,274$, $p:0,023$). Yine zonulin ile uyku etkinliği açısından negatif korelasyon saptandı($r^2:-0,398$, $p:0,001$). Ayrıca sigara içenlerde içmeyenlere göre zonulin anlamlı olarak yüksek saptandı(13,5’ e karşı 10, $p: 0,029$). AHI değerleri ve desatürasyon indeksi MS olan hastalarda ve olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Sonuç olarak OUAS’lı hastalarda zonulin seviyeleri ile uyku parametrelerinden bazıları ve sigara içimiyle ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin daha detaylandırabilmesi için uykuda(tercihen apne esnasında) zonulin ölçümü gibi ileri çalışmalar gerekir.

Anahtar Kelimeler: OUAS, MS, Zonulin, AHI, Desatürasyon İndeksi

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN ZONULIN PRORETIN AND METABOLIC SYNDROME AND SEVERITY OF SLEEP APNEA IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Since the change of life style the incidence of obstructive sleep apnea(OSAS) is increasing. Addition to this many co-morbidities accompany to OSAS. Specifically the relation of metabolic syndrome(MS) and OSAS is a chicken and egg situation. Zonulin protein- reflector of intestinal permeability dysfunction is found to be high in patients with MS in recently published studies. The effect of intermittent hypoxemia due to OSAS on intestinal permeability has not been investigated. In this study we aimed to investigate the serum zonulin levels and MS parameters in confirmed OSAS patients. Adult patients with OSAS confirmed by polysomnography in Istanbul Medipol University Hospital sleep laboratory between 01/07/2018 - 15/09/2018. Patients with chronic lung diseases were excluded. Clinical and biochemical parameters, parameters detected during polysomnography were compared by zonulin levels. Seventy one patients were enrolled to the study. Of these 61(86%) were male. MS, abdominal obesity and diagnosis of Diabetes mellitus were 40.8%, 56.3% and 14.1% respectively. Thirtyfour(47,9%) of the patients were ever smokers. There was no difference in zonulin levels between patients with MS and without MS. There was positive correlation with PLM index and zonulin levels($r^2:0,274$, $p:0,023$). And also there was a negative correlation between zonulin levels and sleep efficiency($r^2:-0,398$, $p:0,001$). Furthermore zonulin was significantly higher in ever smokers compared to never smokers(13,5vs.10 $p:0.029$). AHI and desaturation index were significantly higher in patients with MS compared to without MS. In conclusion there is a relation with zonulin levels an some of obstructive sleep apnea parameters and smoking. To detail these relations further studies focusing on measuring serum zonulin levels during the sleep(preferably at the time of apnea) are needed.

Keywords: OSAS, Metabolic syndrome Zonulin, Apne hypopnea index, Desaturation index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) artan tanı oranları ile, komorbiditelerin sebebi olarak kabul edilen, öngörülebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. OUAS değerlendirmesinde kullanılan metodolojiye bağlı olarak toplumda % 9 ile % 38 arası oranlarda prevalans gösterdiği saptanan ve medikal, sosyal ve ekonomik maliyetleriyle topluma en az kardiyovasküler hastalıklar ve inme kadar yük oluşturan bir hastalıktır (1). Son yıllarda toplum genelindeki obezite epidemisi ve yaşlı popülasyonun artması nedeniyle görülme ve tanı konma sıklığı artmıştır. Epidemiyolojik çalışma sonuçlarına bakıldığında, özellikle kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi artırdığı uzun yıllardır bilinen bir gerçektir (2). Bu tablonun toplum genelinde etkin olarak taranıp tanısının konabilmesi için hızlı, kolay, düşük maliyetli testlere ihtiyaç vardır.

Toplumda giderek artan sıklıkta uyku bozukluğu tespit edilmekte ve hastalığın etkileri ve tedavi seçenekleri konusunda çalışmalar devam etmektedir. Ülkemizde prevalans ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte; batı toplumlarında uykuda solunum bozukluğu başlığı altında en sık görülen OUAS prevalansının % 1-5 olduğu belirtilmiştir (3).

Tedavi edilmeyen uyku bozukluklarına bağlı oluşan komplikasyonlar, uyku kalitesinin önemini arttırmıştır. Kardiyovasküler komplikasyonlar(hipertansiyon, aritmi, koroner arter hastalığı), pulmoner komplikasyonlar(OUAS), metabolik ve endokrinolojik komplikasyonlar(diabetes mellitus), nöro-psikiyatrik komplikasyonlar(serebrovasküler hastalık, depresyon), nefrolojik komplikasyonlar(noktüri, proteini), hematolojik komplikasyonlar(polisitemi), ani ölüm, libido azalması- empotans, sosyo-ekonomik sonuçları, gastrointestinal komplikasyonlar(gastroözefagial reflü, hepatik steatoz), diğer(işitme kaybı, glokom) olarak sıralanabilir (4).

OUAS tanılı hastalarda, OUAS'ın önemli komplikasyonlarından biri de Metabolik Sendrom'dur. Zonulin, artmış bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Bağırsak geçirgenliği ve obezite arasındaki ilişki bilinmektedir. Ayrıca

OUAS'ın komplikasyonlarından bir diğeri olan hipertansiyon ile zonulin protein ilişkisi araştırılmış ve hipertansif hastalarda zonulin anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yüksek zonulin seviyeleri daha yüksek bel çevresi, diyastolik kan basıncı, açlık glukozu ve artmış metabolik hastalık riski ile ilişkilidir. OUAS, obezite ile ilişkili komorbiditelerin patogeneğinde ek bir faktör olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda, bağırsak duvarı geçirgenliğinin metabolik sendrom gelişiminde rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır.

Uyku tıbbıyla uğraşan hekimlerce yaygın olarak kullanılan Berlin Uyku Anketi, Epworth Uykululuk Skalası, STOP-BANG gibi anketlerin taramada rolleri çok sınırlı olup uyku apnesinin tanısında kabul edilemeyecek denli yüksek yalancı negatiflik oranları olduğu bulunmuştur (5). Halen uyku apnesinin tanısında altın standart, uyku laboratuvarı ortamında yapılan polisomnografidir(PSG). Ancak bu metot; klinisyenlere oldukça değerli veriler sağlamasına rağmen bazı kapsamlı cihazlara gereksinim duyması, testin uygulanması ve yorumlanması için eğitilmiş ve deneyimli personelin varlığını gerektirmesi, hastanın test için bir gece boyunca merkezde kalması gibi faktörlerden dolayı hem zaman alıcı hem de maliyetli bir yöntemdir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde bile yaygın kullanım imkanı bulmamakta, randevu süreçlerinin uzaması nedeniyle de toplumda yaygın bir hastalığın tanı ve takibinde yetersiz kalmaktadır.

Toplumumuzda çok sık karşımıza çıkan, komorbid durumlara sebep olan OUAS hastalığında, hastaların tanı, tedavi ve takibinde eşlik eden durumlar ile ilişkisini ortaya koyan bir biyokimyasal belirteç ihtiyacımız olduğu aşikardır. Son yıllarda moleküler belirteçlerin pratik yöntemlerle hızlı bir şekilde dokularda saptanabilmesi için pek çok yeni teknik ve kit geliştirilme imkanı doğmuştur. Biz de bu çalışmamızda uyku bozukluklarına bağlı oluşan komplikasyonlardan Metabolik Sendrom ve onun bileşeni olan obezitenin gelişiminde, artmış bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olan zonulin arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık. Ayrıca bu çalışmada dolaşımdaki zonulin düzeyi ile OUAS ağırlık derecesini gösteren AHİ(apne hipopne indeksi), PSG parametreleri ve klinik demografik bulgular arasında anlamlı bir ilişkinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Böylece saptanan verilerin hastalığın şiddetiyle korele olup olmadığı

değerlendirilerek bu testlerin tarama ve belki de tanıda kullanılabilir hızlı, pratik, maliyet-etkin testler olup olmadığının sorgulanması ve elde edilen sonuçlarla literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının bu alanda yapılan multidisipliner araştırmalara katkı sağlayacağını, ülkemizde hastalığın tedavisi ve alınacak önlemler açısından oluşturulacak yol haritasında yer almasını ve toplum sağlığı açısından yararlarının olmasını hedeflemekteyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Tanımı, Fonksiyonu ve Fizyolojisi

Uyku, insan ömrünün önemli bir kısmını kapsayan fizyolojik bir gereksinimdir. Uykuda bilinç ortadan kalkmaz farklı bir bilinçlilik durumu ortaya çıkar. Uykuda bilinçliliğin elektrofizyolojik ve bilişsel bileşenleri vardır (6). Uykunun canlılarda öğrenme, bellek, emosyonel düzenlemelerle ilişkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle REM uykusunun engellenmesi ile öğrenmenin bozulduğu gösterilmiştir.

Uyku pasif bir dinlenme olayı değil aksine, aktif olarak yaşadığımız bir restorasyondur. Öğrenme, bellek, emosyonel düzenlemelerdeki görevi, yenilenme ve onarım süreçlerine olan katkısı sağlıklı bir yaşam için uykunun önemini ortaya koymaktadır.

Uyku; farklı bir bilinçlilik durumudur. Bilincin dış uyaranların bir kısmını veya tamamını algılamadığı tepki gücünün zayıfladığı ve vücudumuzdaki organların etkinliğinin azaldığı, dinlenme durumudur. Uyku döneminde beyin durgunluk ya da dinlenme durumunda değil, çalışmasına devam ettiği sadece etkinlik durumunu değiştirdiği düşünülmektedir (6, 7).

Uyku sırasında solunum paternlerinde meydana gelen değişiklikler pulmoner ve sistemik arter basıncında artışa ve hipoksiye neden olarak hipertansiyon, diabet, kardiovasküler vs. hastalıklar gibi klinik tablolara yol açmakta, yaşanan uyku bölünmeleri ise yaşam kalitesini düşürmektedir (8, 9). Uyku sırasında solunum paternlerinde oluşan bu tablolar uykuda solunum bozuklukları olarak adlandırılmaktadır. Uluslararası Uyku Bozuklukları

Sınıflaması'nın üçüncü basımı(The International Classification of Sleep Disorders-ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarını; obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS), santral uyku apne sendromu, uykuyla ilişkili hipoksemi bozuklukları, uykuyla ilişkili hipoventilasyon bozuklukları olmak üzere dört başlıkta incelemektedir. OUAS bu kategoride en sık görülen uyku bozukluğudur(10, 11). Uykuda, solunum da meydana gelen ve morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan durumlara uykuda solunum bozuklukları(USB) denilmektedir. Solunum bozukluklarının türü, yoğunluğu ve

zamani hastalığın türünü ve ağırlığını belirler. OUAS' toplumda yaygınlığı ve bilinirliği bakımından ilk sıralardadır. PSG; OUAS tanısında ve PAP tedavisinin seçiminde gereklidir (12).

2.1.1. Uyku Evreleri

Uyku non-REM uyku ve REM(göz hareketlerinin bulunduğu) uykusu olmak üzere iki aşamalıdır. Yetişkin bir insanın uykusu, ortalama 90 dakikalık 4-6 siklustan oluşan ve her siklusta uzun Non-REM uykusuna kısa süreli REM uykusunun eşlik ettiği bir süreçtir (13). Non-REM uykusu 3 evreden oluşmaktadır. REM uykusu daha çok geç sikluslarda görülür(14). Normal kişilerde uyanıklık dönemini takiben derin uykuya geçiş olan non-REM döneminin I-II-III evrelerine girilmektedirler. NonREM ve REM uykuları ise 90-120 dakikalık aralarla 4-6 siklus halinde gece boyu devam etmektedir (15).

Uykunun yüzeysel fazında insanlar uyaranlar ile uyandırılabilirler. REM uykusu gecenin son 1/3' ünde daha fazla yer almaktadır. Toplam uyku süresinde %25 lik kısmını oluşturur, hızlı göz hareketlerinin olduğu bu evrede rüyaların çoğunluğunun görüldüğü, hafıza ve öğrenmeye katkısı olduğu düşünülmektedir (16). Non-REM Evre-I %2-5'ini , evre-II %45-55'ini, evre-III %20-25'ini , REM dönemi toplam uyku süresinin yaklaşık %20-25 'ini oluşturur (17).

Uyku tıbbında uykuda solunum bozuklukları(USB) kapsamında apne başta olmak üzere birçok terim yer almaktadır. Tıbbi literatürde ortak bir ifade dilinin yerleşmesi amacıyla bu terimlerin standart tanımlarının yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur (12).

Apne

Uykuda en az 10 saniye süreyle üst hava yollarında hava akımının kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Santral, obstrüktif ve mikst apne olarak üç çeşittir (18). Santral apnede solunum çabası saptanmaz. Obstrüktif apnede hava akımının kesildiği sürede solunum eforu devam eder. Bu iki apnenin bir arada izlendiği durum mikst apne olarak tanımlanır (19).

Apne şartları:

1. Hava akımı amplitüdü \geq %90 azalma

2.Bu solunumsal olay ≥ 10 saniye

Obstrüktif Apne

Hava akımının kesildiği süre boyunca solunum eforunun olmasına denir (12).

Santral Apne

Hava akımı kesilmesi ile solunum eforunun da olmaması ve genellikle ek nörolojik bozuklukla ilişkili bir klinik tanımlamadır. Hastaların % 5-10'unu bu grup teşkil eder (20).

Mikst Apne

Apne ile eş zamanlı olarak solunum çabası başta durur, sonra apne sonlanmadan yeniden başlar. Santral apnenin ve obstrüktif apnenin bir arada izlendiği durumdur.

Pozisyonel Apne

Yatış pozisyonundaki değişimde apne değerlendirmesi üzerine etkilidir. Supin pozisyonda apne ve oksijen desatürasyonları bu grupta daha çok görülmektedir. PSG,'de yan ve supin pozisyonda kayıt yapılmalıdır (21, 22). Pozisyonel OUAS tanımlı hastaların sırtüstü yatış pozisyonunda apne ve hipopnelerin sayısı yana dönük yattıklarına göre yaklaşık 2 kat artmaktadır (23). OUAS'ta $AHI \geq 5$, nonsupin $AHI < 5$ olması ve supin AHI 'nin nonsupin AHI 'nin iki katından fazla olması 'Pozisyonel OUAS' olarak tanımlanır (24). Yapılan çalışmalarda pozisyonel OUAS'ın vücut kitle endeksi(VKI) düşük hastalarda daha sık görüldüğü ve obezite ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (25).

Hipopne

Hipopne tanımı için 2 farklı kriter mevcuttur.

Hipopnenin I. tanımı :

≥ 10 saniye sürede hava akımında nazal ölçümde $\geq 30\%$ azalma

O₂ satürasyonunda $\geq 4\%$ düşüş

Sürenin $\geq 90\%$ 'lık kısmının amplitüd kriterini sağlaması.

Hipopnenin II. tanımı :

≥ 10 saniye sürede hava akımında nazal ölçümde $\geq 50\%$ azalma

O₂ satürasyonunda $\geq 3\%$ düşüş

Sürenin $\geq 90\%$ 'lık kısmının amplitüd kriterini sağlaması.

RERA(Respiratory Effort Related Arousal)

Apne veya hipopne tanımlarına uymayan, 10 saniye süresince solunum eforunda artış ile karakterize ve arousal *ile sonlanan* durumdur.

Apne-Hipopne İndeksi(AHI)

1 saatlik süre içerisinde meydana gelen apne ve hipopne olaylarının sayısının toplamıdır. AHI değerinin 5-15/saat arasında olduğu hastalar hafif, 15-30/saat arasındaki hastalar orta ve >30 /saat olan hastalar da şiddetli OUAS grubunda yer alırlar. RERA parametresinin de tanımlamaya eklenmesinden sonra solunum sıkıntısı indeksi(RDI) kullanılmaya başlanmıştır. RDI, yani solunum sıkıntısı indeksi uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'nın toplamını ifade eder.

Horlama

Solunum yollarında oluşan drenç ile birlikte daha çok inspirasyon fazında farengal alanın yumuşak dokularının titreşimi ile ortaya çıkan ve dışarıdan duyulabilen ses olarak tanımlanır.

Basit Horlama

O₂ satürasyonunun 90% 'nın üzerinde olduğu ve inspirasyon sırasında özefageal basıncın -10 cmH₂O nun altına düşmediği, AHI < 5 olan grup için tanımlanmaktadır.

Arousal

Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklığa ani geçişlerdir. Oksijen desatürasyonları ile oluşan ve uyanmalara neden olan uyku kalitesini azaltan bir durumdur (12).

2.1.2. Uyku Bozuklukları Sınıflandırma

Uyku sınıflandırması ilk olarak 1979 yılında yapılmıştır . ICSD(International Classification of Sleep Disorders) 1991 yılında yayınlanmıştır. American Academy of Sleep Medicine(AASM) uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasını(ICSD2) 2005 yılında yenilemiş, 8 temel grupta 85 hastalık belirlenmiştir (18, 26). Son olarak 2014 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi “International Classification of Sleep Disorders ICSD 3” şeklinde hazırlanmıştır.

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması(ICSD-3)

- 1) İnsomni
- 2) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
 - a. Obstruktif Uyku Apne Sendromu
 - b. Santral Uyku Apne Sendromu
 - c. Uyku İlişkili Hipoventilasyon Bozuklukları
 - d. Uyku İlişkili Hipoksemi Bozuklukları
 - e. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar
- 3) Santral orijinli hipersomniler
- 4) Sirkadyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu
- 5) Parasomniler
- 6) Uyku ilişkili hareket bozukluğu
- 7) Diğer bozuklukları

2.1.3. Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları

Bu yedi ana başlıktan biri olan uyku ilişkili solunum bozuklukları da kendi içinde beş alt başlığa ayrılmıştır. Bunlardan en sık görüleni OUAS'dır. Uykuda, solunum da meydana gelen ve morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan durumlara uykuda solunum bozuklukları(USB) denilmektedir. Solunum bozukluklarının türü, yoğunluğu ve zamanı hastalığın türünü ve ağırlığını belirler. PSG; OUAS tanısında ve PAP tedavisinin seçiminde gereklidir (12). Bu hastalıkların bir bölümünde gündüz de solunum problemleri mevcuttur. Son sınıflamada obstrüktif uyku apne hastalıkları, santral uyku apne sendromu, uyku ilişkili hipoventilasyon sendromları yanında diğer sınıflamalardan farklı olarak uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları ismi ile bir alt başlık oluşturulmuş, horlama ise izole semptom olarak ele alınmıştır.

Uykuda solunum bozuklukları ile ilgili en çarpıcı değişiklik, tanıda “Out of Center Sleep Testing-OCST” denilen daha sınırlı parametrelili cihazların uyku apne sendromu tanısında kullanılmasının uygun olduğunun ilk defa vurgulanmasıdır (11)

2.1.3.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu(OUAS)

Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında apne ve hipopneye yol açan tekrarlayıcı faringeal obstrüksiyon ataklarıyla karakterize kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (27). OUAS hastalarında uyku sırasında meydana gelen apne-hipopne sonucunda tekrarlanan deoksijenasyon ve reoksijenasyon atakları kan oksijen saturasyonunda ani düşmeye neden olur. Beyin, oksijen eksikliğine cevap olarak solunumun normale dönmesi için kısa ani bir uyanış gerçekleştirir. Bu olay gece boyunca tekrarlanabilir ve giderek artan uyku yoksunluğuna neden olur(28). Uyku yoksunluğu savunma mekanizmalarına zarar vererek immün sisteminin bileşenlerini ve tepkilerini etkileyen değişikliklere neden olabilmektedir (29).

Erişkinde OUAS tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır:

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması;

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
 2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
 3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
 4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması
- B. PSG veya OCST(sınırlı parametrelili cihazlar) ile yapılan kayıta; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal(respiratory effort related arousal-RERA) saptanması
- C. Semptomlara bakılmaksızın, PSG veya OCST’de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA saptanması tanı için yeterlidir.

Hastalar RDI sonuçlarına göre değerlendirilir (30).

5<RDI Normal PSG, Basit horlama

5<RDI<15 Hafif

15<RDI<30 Orta

RDI >30 Ağır

OUAS'ın multifaktöryel ve poligenik bir hastalık olduğu yaş, cinsiyet, obezite gibi çeşitli predispozan faktörler ile etkileşerek ortaya çıktığı ifade edilmektedir (31).

Ayrıca pozisyon bağımlı OUAS tanımlaması mevcuttur: Total AHI>5 olan bir olguda nonsupin AHI normal sınırlarda olması, supin AHI'nin nonsupin AHI'den en az iki kat veya daha fazla olması durumuna denir.

REM bağımlı OUAS ise: OUAS tanısı olan bir olguda nonREM AHI'nin normal sınırlarda olması, REM AHI'nin non REM AHI'den en az iki kat veya daha fazla olması durumuna denir.

Overlap Sendromu da: Başlıca KOAH olmak üzere astım, kistik fibrozis, interstisyel pulmoner fibrozis gibi kronik akciğer hastalıklarının OUAS ile birlikte görülmesidir.

2.1.3.2. Santral Uyku Apne Sendromu

Santral uyku apne sendromu bu sınıflamada alt başlıklara ayrılmıştır: Santral uyku apnesi ile Cheyne-Stokes solunumu(CSB), medikal hastalığa bağlı CSB olmadan santral uyku apnesi, yüksek rakım periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi, ilaç ya da madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi, primer santral uyku apnesi, infantta primer santral uyku apnesi, prematürlerde primer santral uyku apnesi ve tedaviye bağlı santral uyku apnesi alt başlıkları mevcuttur.

2.1.3.3. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Sendromları

Uyku sırasında ventilasyon işlevinde ortaya çıkan yetersizlik nedeni ile PaCO₂ artış ile seyreden klinik bir tanımlamadır. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları 6 alt başlıkta gruplandırılmaktadır. Obezite hipoventilasyon sendromunun(OHS) tanısı için gündüz

PCO₂ >45 mmHg olması gerekmektedir. OHS ile OUAS sıklıkla birlikte dirler.

2.1.3.4. Uyku ile İlişkili Hipoksemi Sendromu

Noktürnal oksijen desatürasyonu, noktürnal hipoksemi, uyku ile ilişkili hipoksemi ve uyku ile ilişkili oksijen desatürasyonu isimleri de kullanılmaktadır.

Tanıda A+B kriterleri bulunmalıdır:

A. Polisomnografi, OCST veya noktürnal oksimetri takibinde arteriyel oksijen satürasyonunun en az 5 dakika boyunca erişkinlerde \leq %88 ve çocuklarda \leq %90 olması

B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon saptanmaması

2.1.3.5. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

Horlama ve katatreni olmak üzere 2 tipi vardır.

Basit horlama tanısı için tanıklı apne, gündüz uyku hali bulunmaması, nörolojik ve/veya kardiyovasküler risk faktörü taşımaması gerekir. Bunlardan herhangi birisi horlamaya eşlik ediyorsa, uyku apnesinin ekarte edilmesi için PSG ve OCST gerekir. Katatreni sıklıkla REM döneminde yoğunlaşan derin inspirasyon ve uzamış ekspirasyon periyotları ile karakterize klinik bir tablodur. Bradipne periyotları eşlik edebilir ve bu ataklar santral apnelere benzerlik gösterir.

2.1.4. Uyku Sağlığını Bozan Faktörler

Uyku bozukluklarına sebep olduğu bilinen, yapılan çalışmalar ile saptanmış birçok faktör bulunmaktadır. Özellikle uykuda solunum bozuklukları başlığı altındaki hastalıklar için uyku kalitesini bozan faktörler çok daha belirginleşmiştir.

2.1.4.1. Genel Faktörler

Çevresel Sebepler: Uyunulacak mekan, uyku fizyolojisini bozacak çevresel etmenler açısından korunmuş olmalıdır. Aşırı sıcak, soğuk ışık veya gürültü gibi çevresel faktörler sağlıklı bir uykunun bozulmasına sebep olabilir. Uykuyu etkileyecek, uyku kalitesini bozan etkenlerden uzak durulmalıdır. Yemek saati uykuya yakın vakitlerde olmamalıdır. Kafeinli, alkollü içecekler, tütün kullanımı da uyku sağlığını etkilemektedir. Akşam saatlerinde heyecan oluşturacak aktivitelerden kaçınılmalıdır. Sabah uyanınca yataktan çıkılmalıdır. Biyolojik saati düzenlemek için hergün aynı saatler arasında kalkmak, en sağlıklı yoldur.

Yaş: Uykuda solunum bozukluklarından en sık görülen OUAS sıklığı yaşla birlikte artmakta, prevalansı 45-65 yaş arasında en yüksek seviyeye ulaşmakta, 65 yaş sonrasında düşüş göstermektedir (32). ÜSY obstrüksiyonlarının yaşla birlikte arttığı düşünülmektedir.

Cinsiyet: Young ve arkadaşlarının 30-60 yaş aralığında, 602 çalışan birey üzerinde yaptığı çalışmada kadınların %2'si, erkelerin %4'ünün uyku apne sendromu kriterlerini karşıladığı saptanmıştır(33). OUAS'lı hastaların büyük çoğunluğu erkektir. OUAS'lı kadın hastaların önemli bir kısmı postmenapozal dönemde ve obezdir. Bu nedenle östrojen başta olmak üzere premenapozal dönemde salgılanan

bazı hormonların OUAS'a karşı koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Kadınlarda OUAS prevalansının postmenopozal dönemde arttığı gösterilmiştir (34).

Obezite: Boyun çevresindeki yağ dokusunun artması ve sırtüstü yatış pozisyonuyla dil ve uvulanın farinks arka duvarına yaklaşması üst havayolu kesit alanını daraltarak OUAS 'a katkıda bulunur (4, 35). Santral obezite, bel çevresi artışı, solunum kaslarının iş yükünü arttırarak OUAS'a yatkınlığı arttırmaktadır. OUAS için major risk faktörlerinden birinin obezite olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur. OUAS ve obezite birlikteliği olan hastalarda tek başına kilo vermenin dahi uyku apne semptomlarında düzelmeye sebep olmaktadır (36).

Genetik Faktörler: Konjenital ve genetik geçişli hastalıklardan üst solunum yollarında anatomik bozuklukla seyreden ve solunum merkezini etkileyenlerde de uyku bozuklukları sık rastlanmaktadır (37).

İlaçlar Sigara ve Alkol: Solunum yollarına nöromuskuler etki ile arousal eşiğini artırarak uykuda apne hipopne ataklarının oluşmasına neden olurlar. Sigara sebep olduğu hava yolu inflamasyonu ile OUAS'a yatkınlığı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (38).

2.1.4.2. Anatomik Mekanik Faktörler

OUAS'ta en sık rastlanılan yapısal anomali farengeal kollaştır. OUAS'ta orofarinkste yumuşak doku kollapsı sözkonusudur. Maksilla ve mandibulanın retropozisyonu, mikrognati, mandibular hipoplazi, makroglossi, adenotonsiller hipertrofi, fasiyal bozukluklar, nazal polip, rinit, septal deviasyon ve büyük dil üst havayollarının kollapsını artıran faktörlerdir (35). Boyun çevresi erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üzerinde OUAS riskini arttırmaktadır. Ayrıca boyun çevresinde ki yağ dokusunun artması ve sırtüstü yatış pozisyonuyla dil ve uvulanın farinks arka duvarına yaklaşması üst havayolu kesit alanını daraltarak OUAS 'a katkıda bulunur (4). Kısa ve kalın boyun yapısı, üst solunum bölgesiyle ilişkili anatomik yapıların varyasyonuna ve uyku sırasında hava yolu açıklığının kolaylıkla kapanmasına yol açmaktadır (39, 40). OUAS'lı bireylerde faringeal hava yolu anteroposterior pozisyonda iken normal bireyler de horizontal olarak yerleşimlidir(38). Pozisyonel

OUAS tanılı hastaların sırtüstü yatış pozisyonunda apne ve hipopnelerin sayısı yana dönük pozisyona göre yaklaşık 2 kat artmaktadır (23).

2.1.4.3. Eşlik Eden Hastalıklar ve Komplikasyonlar

Hipertansif kalp hastalıkları, koroner damar hastalıkları, aritmi vb. kardiyovasküler; KOAH, bronşial hiperaktivite gibi pulmoner ve diabetes mellitus, hipotiroidi akromegali gibi endokrinolojik hastalıklarda uyku apne sendromu riski artmaktadır. Bu hastalıklar uyku apne sendromu için kolaylaştırıcı faktör olmakla birlikte aynı zamanda uyku apne sendromunun bir komplikasyonudur. Özellikle kardiyovasküler problemler uyku apne sendromunun en önemli komplikasyonlarından (41).

Hipokapnik apneik eşik: Uyku sırasındaki solunumsal değişiklikler ile pCO₂ artışı ve pO₂ azalması oksidatif stresi başlatarak endotel fonksiyon kaybına neden olur, bu ise NO(Nitrik oksit) üretiminde azalma yaparak lokal ve sistemik etkilere sebebiyet vermektedir. Santral sinir sistemindeki solunumu düzenleyen merkezlerin, CO₂ yükselmesine duyarlılığı azalmakta ve solunum regülasyonu bozulmaktadır. Hiperkarbiye azalan yanıt OUAS oluşum mekanizmaları arasında sayılmaktadır(42). OUAS üzerindeki etkisi araştırılan sitokinler de bulunmaktadır. TNF ve IL-1 uyku fizyolojisini bozduğu ve aynı zamanda TNF'in non-REM uykusunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Fakat bu immunsitokinlerin uyku apnesi üzerine etkisi henüz bilinmemektedir (38).

Uyku bozukluklarına bağlı gelişen, progrese olan birçok durum saptanmıştır. Tedavi edilmeyen uyku bozukluklarına bağlı olduğu saptanan komplikasyonlar, uyku kalitesinin önemini arttırmıştır (43). Pulmoner komplikasyonlar arasında KOAH, astım, kistik fibrozis ve interstisyel akciğer hastalığı ve overlap sendromu bulunmaktadır (44). Metabolik ve endokrinolojik komplikasyonlar arasında obezite, metabolik sendrom bulunmaktadır. Büyüme hormonu yavaş dalga uykusunda salınır ve derin uyku kaybında süprese olur. Lipoliz bozulur ve obezite artar (45). İnsülin direnci, DM, MS, empotans, libido azalması bilinmektedir. Nöropsikiatrik olarak bilişsel bozukluk, karar verme yeteneğinde azalma, depresyon, anksiyete ve ajitasyon, kişilik değişiklikleri, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması ve diğer psikolojik bozukluklar yer almaktadır (46). Diğer sistemik etkileri arasında noktüri, proteinüri ve noktürnal enürezis de görülebilir

(47). Gastro-özefageal reflü oluşması durumunda geceleri göğüste yanma yakınması belirgindir. Özellikle OUAS hastalarında uykuda eritropoetin azalması gerçekleşmemesine bağlı olarak sekonder polisitemi %10 oranında görülür (48). Sosyo-ekonomik etkileri(ekonomik kayıplar, iş kaybı, evlilik sorunları, trafik ve iş kazaları, yaşam kalitesinde azalma) ve diğer sonuçları(glokom, işitme kaybı) olarak sıralanabilir (4).

2.2. Uyku Bozuklukları Semptomlar-Bulgular

Hastalar sıklıkla yakınları ya da partnerlerinin şikâyetinde bulunduğu horlama, tanıklı apne gibi şikâyetlerle başvurabileceği gibi gündüz uykululuğu, uykudan ani uyanma(boğulma hissiyle uyanma da olabilir), yetersiz uyku, uykusuzluk, impotans, trafik veya iş kazası öyküsü, gece sık tuvalete gitme gibi şikâyetlerle de başvurabilir. PSG, OUAS tanısında altın standart olarak kabul edilse de, hastalığın tanısında bir diğer yöntem de klinik tanıdır. En sık görülen bulgular horlama, yakınlarının daha çok tarif ettiği tanıklı apne ve sağlıksız bir uyku ile geçen gecenin etkisi ile gündüz aşırı uykululuk halidir.

Horlama: Solunum yollarında oluşan drenç ile birlikte daha çok inspirasyon fazında, inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle farengeal alanın yumuşak dokularının titreşimi ile ortaya çıkan ve dışarıdan duyulabilen ses olarak tanımlanır. Sağlıklı yetişkinlerin % 45'i dönem dönem, % 25'i devamlı olarak horlamaktadır. Obezlerde horlama zayıf kişilere göre 3 kat daha fazla görülür. Horlaması olan hastaların yaklaşık üçte birine OUAS tanısı koyulabilmektedir (49). OUAS'lı hastalarda horlama şikayeti yüksek oranda bulunmakla birlikte %1'lik bir grupta horlaması olmayan OUAS'lı hastalar bildirilmiştir(50).

Tanıklı Apne: Önemli bir semptom olan tanıklı apne hastaların %75'inde mevcuttur. Bu durum eşleri ve yakınlarınca gözlemlenebilen bir durumdur(51). Düzensiz horlamanın aralıklarla durduğunu, solunumun devam etmemesine karşı göğüs ve karın hareketlerinin düzensiz olarak devam ettiğini gözlemleyebilirler. Anamnez alınırken apnenin sıklığının, süresinin ve nefes alma çabasının kaydedilmesi apnenin tipi ve ağırlığı konusunda bilgi verecektir(52).

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Uyku sırasında apnelerin tekrarlaması nedeni ile sık uyku bölünmeleri yaşanmakta bunun neticesinde gecenin çoğunu yüzeysel uykuda geçirmektedir. Dinlendirici derin uyku azalmakta, gündüz aşırı uykuluk hali oluşmaktadır (50). Uyku halinin objektif ve kabul edilmiş standartlar ile değerlendirilmesinde multiple sleep latency test(MSLT) mevcut olup, fakat yapılmasında bir ekip gereksinimi bulunmaktadır. Polisomnografi açısından doğru hasta yönlendirilmesinde yardımcı olan standart bazı anketler kullanılmaktadır. Bu anketlerde, uyku sağlığı, uyku semptomları, uyku sorunlarına bağlı olası komplikasyonlar ve risk faktörleri sorgulanmaktadır (4) Stanford Sleepiness Scale ve öznel bir değerlendirme ile 8 soru ile günlük aktivite esnasında uykuya eğilimin araştırıldığı 8-10 puan ve üzeri anlamlı kabul edilen Epworth uykululuk skalası gibi gündüz uykululuğu değerlendiren pratik, subjektif skalalar düzenlenmiştir (53, 54). Stanford uyku ölçeği, Pitsburg uyku kalitesi ölçeği, Berlin anketi, STOP ve STOP-BANG gibi anket şeklinde uygulanan testler de vardır. Gündüz uyku semptomları arasında halsizlik, sabah baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğunu, depresyon karakter ve kişilik değişikliği, çevreye uyum gücünü gösterilebilir.

Tablo 2.1. Epworth Uykululuk Skalası

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız ?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklar mısınız ?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklar mısınız ?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklar mısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklar mısınız?	0	1	2	3

Tablo 2.2. OUAS tarama testi STOP-BANG anketi

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

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

2.3. Uyku Bozuklukları Tanısı

2.3.1. Klinik Değerlendirme

Uyku bozukluğu semptomları ile başvuran hastaların tanısında izlenecek temel yaklaşımda anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme, multidisipliner değerlendirme(göğüs hastalıkları, nöroloji, psikiyatri, kulak-burun-boğaz) ve PSG

bulunmaktadır. Hasta anamnezi çok önemlidir. Anamnez alınırken hayat partneriyle ve ailesiyle işbirliği yapmak önem taşır, OUAS'ta görülen kardinal semptomlar; horlama, tanıklı apne, gündüz uyku halidir (55). Nörokognitif fonksiyon kaybı(hafıza ve konsantrasyon bozukluğu), baş ağrısı ve kişilik değişikliği hasta ve hasta yakınları tarafından vurgulanmakla birlikte tüm bunların sonucunda hastanın psikiyatrik ve sosyal durumunda anksiyete atakları, depresyon ve sinirlilik görülebilir (56). Yakın zamanda kilo alma hikâyesi mevcuttur. Gece boyunca terleme, hareketli huzursuz uyuma, uykuya geçiş ve devam ettirmede zorluk gibi belirtiler anamnezde not edilmelidir (57). Ayrıntılı bir anamnez uyku hastalıklarını ortaya çıkarabilir. Hastaların morbidite faktörleri açısından da sorgulanması önem taşımaktadır. Birçok hastada eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklar için tedavi alma hikâyesi saptanabilir. Ailesel yatkınlık oluşturan durumlar, yakınları da hastalık açısından sorgulanmalıdır (58).

Uyku halinin uluslararası kabul edilmiş ve nesnel olarak değerlendirilmesi için uykululuğu ölçen pratik, skalalar düzenlenmiştir (53, 54). Anamnez, semptomlar, fizik muayene bulguları sonrasında yapılması gereken hastaya hangi testin uygulanacağına karar vermektir. Standart tanı yöntemi olarak polisomnografi kabul edilmekte ve diğer yöntemlerin başarısı PSG ile korelasyonlarına göre değerlendirilmektedir.

Fizik muayene hastanın inspeksiyonu ile başlamalı, boyu, kilosu, tansiyonu, nabız dakika sayısı kontrol edilmelidir. Obezitenin değerlendirilmesi için VKİ kullanılmaktadır. Boyun çevresi de ölçülmeli (59). Solunum sistemi muayenesinde ritminde ve hızındaki anormallikler, inspiratuvar hareketler, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, perküsyon ve oskültasyon anormallikleri için dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar açısından uyku bozukluğu araştırılan hastaların göğüs hastalıkları hekimleri dışında nöroloji, kulak burun boğaz ve psikiyatri hekimleri tarafından da değerlendirilmesi gereklidir (60). Dil kökünün geniş olması üst hava yolu obstrüksiyonu oluşturabilir. Orofarenks muayenesinde tonsiller doku, uvula ve yumuşak damağın büyüklüğü ve görünümü değerlendirilmelidir. Burun muayenesinde nazal pasaj ve septal deviasyon olup olmadığı incelenmelidir.

Uyku bozukluğu araştırılan hastaların biyokimyasal tetkikleri, akciğer hastalığı düşünülen olgularda solunum fonksiyon testi, akciğer filmi, EKG tetkikleri istenmelidir. Endokrin bozuklukların düşünülmesi halinde tiroid hormonları, açlık kan şekeri bakılmalıdır.

2.3.2. Polisomnografi

PSG uyku laboratuvarında deneyimli tekniker veya doktor gözetiminde nörofizyolojik belirteçlerin, kardiyak, solunumsal, diğer fiziksel ve fizyolojik parametrelerin düzenli bir periyotta, genellikle gece süresince kaydedilmesi, analizi ve yorumlanması ile uykuda ortaya çıkan hastalıkların teşhisinde kullanılan altın standart tanı yöntemidir. Uyku sırasında obstrüktif, santral ya da mikst tipteki apne, hipopne gibi solunumsal olaylar ve beraberinde gelişen hipoksemi, arousal ve diğer fizyolojik parametrelerin ölçümü yapılır (61).

2.3.3. PSG' de Bakılan Parametreler

PSG'de standart olarak EEG, EOG; Göz küresinin hareketi elektriksel değişikliğe yol açar, bu da cihaz tarafından kaydedilir(62), çene ve ekstremiteler EMG, elektrokardiyografi; kalp hızı, ritmi ve solunumsal olaylara sekonder gelişecek bradikardi ve taşikardi gibi durumların kaydedilmesini sağlar (63). Nazal ve/veya oral hava akımı; Her iki indirekt yöntemde de kantitatif ölçüm yapılmaz, ancak sinyal amplitüdündeki değişiklikler akımdaki değişikliği yansıtır (63). Batın ve göğüs kafesi solunumsal hareketleri, solunum çabası, oksijen saturasyonu, yatış pozisyonu, horlama gibi parametreler kaydedilir (22). PSG gerekli teknik donanıma sahip, dış seslerden izole ve video kayıt imkanının bulunduğu odalarda yapılmalıdır. Hastalar bu test için hazırlanırken normal uyku düzenlerini korumuş olmaları istenir. Alkol, kafein, sedatif ilaçlar vb. PSG sonuçlarını etkileyebilir. PSG yapılacağı gün ağır egzersiz yapılmaması ve gün içinde uyumaması gerekir (64).

Oksijen Desatürasyon İndeksi(ODİ):

Hastaların oksimetriyle ölçülen oksijen saturasyonlarının, hemen önceki bazal değere göre % 3 veya daha fazla düşmesi oksijen desatürasyonu olarak tanımlanmakta olup 1 saatteki sayısına ODİ adı verilir (11).

O2 Desatürasyonu

Uyanıklık dönemindeki oksijen satürasyonunda en az %3 'lük bir düşüş veya kandaki oksijen satürasyonunun %90'ın altına düşmesidir (12).

Periyodik Bacak Hareketleri(PLM)

Bir ya da iki bacakta biyokalibrasyon sırasında yapılan amplitüdün en az dörtte biri kadar hareketin 0.5-5 saniye sürmesi, bacak hareketleri arasında 5-90 saniye aralık bulunması ve bu şekilde 4 bacak hareketi olması PLM olarak değerlendirilir. PLM arousal ve solunumsal olaylar ile ilişkili olmamalıdır. Toplam PLM sayısı uyku saatine bölüldüğünde PLM indeksi elde edilir. Beş ve üzerindeki indeks anormal kabul edilir.

2.4. Uyku Bozuklukları Tedavi

Hastalara hastalığın sağlıkları, yaşam kaliteleri üzerine ne kadar etki edeceği anlatılmalı. Tedavi edilmediklerinde yaşayabilecekleri sorunları, pulmoner ve kardiyovasküler hastalık risklerinin artabileceği, trafik kazası riskinin arttığı anlatılmalıdır. Tedavi; hastalığın ağırlığına göre genel önlemler, yaşam stili değişikliği, medikal tedavi, ÜSY'nin cerrahi olarak düzeltilmesi(anatomik problemlerin) veya pozitif hava yolu basıncı(CPAP, BİPAP) uygulanmasından oluşmaktadır. Uyku hastalıkları tedavisi ile semptomlar geri dönüşümlüdür ve tedaviyle hızla düzelmektedir (65).

2.4.1. Medikal Tedavi ve Önlemler

Kişinin uyku kalitesinin düzeltilmesi için koşulların düzeltilmesi, uyku hijyeninin sağlanması ve uykusuzluğa neden olacak etkenlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir (66). Obez hastalarda sağlanacak %10 kilo kaybının AHI'de %26 azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (67). OUAS'a yatkınlık oluşturan alışkanlıkların bırakılması tedaviye ciddi katkı sağlamaktadır. Sedatif hipnotik ilaç kullanımı, alkol ve sigara kullanımı bunlara örnek olarak verilebilir (68). Pozisyonel apneli hastalarda yatış pozisyonunun düzenlenmesi tek başına yeterli tedavi olabilmektedir (68). Solunum dürtüsü uyaranları, santral sinir sistemi uyaranları, trisiklik antidepressanlar, serotonin geri alım inhibitörleri(SSRI) ve opioid antagonistleri tedavide önerilmiştir (69). Medroksiprogesteron hakkında yapılmış çalışmalarda OUAS tedavisinde yarar

olabileceği, en fazla hiperkapnik ve eşlik eden alveoler hipoventilasyonu olan hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir (69). CPAP tedavisiyle gündüz aşırı uykuluğu devam eden hastalarda medikal tedavi seçeneği olarak modafinil kullanılabilir (66). OUAS' a neden olabilen veya şiddetlendirebilen konjestif kalp yetmezliği, gastroözefagial reflü, hipotrodizim, akromegali gibi hastalıkların tedavisi de OUAS tedavisine yardımcı olur (66, 70). Ağız içi aygıtlar orofarenksi yeniden şekillendirerek gevşemiş kaslara rağmen açık kalmasını sağlar. Horlama, hafif-orta OUAS, bir süre CPAP tedavisini kullanamayacak(yolculuk, evde cihazlarının kullanımına uygun olmaması; elektriğe ulaşamayacak bölgede konaklama gibi) OUAS'li hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Ağız içi aygıtlar hastaların 1/3'ünde aşırı salgı, ağızda kurulu, çiğneme ağrı ve sabahları maloklüzyona sebep olabilir (71).

2.4.2. Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

OUAS için pozitif havayolu basıncı(PAP) tedavisi birçok hastada etkili ve tercih edilen bir tedavi yöntemidir (72). PAP, havayolu açıklığını sağlayan bir pnömotik cihazdır. Bu hastalarda primer fizyolojik anormallik, uyku başladıktan sonra orofarengal kaslarda gevşeme ve havayolunda kollaps eğilimi olmasıdır. Orofarengal havayolu açık tutulduğunda obstrüktif apne ve hipopneler kaybolur. Önemli olan uygulanan PAP tedavisinin obstrüktif uyku patolojilerini ortadan kaldırması, uyku kalitesini artırması, uykululuk hissini azaltması, kognitif performansı artırması ve hastanın tedaviye uyum sağlamasıdır. En sık kullanılan cihaz CPAP'tır. CPAP oldukça etkili olduğu için tedavide "altın standart" kabul edilmekte ve diğer tedaviler buna göre değerlendirilmektedir (13). OUAS ağır olgularda veya OUAS ile kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörleri, KOAH ve nöromusküler hastalığı olan kişilerde BiPAP, CPAP'a alternatif kullanılan tedavi yöntemidir (73).

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi olarak üst solunum yollarına yapılan müdahaleler OUAS tedavisinde tek başına etkisiz olmakla birlikte, pozitif basınçlı hava desteği tedavisinin başarısını arttırmak için yapılabilir (55, 74). Orofarenks ve ağız bölgesini ilgilendiren birçok cerrahi yöntem uygulanabilir ancak trakeostomi dışında hiçbir cerrahi müdahalenin

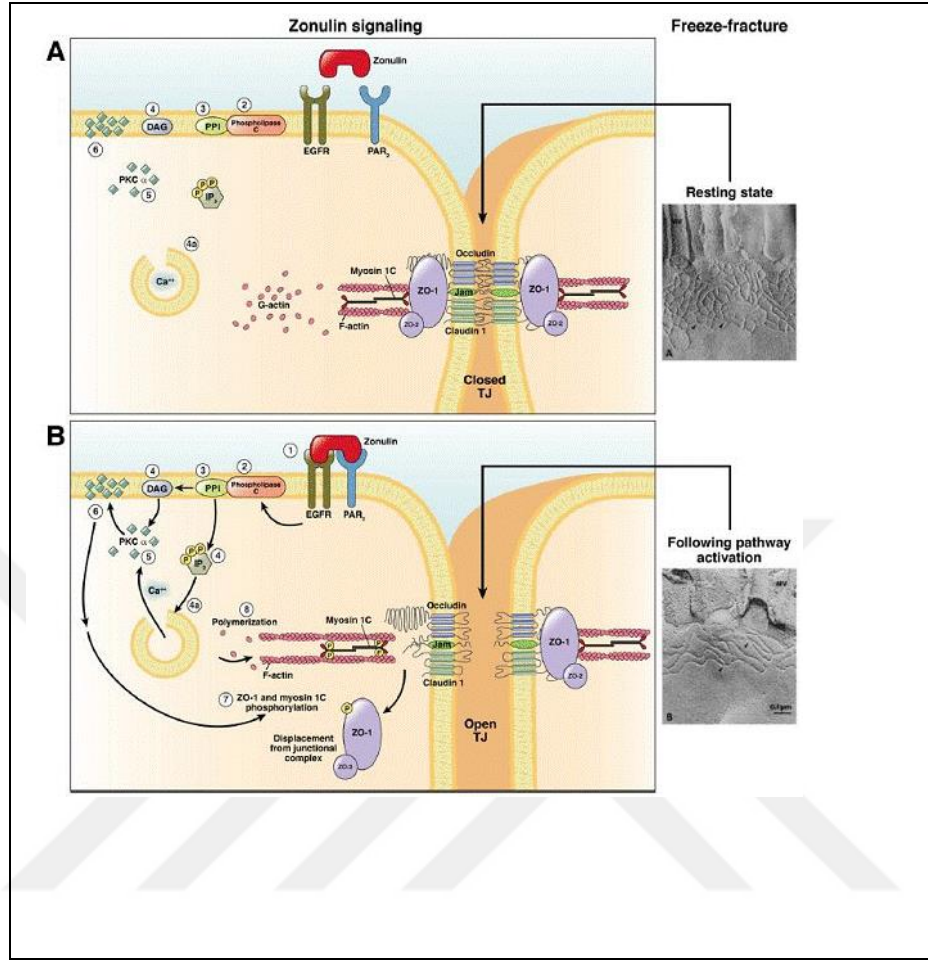
CPAP tedavisine üstünlüğü saptanmamıştır. OUAS hastalarında cerrahi seçilmiş olgularda(lokal obstrüksiyonu olan) tercih edilmelidir. Trakeostomi CPAP'a uyum sağlayamayan, hayatı tehdit eden gruplarda tercih edilebilir (66).

2.5. Zonulin

Zonulin artmış bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Bağırsak geçirgenliği önemli oranda, bağırsak epitelindeki sıkı bileşkelerle düzenlenir. Sıkı bileşkelerin fonksiyonunun düzenlenmesinde ise zonulin olarak adlandırılan bir proteinin rolü çok önemlidir. Zonulin bağırsak epitelinde özel reseptörlere bağlanır ve hücreler arası sıkı bileşkelerin yapısında yer alır. Bu proteinin sıkı bileşkeden ayrılması bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olur. Mukozal immün sistemde ilk bariyer ya da fren sistemi epitelyal bariyerdir. Gastrointestinal sistemde epitelyal örtü ve arasındaki tight junctionlar, bağırsak lümenindeki immünojenik maddenin immün olarak aktif bölgelere erişimini kısıtlar.

Zonulin, makromoleküllerin geçirgenliği ve dolayısıyla tolerans / immunité cevabı dengesinde yer alan hücreler arası sıkı bağlantıların en iyi bilinen fizyolojik modülatörüdür. Hassas olarak düzenlenmiş zonulin mekanizması genetik olarak hassas bireylerde hasarlandığında intestinal ve ekstraintestinal otoimmün, inflamatuvar ve neoplastik bozukluklara sebep olabilir (75).

Şekil 2.1. Zonulin hareket mekanizmasının şematik görünümü (76)



2.5.1. Zonulin Sistemi

Fizyolojik olarak fonksiyonları arasında, sıvıların, makromoleküllerin, ve lökositlerin kan dolaşımı ve intestinal lümen arasında karşılıklı hareketinden sorumlu TJ'ların düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. Zonulin, intestinal geçirgenliği hücreler arası tight junctionlar aracılığı ile modüle eden bir proteindir. Bu protein büyük ihtimalle bağırsağın doğal bağışıklık sistemi ile bağlantılıdır ki zonulin up-regülasyonu çölyak hastalığında olduğu gibi birçok otoimmün hastalık patogenezinde anahtar rol oynar (77). Bir diğer olası fizyolojik rol de mikroorganizma kolonizasyonuna karşı savunma olabilir. İnce bağırsak epitel yüzeyinde mikroorganizmaların bulunması zonulin salıverilmesini uyarmakta, zonulinin etkisi ile TJ'ların açılması da hidrostatik basınç gradientleri doğrultusunda suyun lümenine sekrete olmasını ve adeta sifon çekilmesini andıran bir mekanizma ile lümenin bakterilerden temizlenmesini

sağlamaktadır (76) Ayrıca zonulinin haptoglobinin öncüsü olduğu kabul edilmiştir. Haptoglobin ise immünmodülatör özelliklere sahip bir hemoglobin(Hb) bağlayıcı proteindir. Bağırsak bariyerinde bir problem olduğunda, mukozal geçirgenlik arttığında kanda zonulin seviyeleri de artmaktadır (78, 79)

2.5.2. Zonulin ve Hastalıklar

İntestinal permeabilite artışı; intestinal disbiyozis, kronik sistemik inflamasyon, insülin direnci, metabolik sendrom ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) ile ilişkilidir. Bağırsak bariyerindeki problemlerde ve barsak geçirgenliğinde artış olduğunda kanda zonulin seviyeleri artar (80). Yüksek zonulin seviyeleri daha yüksek bel çevresi, diyastolik kan basıncı, açlık glukozu ve artmış metabolik hastalık riski ile ilişkilidir (81, 82).

Son yıllarda zonulin ile yapılan çalışmalarda zonulinin obezite üzerinde ilişkisi olup olmadığı insülin direnci ve metabolik etkileri araştırılmıştır. Moreno-Navarrete ve ark. zonulin seviyelerindeki artışın obeziteye bağlı insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (83). Tip 1 diyabet hastalarında %50 oranında Zonulin düzeylerinin arttığı, bunun artmış bağırsak geçirgenliği ile alakası olduğu gösterilmiştir (84). Üstelik Mokka ve ark. (85) yakın zamanda yapmış olduğu bir araştırmada, artmış zonulin seviyelerinin, yüksek kilolu gebe kadınlarda artmış insülin direnci, inflamasyon ve metabolik toksisite ile ilişkili olduğu göstermiştir. Bu çalışmalar zonulinin Otoimmün Hastalıklar: Ankilozan Spondilit, Çölyak Hastalığı, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus, Tip 1 Diyabetes Mellitus, Maligniteler: Meme Kanseri, Akciğer Kanseri, Over Kanseri, Pankreas Kanseri, Gliomlar, Nörolojik Hastalıklar: Multipl Skleroz, Şizofreni, Kronik İnflamatuvar Polinöropati ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Enterik infeksiyonların, intestinal bariyeri bozmak aracılığıyla allerjik, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Çölyak hastalığında zonulin düzeylerinin arttığı ve glutenin diyetten çıkarılması ile düzeylerinin azaldığı, bağırsakların normal bariyer fonksiyonu yapmaya başladığı ve otoimmün cevabın sonlandığı gösterilmiştir (86). Son zamanlarda yapılan bazı insan ve hayvan modeli çalışmaları artmış intestinal permeabilite ile otoimmün hastalıkların ortaya çıkması arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (87).

2.6. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom(MS) ilk defa Reaven tarafından tanımlanan insülin direncinin başlatmasıyla ortaya çıkan, klinik prezentasyonunda glukoz tolerans bozukluğu, diabetes mellitus(DM), hipertansiyon(HT), santral obezite ve dislipidemi içeren kardiovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkili risk faktörleri topluluğudur (88).

Metabolik sendrom tanısı için 2005'te Amerikan Kalp Derneği/ Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü [American Heart Association(AHA)/National Heart, Lung, and Blood Institute(NHLBI)] tarafından güncellenen NCEP ATP-III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III) kriterleri kullanılacaktır (82).

Buna göre aşağıdaki 5 kriterden herhangi üçünün mevcut olması metabolik sendrom olarak tanımlanacaktır;

- 1- Bel çevresi erkeklerde 102 cm veya üstünde olması, kadınlarda 88 cm veya üstünde olması,
- 2- Serum trigliserid düzeyinin 150 mg/dL ya da üstünde olması veya hipertrigliseridemi için ilaç tedavisi alıyor olmak,
- 3- Serum HDL düzeyinin erkeklerde 40 mg/dL'den, kadınlarda 50 mg/dL'den düşük olması veya düşük HDL için tedavi alıyor olmak,
- 4- Sistolik kan basıncının 130 mmHg ya da üstünde olması veya diyastolik kan basıncının 85 mmHg ya da üstünde olması veya hipertansiyon öyküsü olan bir hastada antihipertansif ilaç kullanıyor olmak,
- 5- Açlık plazma glukoz düzeyinin 100 mg/dL ya da üstünde olması veya yüksek kan glukozununun tedavisi için ilaç kullanıyor olmak (82).

Tablo 2.3. NCEP-ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri.

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması*
TG	≥ 150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	Kadında < 50 mg/dl, erkekte < 40 mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi alıyor olması
Açlık kan şekeri	≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması

2.6.1. Metabolik Sendrom Risk Faktörleri

- Obezite
- İleri yaş
- Genetik
- Menopozal dönem
- Sigara kullanımı
- Düşük gelir düzeyine sahip olmak
- Yüksek karbonhidratlı beslenme alışkanlığı
- Fiziksel inaktivite

2.6.2. Metabolik Sendrom ve OUAS

MS sıklığı, yaş ve vücut ağırlığı ile artar. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'de(NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri(ABD) MS prevalansı %23,7 olarak belirlenmiştir ve 20-29 yaş grubunda %7 olan sıklığı 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır (89). Türkiye merkezli yayınlarda MS'un ülkemiz için ciddi bir sorun oluşturduğu ortaya çıkmıştır. TEKHARF(Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında 2000 yılı itibarı ile MS sıklığı >30yaş erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (90) Türkiye'de yedi bölgedeki genel popülasyondan 4309 kişinin dahil edildiği bir diğer epidemiyolojik çalışmada ise MS prevalansı % 36.6 (kadınlarda % 41.8, erkeklerde % 30.3) bulunmuştur (91)

İnflamasyon ile metabolik sendrom arasında oldukça yakın bir ilişki mevcuttur. İnflamasyonun kendisi metabolik sendrom ve onun bileşenlerinin gelişimi ve

progresyonuna katkıda bulunurken (92) metabolik sendrom ve onun bileşenleri de inflamasyonu tetikleyebilmektedir (93). Uyku sırasında desatürasyon /reoksijenizasyon ile seyreden, parsiyel ya da tam ÜSY obstruksiyonları ile karakterize bir sendrom olan OUAS; kalp damar hastalıkları, endokrin hastalıklar, insulin direnci ve diyabet riskinde artış ile ilişkilidir. OUAS için en önemli ve geri dödürülebilir risk faktörlerinden biri obezitedir. BKİ'nin >29 kg/m² olmasının OUAS riskini arttırdığı bildirilmiştir. Obezite ve diyabeti olan hastalarda OUAS sıklığı artmaktadır. Metabolik Sendromun komponenti olan obezite ile OUAS arasında her ikisi içinde geçerli olan sebep-sonuç ilişkisi bulunmaktadır.

OUAS'lı hastalarda apne ve hipopneer sonucu gelişen hipoksi, serebral kan akımındaki değişikliklere bağlı stres mekanizmalarının uyarılması ile nörohümorale ve otonom sisteminde uyarıya neden olarak glukoz düzenlenmesinde bozukluklara ve TNF-a, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (94, 95) Ayrıca OUAS'ta intermittan hipoksi sonucu yüksek oranda reaktif oksijen ürünleri(ROS) üretilir.

Yapılan çalışmalarda OUAS ın obeziteden bağımsız olarak insülin direnci gelişimine predispozan bir faktör olduğu düşünülmektedir (66). Bu değişiklikler hem metabolik, hem de kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olur (96). OUAS ın en önemli komplikasyonlarından biri metabolik sendromdur. 1990 sonrasında OUAS ve metabolik sendromun birlikte olduğu tabloya 'Sendrom Z' adı verilmiştir (97). Obez bireylerde yağ dokusunun metabolik aktif olmasıyla salınan proinflamatuvar sitokinlerle insülin direnciyle gelişen hiperinsülinizm ve büyüme hormonu benzeri etkisi, üst solunum yollarında darlığa ve kollapsa neden olmaktadır (98). Böylece metabolik sendrom hastalığı OUAS gelişimi için bir risk faktörü haline gelmektedir. Kilodaki %10 luk bir azalma ile MS kriterlerinde düzelme izlenirken, vücut ağırlığının %10undan fazla kilo alımının OUAS gelişme riskini 6 kat arttırması (67) veya VKİ'nde her 6kg/m² lik artışın OUAS geliştirme riskini 4 kat arttırması da bu iki hastalığın ilişkili olduğunu desteklemektedir (99).

3. MATERYAL METOD

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarında 01/07/2018- 15/09/2018 tarihleri arasında uyku bozukluğuna ait semptomlar ile uyku polikliniğine başvurmuş, muayenesinin ve tetkiklerinin değerlendirilmesi sonucunda uykuda solunum bozukluğu düşünülüp uyku laboratuvarında PSG tetkiki yapılmış olan hastaların dosya ve PSG kayıtları taranmıştır. Bu hastaların klinik, demografik, biyokimyasal, sft, ekg, zonulin düzeyi ve PSG’de saptanan parametreleri karşılaştırılmış, anlamlı bir ilişkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Etik kurul izni İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır. Araştırma protokolü etik kurulun 28/06/2018 tarih ve 10840098-604.01.01-E.20322 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Uyku bozukluğu semptomlarıyla başvuran hastalar uyku polikliniklerinde değerlendirilmektedir. Hastaların şikâyetleri sorgulanmakta, uyku alışkanlıkları ve uyku bozukluğu ile ilgili Epworth uykululuk skalası anketi yapılmakta, ayrıntılı fizik muayeneleri, solunum fonksiyon testleri, temel biyokimyasal tetkikleri yapılmaktadır. Uyku bozukluğu ile ilişkili olabilecek ek hastalıkların ekartasyonu için ilgili branşlar ile konsülte edilmektedir. Hastanın muayenesi ve tetkiklerinin değerlendirilmesi sonucunda uykuda solunum bozukluğu düşünülen hastalara uyku laboratuvarında PSG tetkiki yapılmaktadır.

Araştırmaya alınma kriterleri:

Uyku laboratuvarında 01/07/2018 - 15/09/2018 tarihleri arasında PSG tetkiki yapılmış uyku yeterliliği %60’ın üstünde olan 18-80 yaş arası hastalar

Araştırmadan dışlama kriterleri

Yaş aralığı <20 veya >80 olan hastalar, PSG’de AHI<5 olan hastalar, KOAH tanısı bulunanlar, çalışmaya katılmak istemeyen hastalar

Araştırmada incelenen parametreler

Hastaların dosya ve PSG kayıtlarından cinsiyet, yaş, sigara, boy, kilo, VKİ, boyun çevresi, bel çevresi, HDL kolesterol, TG, glukoz(açlık), DM, kan basıncı, metabolik sendrom kriterleri, AHI, RDI, uyku latansı, REM latansı, uyku etkinliği, en düşük satürasyon, desatürasyon indeksi, uyanıklık O2 satürasyonu, desatürasyon yüzdesi, supin AHI, rem RDI, PLM indeksi, Epworth uykuluk skoru, QT, QRS, PR, FEV1, FEV1/FVC, FVC, PEF, FEF25-57 ve zonulin değerleri bakılmıştır.

Verilerin Toplanması Kullanılan Yöntemler

Boyun – Bel Çevresi: Boyun çevresi PSG tetkiki öncesi hasta otururken ve krikotiroid kıkırdak hizasından ve horizontal hat boyunca ölçüldü ve santimetre cinsinden kaydedildi.

VKİ: Ağırlık / (Boy)²(kg/m²) formülü ile hesaplandı.

Epworth Uykuluk Skalası: Sekiz soru ile günlük aktivite esnasında uykuya eğilimin araştırıldığı 8-10 puan ve üzeri anlamlı kabul edilen subjektif skaladır (53, 54, 61). Çalışmamızda gündüz uykululuk düzeyini belirlemek için Epworth uykululuk skalası (Tablo 1) kullanıldı. Buna göre oluş sıklığına göre “0= ‘hiç.’” “1= ‘nadiren’” “2= ‘bazen.’” “3= ‘sıklıkla’” cevaplarıyla yanıt vermesi istendi. Elde edilen skorların toplamları kaydedildi.

PSG: Uyku laboratuvarlarında sertifikalı teknisyen refakatinde Philips Respironics Alice 6 LDx Diagnostic sleep system marka cihaz kullanılarak yapılmıştır. Kamera ile tüm gece boyunca görüntü kaydı da yapıldı. Uyku sertifikası bulunan iki göğüs hastalıkları hekimi tarafından değerlendirildi.

PSG skorlaması AASM'nin Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nın üçüncü basımının (The International Classification of Sleep Disorders-ICSD-3) “AASM Manual for Scoring Sleep” önerilerine göre yapıldı. Normal: RDI < 5, hafif OUAS: RDI 5 ile 15 arası, orta OUAS: RDI 15 ile 30 arası, ağır OUAS RDI >30 olarak sınıflandırıldı (11).

Zonulin Düzey Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir gecelik açlığı takiben 5 ml periferik venöz kan örneği alınmış ve 3000g devirde 10 dk santrifüj edilerek serum kısmı ayrılarak -80 santigrad derecede saklandı. Zonulin ELISA kiti, insan zonülini algılamak için çift antikor sandviç tekniğine dayalıdır. Test kitinde verilen malzemeler Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Zonulin Düzey Ölçümünde kullanılan KİT malzemeleri

1	Standard(80 ng/ml)	0.5 ml
2	Standart seyreltici	3 ml
3	Microelisa stripplate	12 well x 8 strips
4	Str- HRP-Conjugate reagent	6 ml
5	30xwash solution	20 ml
6	Biotin-zonulin ab	1 ml
7	Chromogen solution A	6 ml
8	Chromogen solution B	6 ml
9	Stop solution	6 ml
10	Closure plate membrane	2
11	Sealed bags	1

Bu malzemelere ek olarak kullanılan malzemeler aşağıda verilmiştir;

1. 37C inkübatör
2. Standart enzim okuyucu
3. Pipet ve tek kullanımlık pipet uçları
4. Distile su
5. Numune seyreltilmesi için disposable tüpler
6. Emici kağıt

Bu test kiti orijinal standart bir reaktif sunmaktadır ve Tablo 3.2'deki talimatlara göre tarafımızca seyreltilmiştir.

Tablo 3.2. Numunelerin seyreltilmesi

40 ng/ml	Standart no.5	120 µl original Standard + 120 µl Standard diluents
20 ng/ml	Standart no.4	120 µl Standard no.5 + 120 µl Standard diluents
10 ng/ml	Standart no.3	120 µl Standard no.4 + 120 µl Standard diluent
5 ng/ml	Standart no.2	120 µl Standard no.3 + 120 µl Standard diluent
2.5 ng/ml	Standart no.1	120 µl Standard no.2 + 120 µl Standard diluent

Boş kuyulara sadece Chromogen A ve B ve durdurma solusyonu enjekte edildi. Standart kuyulara 50 µl standart , 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Test kuyularına 40 µl numune sonra 10 µl zonulin antibody ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi, mühürleme zarını kapatıldı ve hafifçe çalkalandı. 37C de 60 dakika inkübe edildi. Yıkama konsantrasyonu 30 kez distile su ile seyreltilerek beklendi. Zar dikkatlice çıkarıldı ve sıvıyı boşaltıldı, kalan su silkelendi.50 µl chromogen solusyon A ve sonra 50 µl chromogen solüsyon B eklendi ve hafifçe karıştırıldı, ışıktan uzakta 10 dakika 37°c de inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için her oyuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Boş kuyu sıfır olarak alındı, durdurma çözeltisi ilave edildikten sonraki 15 dakika içinde 450 nm dalga boyundaki optik yoğunluk ölçümü yapıldı. Standart konsantrasyona ve ilgili OD ölçümlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemi hesaplandı ve sonra ilgili örneğin konsantrasyonunu hesaplamak için regresyon denkleminde örneğin OD değerleri uygulandı. Zonulin düzeyi, serum örneklerindeki total proteinin(Bradford metodu ile ölçülmüş) mililitresine düşen nanogram cinsinden(ng/ml total protein) şeklinde ifade edilmiştir. 405 nm'deki abzorbans 30 dk sonra spektrofotometrede okunmuştur.

İstatistik yöntem

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca(en düşük-en yüksek) olarak gösterildi. Sayısal olmayan(kategorize edilebilen) veriler sayı(%) olarak verildi.

İki grup arasındaki istatistiksel değerlendirmeler, normal dağılımın olduğu sayısal verilerde Student t testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizi ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ki-kare testi ise sayısal olmayan verilerin değerlendirilmesi için kullanıldı.

Üç grup arasında normal dağılım gösteren sayısal verilerin istatistiksel analizi tek yönlü varyans analizi(ANOVA) kullanılarak yapıldı. Post-hoc karşılaştırmalar Scheffe testi ile gerçekleştirildi. Üç grup arasında normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizi Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirildi. Üç grup arasında sayısal olmayan verilerin karşılaştırılması ise ki-kare(chi-square, χ^2) testi kullanılarak yapıldı.

Korelasyon analizi Pearson korelasyon analizi ve Kendall testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık, P değerinin 0.05'den kk olması olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarında uyku bozukluğuna ait semptomlar ile PSG tetkiki yapılmış %60'ın üzerinde uyku yeterliliği olan 23–70 yaş arası 71 hasta alındı.

Çalışmaya alınan olguların 61' i erkek, 10'u kadın idi. Tüm olguların demografik verileri, klinik skorlamaları, zonulin düzeyi ve temel PSG ölçümlerinden; yaş dağılımı, VKİ, AHI, Uyku etkinliği, Epworth uykululuk skalası, Zonulin medyan değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Verilen tabloya bakıldığında olgularımızın yaşları 23-70 yaş arası olup medyan değerler erkekler için 39(24-70) kadınlar için 46(23-69) olarak bulundu. Olguların VKİ medyan değerleri erkeklerde 29,4(22,5-40,6) kadınlarda 31,9(26,6-49,6) saptanmıştır. Uykululuğu değerlendirmeye yönelik olarak uygulanan Epworth uykululuk skalası erkeklerde 10(2-26) kadınlarda 10,5(6-18) saptandı. AHI değerleri erkeklerde 23,2(5-75) kadınlarda 20,15(5-84) saptandı. Zonulin düzeyleri erkeklerde 11,76(0,13-67,62) kadınlarda 11,31(6,39-63,84) saptandı . Uyku etkinlikleri değerlendirildiğinde erkeklerde %89,9(60-98) kadınlarda %79,93(65,4-91,4) saptandı .

Kadınlarla erkekler arasında zonulin değeri bakımından anlamlı fark yoktu(p:0,888).

Çalışmada yer alan 71 hastadan; 29(40,8)'unda Metabolik Sendrom tanısı, 40(%56,3)'ında abdominal obezite, 10(%14,1) kişide DM tanısı mevcuttu. 34(%47,9) hastanın sigara öyküsü bulunmaktaydı.

Tablo 4.1. Olguların demografik verileri, klinik skorlamaları, zonulin, temel PSG ölçümleri.

YAŞ	E	40,66±9,44	39(24-70)
	K	45,80±15,02	46(23-69)
	T	41,38±10,42	29(23-70)
VKİ(kg/m ²)	E	29,43±3,92	29,4(22,5-40,6)
	K	33,6±7,1	31,9(26,6-49,6)
	T	30,03±4,6	29,4(22,5-49,6)
AHI	E	30,23±20,37	23,2(5-75)
	K	26,8±23,7	20,15(5-84)
	T	29,75±20,7	23(5-84)
UYKU ETKİNLİĞİ %	E	86,2±9,59	89,9(60-98)
	K	77,86±9,07	79,93(65,4-91,4)
	T	85,04±9,90	88(60-98)
EPWORTH	E	10,45±5,28	10(2-26)
	K	11±4,18	10,5(6-18)
	T	10,52±5,12	10(2-26)
ZONULİN(ng/ml)	E	14,82±10,6	11,76(0,13-67,62)
	K	19,23±17,9	11,31(6,39-63,84)
	T	15,44±11,9	11,76(0,13-67,62)
Veriler ortalama±standart sapma veya Medyan değerleri ve 25-75 çeyrek aralıkları olarak gösterilmiştir. E: erkek, K: kadın, T: toplam			

Metabolik Sendromu olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, sigara, kullandıkları ilaçlar(statin, fibrat, ras bloker, kalsiyum kanal blokörü, alfa bloker, beta bloker), DM ve abdominal obezite açısından karşılaştırma yapılmıştır. Tablo4.2’de görüldüğü gibi statin(P:0,016), ras bloker(P:0,021), kalsiyum kanal blokörü(P:0,007), beta bloker(P:0,045) kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ayrıca DM(P:0,048) ve abdominal obezite(P:0,001) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.2. OUAS'lı hastaların MS olan ve olmayan alt grupların karşılaştırılması

Parametreler		MS – n=41	MS + n=29	p değeri
Cinsiyet n(%)	E	36(85,7)	25(86,2)	0,618
	K	6(4,3)	4(13,8)	
Statin kullanımının(%)	YOK	41(97,6)	23(79,3)	0,016
	VAR	1(2,4)	6(20,7)	
Ras Bloker Kullanımı n(%)	YOK	40(95,2)	22(75,9)	0,021
	VAR	2(4,8)	7(24,1)	
Ca Bloker Kullanımı n(%)	YOK	41(97,6)	22(75,9)	0,007
	VAR	1(2,4)	7(24,1)	
Abdominal Obezite n(%)	YOK	29(69)	2(6,9)	<0,001
	VAR	13(31)	27(93,1)	
DM n(%)	YOK	39(92,9)	22(75,9)	0,048
	VAR	3(7,1)	7(24,1)	
Zonulin(ng/ml)		13,41(0,13-67,62)	10,56(6,61-34,51)	0,092
Glukoz(mg/dl)		94(78-209)	103(73-381)	0,001
TG(mg/dl)		128,5(25-461)	229(77-466)	<0,001
AHI		17,75(5-64,1)	32,6(5-84,6)	<0,001
Uyku Etkinliği		85,7(60-98)	90(66-97,5)	0,365
Uyanık O2 Sat		96(93-97)	95(88-98)	0,016
Desat Index		7,5(0,5-54,2)	30,5(1-99,1)	<0,001
Desat %		9(4-25)	13(4-42)	0,002
Supine AHI		29,15(1,1-91,1)	61,55(5,1-120)	<0,001
Rem AHI		18(0,0-86)	46,9(3-102,4)	0,012
Yaş		39,5±9,06	44,1±11,76	0,067
Sistolik Kan Basıncı		117±10,4	127±12,8	<0,001
VKI		28±3,25	32,9±4,9	<0,001
Bel Çevresi		95,7±10,3	112,4±12,9	<0,001
Boyun Çevresi		39,4±2,7	43,3±4,05	<0,001
HDL		47,5±10,7	41,5±14,4	0,048
Lökosit		8,03±1,8	11,1±5,3	0,017
En düşük O2 Sat		86,2±5,9	78,8±10,8	0,002
Epworth		9,3±4,9	12,1±4,9	0,023
FVC		97,1±12,6	89,2±16,7	0,027
Veriler n(%), ortalama± standart sapma veya medyan değer(min-maks Değer) olarak verilmiştir.				

Tablo 4.2’de zonulin, glukoz, TG, AHI, uyku etkinliği, uyanık O2 Sat, Desaturasyon indeksi, Desat %, Supine AHI, Rem AHI açısından MS olan ve olmayan iki grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. İki grup arasında Zonulin, Uyku latensi, Uyku Etkinliği açısından anlamlı fark(p>0,05) saptanmadı. Glukoz(0,001), TG(<0,001),

AHI(<0,001), Uyanık O2 Sat(0,016), Desatürasyon İndeksi(<0,001), Desatürasyon yüzdesi(0,002), Supine AHI(<0,001), RemAHI(0,012) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ayrıca yaş, sistolik kan basıncı, VKİ, bel çevresi, boyun ölçüsü, HDL, Lökosit, endüyük O2 sat, Epworth ve FVC açısından MS olan ve olmayan iki grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. İki grup arasında yaş, LDL, Hbg, Htc, QRS, QT açısından anlamlı fark saptanmadı. Sistolik kan basıncı(<0,001), VKI(<0,001), bel çevresi(<0,001), boyun ölçüsü(<0,001), HDL(0,048), Lökosit(0,017), en düşük O2 sat(0,002), Epworth(0,023), FVC(0,027) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Boyun ölçüsü MS olan grupta olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir(p<0,001).

Tablo 4.3. Zonulin değerlerinin OUAS şiddetine göre dağılımı

Parametre	OUAS Şiddeti				P
	Hafif n=17	Orta n=26	Ağır n=28	Toplam n=71	
Zonulin(ng/ml) med(min- maks)	11,6(36,3-63,8)	13,43(7,3-34,5)	9,87	11,76	0,170

Hastalar RDI sonuçlarına göre(Tablo 4.3) Hafif OUAS: $5 < RDI < 15$, Orta OUAS: $15 < RDI < 30$, Ağır OUAS: $RDI > 30$ olmak üzere değerlendirilmektedir. Zonulin düzeyleri(p:0,170) açısından RDI'ya göre gruplar arasında(Kruskal-Wallis) anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo 8). Hafif OUAS: $5 < RDI < 15$ olan 17 hasta, Orta OUAS: $15 < RDI < 30$ olan 26 hasta, Ağır OUAS: $RDI > 30$ olan 28 hasta saptanmıştır. Ayrıca $AHI > 15$, $AHI < 15$ olarak iki gruba ayırdığımızda gruplar arasında da zonulin düzeyleri açısından(0,941) anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.4. OUAS Hafif-Orta-Ağır grupların karşılaştırması.

Parametreler		Hafif OUAS AHI: 5-15 n:17	Orta OUAS AHI: 15-30 n:26	Orta OUAS AHI>30 n:28	P değeri
Cinsiyet n(%)	E	14(23)	21(34,4)	26(42,6)	0,394
	K	3(30)	5(50)	2(20)	
Sigara	YOK	8(21)	23(79,3)	17(45,9)	0,503
	VAR	1(2,4)	12(32,4)	11(32,4)	
Statin kullanımının n(%)	YOK	17(26,6)	23(35,9)	24(37,5)	0,278
	VAR	0(0)	3(42,9)	4(57,1)	
Antihipertansif Kullanım n(%)	YOK	14(25,9)	18(33,3)	22(40,7)	0,568
	VAR	3(17,6)	8(47,1)	6(35,3)	
Abdominal Obezite n(%)	YOK	13(41,9)	13(41,9)	5(16,1)	<0,001
	VAR	4(10)	13(32,5)	23(57,5)	
MS n(%)	YOK	16(38,1)	15(35,7)	11(26,2)	0,001
	VAR	1(3,4)	11(37,9)	57(58,6)	

OUAS şiddetine göre(Tablo 4.4) hastalarımızı hafif-orta-ağır olarak gruplara ayırdığımızda gruplar arasında MS(p: 0,001) ve abdominal obesite(<0,001) açısından anlamlı fark saptandı.

Ayrıca AHI>15, AHI<15 olarak(Tablo 10) iki gruba ayırdığımızda da gruplar arasında MS(<0,001) ve abdominal obesite(0,002) açısından anlamlı fark saptandı.

Çalışmamız AHI düzeyi arttıkça MS gelişiminin daha fazla olduğunu gösterdi.

Tablo 4.5. OUAS'ta AHI<15 ve AHI≥ 15 gruplarının karşılaştırması

Parametreler		AHI<15 n:17	AHI≥ 15 n:54	P değeri
Cinsiyet n(%)	E	14(82,4)	47(87)	0,446
	K	3(17,6)	7(13)	
Sigara	YOK	8(47,1)	29(53,7)	0,420
	VAR	9(52,9)	25(46,3)	
Statin kullanımının n(%)	YOK	17(100)	47(87)	0,133
	VAR	0(0)	7(13)	
Antihipertansif Kullanım n(%)	YOK	14(82,4)	40(74,1)	0,366
	VAR	3(17,6)	14(25,9)	
Abdominal Obezite n(%)	YOK	13(76,5)	18(33,3)	0,002
	VAR	4(23,5)	36(66,7)	
MS n(%)	YOK	16(94,1)	26(48,1)	<0,001
	VAR	1(5,9)	28(51,9)	

Tablo 4.6. OUAS hastaları AHI<15 ve AHI≥ 15 gruplarında verilerin karşılaştırması

Parametreler	AHI<15 n:17	AHI≥ 15 n:54	P değeri
Yaş	38,82±5,5	42,1±11,4	0,109
Sistolik KB	111,6±10,	124,4±11,6	<0,001
Diastolik KB	70,1±7	77,4±9,5	0,005
VKI	27,7±2,6	30,7 ±4 ,9	0,022
Bel Çevresi	94,1 ±11,1	105,2±13,9	0,004
Boyun Ölçüsü	38,5 ± 2,52	41,8±3,8	0,001
HDL	49,2±8,8	43,8±13,4	0,122
LDL	118,4±35,9	137,3±31,7	0,232
WBC	7,45 ±1,6	10,3±4,6	<0,064
Zonulin(ng/ml)	11,63(6,39-63,84)	11,89(0,13-67,62)	0,941
Veriler n(%), ortalama± standart sapma veya medyan değer(min - maks) olarak verilmiştir.			

Tablo 4.7. Zonulin düzeylerinin(ng/ml) uyku parametreleri ile karşılaştırılması

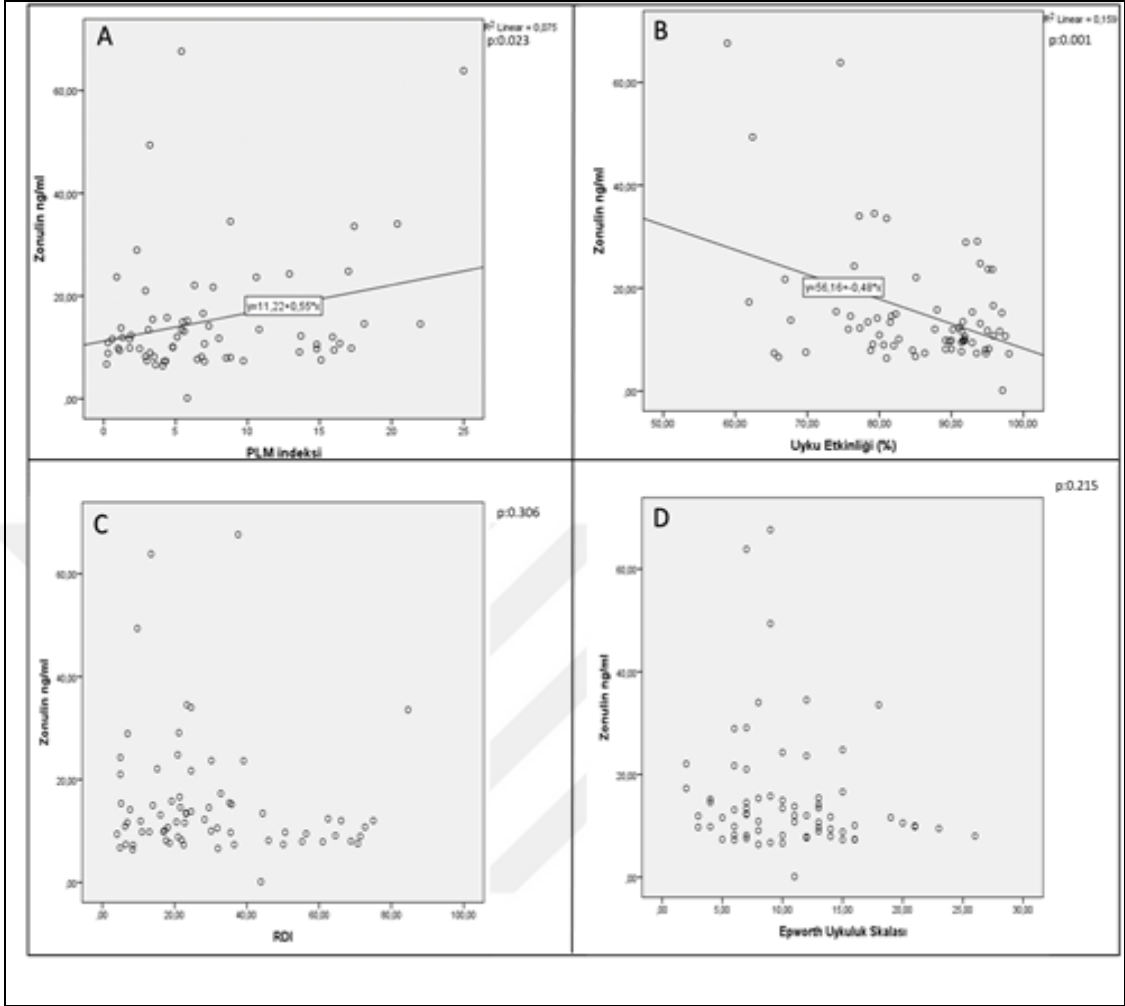
Parametre		Medyan (min - maks)	Toplam	P değeri
En düşük O2 Sat	>90	11,18(0,13-34,51)	11,76(0,13-67,62)	0,106
	<90	14,16(6,39-67,62)		
Desatürasyon%	>11	11,2(0,13-34,03)	11,76(0,13-67,62)	0,158
	<11	13,13(6,39-67,62)		

Tablo 4.8. Zonulin ile MS parametreleri ve sigara kullanımının korelasyonu

Değişken		Korelasyon Katsayısı	p değeri
Yaş		0.07	0.95
Boy		-0.044	0.71
Kilo		-.132	0.27
Vücut Kitle indeksi		-0.111	0.36
Bel çevresi		-0.62	0.61
Boyun çevresi		-0.142	0.23
Kan basıncı	Sistolik	0.023	0.85
	Diastolik	0.05	0.68
Trigliserid		-0.10	0.40
HDL		0.155	0.20
Açlık glukozu		0.07	0.54
Sigara kullanımı		0,214	0,029

Zonulin ile yaş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, VKI, bel çevresi, boyun ölçüsü, biyokimyasal tetkiklerden; Glukoz, TG, HDL, LDL, Hemoglobin, Hematokrit, PSG parametrelerinden; AHI, uyku latensi, uyku Etkinliği, uyanıklık O2 satürasyonu, en düşük O2 satürasyonu, desatürasyon indeksi, desatürasyon %, supine AHI, REM latansı, REM RDI, PLM indeksi, Epworth uykululuk skalası, solunum fonksiyon testi parametreleri, EKG bulguları korelasyon analizi yapıldığında; zonulin düzeyi ile uyku etkinliği($r:-0,398$, $p: 0,001$) arasında negatif korelasyon, zonulin düzeyi ile PLM indeksi($r:0,274$, $p: 0,023$) arasında pozitif korelasyon ve anlamlı ilişki saptandı(Şekil 3). Ayrıca sigara içenlerde içmeyenlere göre zonulin anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.8).

Şekil 4.1. Zonulin ve PSG parametreleri korelasyon analizi



Zonulin düzeyi ile P/LM indeksi arasında(Şekil 4.1) pozitif korelasyon saptadık. Zonulin düzeyi ile uyku etkinliği(%) arasında negatif korelasyon saptadık.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

OUAS artan tanı oranları ile, komorbiditelerin sebebi olarak kabul edilen, öngörülebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. OUAS değerlendirmesinde kullanılan metodolojiye bağlı olarak toplumda % 9 ile % 38 arası oranlarda prevalans gösterdiği saptanan ve medikal, sosyal ve ekonomik maliyetleriyle topluma en az kardiyovasküler hastalıklar ve inme kadar yük oluşturan bir hastalıktır (1). Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse efektif bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Öte yandan uyku hastalıklarının tanısı zaman alıcı, pahalı ve ekip gerektiren yöntemlerle konur. Bu nedenle hastalığın semptom ve bulgularının iyi bilinmesinin yanında pratik ve maliyeti düşük tanıya yardımcı biyomarkerların bulunmasına ihtiyaç vardır.

Zonulin artmış bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Bağırsak geçirgenliği önemli oranda, bağırsak epitelindeki sıkı bileşkelerle düzenlenir. Sıkı bileşkelerin fonksiyonunun düzenlenmesinde ise zonulin olarak adlandırılan bir proteinin rolü çok önemlidir. Son yıllarda zonulin ile yapılan çalışmalarda zonulinin obezite üzerinde ilişkisi olup olmadığı insülin direnci ve metabolik etkileri araştırılmıştır. Moreno-Navarrete ve ark. zonulin seviyelerindeki artışın obeziteye bağlı insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (80). Enterik infeksiyonların, intestinal bariyeri bozmak aracılığıyla alerjik, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli durumlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

Metabolik Sendrom ; insülin direncinin başlatmasıyla ortaya çıkan, klinik prezentasyonunda glukoz tolerans bozukluğu, DM, HT, santral obezite ve dislipidemiye içeren kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkili risk faktörlerinin birlikteliğidir (82). Metabolik Sendromun komponenti olan obezite ile OUAS arasında her ikisi içinde geçerli olan sebep-sonuç ilişkisi bulunmaktadır. OUASlı hastalarda apne ve hipopneer sonucu gelişen hipoksi, serebral kan akımındaki değişikliklere bağlı stres mekanizmalarının uyarılması ile nörohümorale ve otonom sisteminde uyarıya neden olarak glukoz düzenlenmesinde bozukluklara ve TNF-a, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (88, 89).

Biz de bu çalışmada dolaşımdaki zonulin düzeyi ile OUAS ağırlık derecesini gösteren AHİ, PSG parametreleri ve MS bulguları arasında anlamlı bir ilişkinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Üniversitemizin Uyku Laboratuvarında PSG tetkiki yapılan ve OUAS tanısı alan(AHİ>5) hastalardan MS olan ve MS olmayan iki grup ve yine OUAS tanısı alan hastalardan AHİ değerlerine göre 3(AHİ:5-15, AHİ:16-30, AHİ>30) grup oluşturarak zonulin değerlerini kıyasladık. Çalışmamıza dahil edilen olguların 61'i erkek, 10'u kadın idi. OUAS tüm dünyada yapılan bir çok çalışmada erkek hastalarda daha sık izlenmiştir.

Olgularımızın yaşları 23-70 yaş arası olup medyan değerler erkekler için 39, kadınlar için 46 olarak bulunmuştur. Literatür ile de uyumlu olarak; uykuda solunum bozukluklarından en sık görülen OUAS sıklığı yaşla birlikte artmakta, prevalansı 45-65 yaş arasında en yüksek seviyeye ulaşmakta, 65 yaş sonrasında düşüş göstermektedir (32)

Olguların VKİ medyan değerleri erkeklerde 29,4 kadınlarda 31,9 saptanmıştır. OUAS için major risk faktörlerinden birisinin obezite olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur. OUAS ve obezite birlikteliği olan hastalarda tek başına kilo vermek dahi uyku apne semptomlarında düzelmeye sebep olmaktadır (36).

Epworth uykululuk skalası erkeklerde 10 kadınlarda 10,5 saptanmıştır. Günlük aktivite esnasında uykuya eğilimin araştırıldığı 8-10 puan ve üzeri anlamlı kabul edilen Epworth uykululuk skalası gibi gündüz uykululuğu değerlendiren pratik, subjektif skalalar düzenlenmiştir (53, 54). Çalışma grubumuzda da Epworth uykululuk skalası literatüre benzer değerlerde saptandı.

Çalışmada yer alan 71 hastadan; 29(40,8)'unda Metabolik Sendrom tanısı, 40(%56,3)'ında abdominal obezite, 10(%14,1) kişide DM, 23(%32,4) kişide HT tanısı mevcuttu. Sigara öyküsü bulunan 34(%47,9) hasta bulunmaktaydı. Bu klinik tablolar ve parametrelerin de OUAS etiyolojisi ve ağırlığında etkinliği mevcuttur.

Yapılan çalışmalarda esansiyel HT tanısı alan hastaların %22-30'nun OUAS olduğu saptanmıştır. Kardiyologların uluslararası rehberlerinde de erken yaş, etyolojisi

açıklamayan HT saptandığında hastanın uyku testine yönlendirilmesini tavsiye etmektedir (100). OUAS olgularının %30-50'sinde sistemik HT saptanır ve şiddeti OUAS'ın şiddeti ile ilişkilidir (101). Metabolik Sendromu olan ve olmayan gruplar arasında ilaç kullanım öykülerine göre statin, rasbloker, kalsiyum kanal blokörü, beta bloker kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Obezite ve MS, hepatobiliyer kanser riski ile ilişkilidir. Statin kullanımı koruyucu gibi görüldüğünü belirtmektedir (102). Bizim de çalışmamızda alınan hastalardan metabolik sendromu olan grupta statin kullanımını daha fazla saptandı.

Beta-blokerlerin kilo alımına neden olma eğilimi yıllardır bilinmektedir (103).

Beta-blokerlerin kullanımları, yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla ortalama 1,2 kg'lık bir ağırlık artışı ile ilişkili saptanmıştır, ancak β -blokerler arasında, bir yıllık tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik göstermeden 4 kg veya daha fazla bir artışa kadar değişen ağırlıklar üzerindeki değişken etkiler tanımlanmıştır. Çoğu kilo alımı ilk birkaç ay içinde gerçekleşir, bundan sonrasında kilo alımı görülmemiştir (103).

Kalsiyum kanal blokerleri ağırlıklı olarak nötr kabul edilir ve glukoz ve / veya lipit metabolizması üzerinde olumsuz etki göstermez. Bununla birlikte, migrenin profilaksisinde kullanılan bir kalsiyum kanal blokeri olan flunarizin, iştah artışı ve 4 kg'a kadar kilo alımı ile ilişkilidir. Bu özellikler hem kalsiyum kanal reseptörü hem de dopamin reseptörü üzerindeki bloke edici etkileri ile ilişkilendirilmiştir (104, 105). Yukarıda yazılan çalışmalardaki bulgularla benzer şekilde bizde çalışmamız da metabolik sendromu olan OUAS'lı grupta beta-bloker ve kalsiyum kanal blokeri kullanımını daha fazla saptandı.

Sigara kullanımı ve zonulin arasında yapılan karşılaştırmada sigara içenlerde zonulin düzeyini içmeyenlere göre anlamlı yüksek saptandı. Sigaranın bilinen kronik hasarları, hipoksemi oluşumu, mukozal beslenmeyi bozarak lokal biyomoleküllerin salınımı yoluyla da gerçekleşmektedir (78). Literatür ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da sigara kullanımı ile zonulin arasında pozitif korelasyon saptandı.

Metabolik sendrom ve OUAS arasında yakın ilişki tespit edilmiştir. Bu iki tablonun birlikteliği 'Sendrom Z' olarak adlandırılır. Zamanla MS'un metabolik komplikasyonlara yol açma veya şiddetlendirmedeki katkısı yapılan çalışmalarla daha fazla kanıtlanmıştır (97). Çalışmamızda da OUAS'ın şiddeti arttıkça MS tanı kriterlerinin görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca DM ve abdominal obezite açısından da istatistiksel olarak metabolik sendromu olan OUAS'lı grupta anlamlı fark saptandı.

Metabolik sendromu olan OUAS'lı hasta grubunda ortalama AHİ 32,6 saptanmışken, MS olmayan OUAS'lı grupta ise ortalama AHİ 17,7 saptandı. Yine MS olan OUAS'lı hasta grubunda ortalama desatürasyon indeksi, MS olmayan OUAS'lı gruba göre belirgin yüksek ve istatistiki olarak anlamlı saptandı. OUAS şiddetine göre hastalarımızı hafif-orta-ağır olarak gruplara ayırdığımızda ayrıca $AHI > 15$, $AHI < 15$ olarak iki gruba ayırdığımızda gruplar arasında MS ve abdominal obezite açısından anlamlı fark saptandı. Çalışmamız AHİ düzeyi arttıkça MS gelişiminin daha fazla olduğunu gösterdi.

Bazı kesitsel çalışmalar OUAS'nın bağımsız olarak artmış total kolesterol, LDL ve TG seviyeleri ile ilişkili olduğunu düşünürken, diğerleri böyle bir ilişki olmadığını rapor etmiştir (106, 107). Biz de çalışmamızda metabolik sendromu olan ve olmayan hastaları karşılaştırdığımızda OUAS'lı iki grup arasında $TG (< 0,001)$ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı. Metabolik sendromu olan hasta grubunda TG düzeyi MS olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Yine metabolik sendromu olan ve olmayan OUAS'lı 2 grup arasında LDL kolesterol düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Metabolik sendrom olan ve olmayan gruplarda beklendiği gibi sistolik kan basıncı, VKI, bel çevresi ve boyun ölçüsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ancak iki grup arasında zonulin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürde bağırsak duvarı geçirgenliğinin MS gelişimde rol oynadığını öne süren çalışmalar artmaktadır. Ayrıca zonulin proteinin yalnızca obezite ile değil aynı zamanda metabolik komplikasyonlarıyla da ilişkili olduğu düşünülmektedir(108). Biz çalışmamızda MS olan grupta zonulin düzeyini anlamlı

olarak yüksek saptamadık. Vaka sayıları daha fazla olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

OUAS'lı hastalarda apne ve hipopneler sonucunda gelişen hipoksi, serebral kan akımındaki değişikliklere bağlı mekanizmalarının uyarılması ile nörohümorale ve otonomik aktivasyona neden olarak proinflatuar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır (94, 95). OUAS, normalde aralarla arteriyel hipoksemi ve uyku bozukluğuna neden olan üst solunum yolu tıkanıklığı ve hava akımı kesilmesinin tekrarlanan ataklarının ortaya çıkması ile tanımlanan yaygın bir hastalıktır (3, 109). Döngüsel hipoksemi değişikliklerinin reoksijenasyonla etkileri iskemik reperfüzyon hasarına benzer ve hem hayvan hem de insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, uyku apnesi komorbiditelerinin patogeneğinde aralıklı arter hipoksemisinin baskın bir rolü olduğunu göstermiştir (110, 111).

Üst solunum yolu obstrüksiyonunun neden olduğu tekrarlayan arteriyel hipoksemi olayları, vücuttaki tüm perfüze organları tarafından lokal olarak algılanır (110). Daha önce bahsettiğimiz bir çalışmada ise, OUAS'nın metabolik profilden bağımsız olarak bağırsak hasarı için bir risk faktörü olduğunu ve bağırsak geçirgenliğinin OUAS'lı hastalarda alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına olası bir katkısı olabileceğini iddia etmektedir.

Son zamanlarda, bağırsak duvarı geçirgenliği ve bağırsak mikrobiyotasının, obezite ve komplikasyonlarının patogeneindeki rolüne büyük ilgi gösterilmiştir (112, 113). Bağırsak bariyer fonksiyonunun kaybı veya bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, metabolik bozuklukların patogeneğinde de rol oynayan kilit mekanizmalar olarak görünmektedir (83, 86). İntestinal permeabilite artışı; kronik sistemik inflamasyon, metabolik sendrom ile ilişkilidir. Bağırsak bariyerindeki problemlerde ve barsak geçirgenliğinde artış olduğunda kanda zonulin seviyeleri artar (80). Yüksek zonulin seviyeleri daha yüksek bel çevresi, diyastolik kan basıncı, açlık glukozu ve artmış metabolik hastalık riski ile ilişkilidir (81, 82).

Son yıllarda zonulin ile yapılan çalışmalarda zonulinin obezite üzerinde ilişkisi olup olmadığı insülin direnci ve metabolik etkileri araştırılmıştır. Zonulin seviyelerindeki artışın obeziteye bağlı insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (83). OUAS

tanılı hastalarda gece boyunca aralıklı devam eden desatürasyon periyotları ile kronik hipoksi oluşmakta, OUAS komorbidite ve komplikasyonlarının etyopatogenezinde bu durumun rolü düşünülmektedir. Aynı şekilde bağırsak mukozası da hipoksemiye sekonder olarak proinflamatuvar sitokinlerin ve zonulinin seviyelerindeki artış ile cevap vermektedir.

Yukarıda anlattığımız biyolojik mekanizmalardan yola çıkarak tamamı OUAS tanılı hastalardan oluşan çalışmamızda, OUAS hastalarında oluşan hipoksiye sekonder gelişebilecek organ iskemilerinden bağırsak mukozasının da etkilenebileceğini öngördük. İskemik bağırsakta oluşabilecek permabilite değişikliğini zonulin protein düzeyi ile ölçerek OUAS şiddetine göre hastalarımızı hafif-orta-ağır olarak gruplara ayırdığımızda ayrıca $AHI > 15$, $AHI < 15$ olarak iki gruba ayırdığımızda gruplar arasında zonulin düzeyleri açısından anlamlı fark saptamadık. Yapılan başka bir çalışmada uyku apneli hastalar ile benzer metabolik profilli olup uyku apnesi olmayan kontrol grubu arasında zonulin düzeylerinin arasında anlamlı olarak farklı olmadığı görülmüştür (108). Biz de çalışmamızda zonulin düzeyleri açısından metabolik sendromu olan ve olmayan OUAS'lı 2 grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptamadık. Ancak OUAS hastalarında gece boyunca uyku sırasında bağırsakların henüz bilinmeyen mekanizmalarla bu iskemiden kendini koruması mümkün olabileceğini düşündük ya da zonulin proteinin kendini yenileme özelliğinden, sabah saatlerinde aldığımız kanda bu kolerasyonu gösterememiş olabiliriz.

Biz ise çalışmamızda hem OUAS şiddetini gösteren AHI değerleri, hem de desatürasyon indeksi açısından MS olan ve olmayan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı.

Metabolik sendromu olan OUAS'lı hasta grubunda ortalama AHI 32,6 saptanmışken, MS olmayan OUAS'lı grupta ise ortalama AHI 17,7 saptandı. Yine MS olan OUAS'lı hasta grubunda ortalama desatürasyon indeksi, MS olmayan OUAS'lı gruba göre belirgin yüksek ve istatistiki olarak anlamlı saptandı. OUAS şiddetine göre hastalarımızı hafif-orta-ağır olarak gruplara ayırdığımızda ayrıca $AHI > 15$, $AHI < 15$ olarak iki gruba ayırdığımızda gruplar arasında MS ve abdominal obesite açısından anlamlı fark saptandı.

Böylece OUAS'lı hastalarda AHİ ve desatürasyon indeksi artışı ile MS gelişimi arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak OUAS'lı hastalarda AHİ düzeyi ve desatürasyon indeksi arttıkça metabolik sendrom gelişiminin daha sık olduğunu çalışmamız göstermektedir.

Zonulin düzeyleri açısından ise MS olan ve olmayan OUAS'lı 2 grup arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı.



6. KAYNAKLAR

1. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep medicine reviews*. 2017 Aug;34:70-81. PubMed PMID: 27568340. Epub 2016/08/29. eng.
2. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiologic reviews*. 1994;16(2):210-27. PubMed PMID: 7713177. Epub 1994/01/01. eng.
3. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 May 1;165(9):1217-39. PubMed PMID: 11991871. Epub 2002/05/07. eng.
4. Çiftçi TU. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türkiye: Türk Toraks Derneği, 2012.
5. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):928-39. PubMed PMID: 19293704. Epub 2009/03/19. eng.
6. H. A. Beyin ve Kognisyon.Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2000;103-112.
7. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Asenlof P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018 Jun;77(6):797-807. PubMed PMID: 29724726. Epub 2018/05/05. eng.
8. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988 Jul;94(1):9-14. PubMed PMID: 3289839. Epub 1988/07/01. eng.
9. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest*. 1988 Dec;94(6):1200-4. PubMed PMID: 3191760. Epub 1988/12/01. eng.
10. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008 Feb 15;5(2):136-43. PubMed PMID: 18250205. Pubmed Central PMCID: PMC2645248. Epub 2008/02/06. eng.
11. Ito E, Inoue Y. [The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2015 Jun;73(6):916-23. PubMed PMID: 26065120. Epub 2015/06/13. jpn.

12. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005 Apr;28(4):499-521. PubMed PMID: 16171294. Epub 2005/09/21. eng.
13. Michael H. Silber LEK, Timothy I. Morgenthaler. *Sleep Medicine in Clinical Practice*: Taylor&Francis; 2004.
14. Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Dorffner G. Automatic sleep classification according to Rechtschaffen and Kales. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007;2007:3994-7. PubMed PMID: 18002875. Epub 2007/11/16. eng.
15. Aydın H ÖF, Yetkin S, Sütçügil L, editörler. *Uyku ve uykuda solunum bozuklukları 1 baskı*. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi; 2005.
16. Akerstedt T. Altered sleep/wake patterns and circadian rhythms. Laboratory and field studies of sympathoadrenomedullary and related variables. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1979;469:1-48. PubMed PMID: 293120. Epub 1979/01/01. eng.
17. Patel NP SR. In: Fishman AP EJ, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editor. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. Chapter 95: Stages of Sleep. 4 ed: McGraw Hill 2008. p. 1679-87.
18. Medicine AAoS. *International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual(ICSID-2) 2nd ed*. Westchester, IL2005.
19. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999 Aug 1;22(5):667-89. PubMed PMID: 10450601. Epub 1999/08/18. eng.
20. Mehmet Ö. *Obstruktif UykuApnesi Sendromu ve Horlama*: Nobel Kitabevi; 2004. 29-41 p.
21. Köktürk O. Uykunun izlenmesi(1). *Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;(47) 372-80.
22. Köktürk O. Uykunun izlenmesi(2) : Polisonmografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:499-511.
23. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest*. 1997 Sep;112(3):629-39. PubMed PMID: 9315794. Epub 1997/10/07. eng.

24. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2130-7. PubMed PMID: 16236865. Epub 2005/10/21. eng.
25. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep*. 1984;7(2):110-4. PubMed PMID: 6740055. Epub 1984/01/01. eng.
26. Duchna HW. [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders(ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine(AASM)]. *Pneumologie*. 2006 Sep;60(9):568-75. PubMed PMID: 17006794. Epub 2006/09/29. Schlafbezogene Atmungsstorungen--Neuaufgabe der Internationalen Klassifikation von Schlafstorungen(ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine(AASM). ger.
27. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet(London, England)*. 2002 Jul 20;360(9328):237-45. PubMed PMID: 12133673. Epub 2002/07/23. eng.
28. Gale SD, Hopkins RO. Effects of hypoxia on the brain: neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2004 Jan;10(1):60-71. PubMed PMID: 14751008. Epub 2004/01/31. eng.
29. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, et al. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *The Journal of clinical investigation*. 1994 May;93(5):1930-9. PubMed PMID: 7910171. Pubmed Central PMCID: PMC294300. Epub 1994/05/01. eng.
30. Sasanabe R, Banno K, Otake K, Hasegawa R, Usui K, Morita M, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2006 May;29(5):315-22. PubMed PMID: 16832151. Epub 2006/07/13. eng.
31. Riha RL. Genetic aspects of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome--is there a common link with obesity? *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2009;78(1):5-17. PubMed PMID: 19590259. Epub 2009/07/11. eng.
32. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Jan;157(1):144-8. PubMed PMID: 9445292. Epub 1998/01/28. eng.

33. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5. PubMed PMID: 8464434. Epub 1993/04/29. eng.
34. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003 May 1;167(9):1181-5. PubMed PMID: 12615621. Epub 2003/03/05. eng.
35. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1995 Nov;152(5 Pt 1):1673-89. PubMed PMID: 7582313. Epub 1995/11/01. eng.
36. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 1985 Dec;103(6(Pt 1)):850-5. PubMed PMID: 3933396. Epub 1985/12/01. eng.
37. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1995 Jun;107(6):1545-51. PubMed PMID: 7781344. Epub 1995/06/01. eng.
38. Köktürk O. Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 288. 1998;300.
39. Kryger MH RT, Dement WC(eds). Principles and practice of sleep medicine. 3 ed. Bassiri AG GC, editor. Philadelphia: W.B.Saunders; 2000. 869-78 p.
40. F. E. Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve horlama. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. 55-60 p.
41. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama.* 2000 Apr 12;283(14):1829-36. PubMed PMID: 10770144. Epub 2000/04/19. eng.
42. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001 Apr;163(5):1181-90. PubMed PMID: 11316657. Epub 2001/04/24. eng.
43. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews.* 2003 Feb;7(1):35-51. PubMed PMID: 12586529. Epub 2003/02/15. eng.

44. Arter JL, Chi DS, M G, Fitzgerald SM, Guha B, Krishnaswamy G. Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease. *Front Biosci.* 2004 Sep 1;9:2892-900. PubMed PMID: 15353323. Epub 2004/09/09. eng.
45. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol.* 1988;4(3):139-43. PubMed PMID: 2836784. Epub 1988/01/01. eng.
46. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. *Int Rev Psychiatry.* 2005 Aug;17(4):277-82. PubMed PMID: 16194800. Epub 2005/10/01. eng.
47. Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Keyes MJ, et al. Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep.* 2006 Oct;29(10):1301-6. PubMed PMID: 17068983. Epub 2006/10/31. eng.
48. Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2005 Sep;51:1229-37. PubMed PMID: 16190176. Pubmed Central PMCID: PMC1479464. Epub 2005/09/30. eng.
49. Fairbanks NF SAowhp. Snoring and Obstructive Sleep Apnea. Fairbanks N FS, editor. New York: Raven Pres, Ltd; 1994. 1-16 p.
50. Kryger MH, Roth T, Dement W. Principles and practice of sleep medicine. ed. Philadelphia: Saunders. 2000.
51. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep . 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004 Apr;59(4):347-52. PubMed PMID: 15047962. Pubmed Central PMCID: PMC1763828. Epub 2004/03/30. eng.
52. ME AKKOYUNLU. Uzun yol şöförlerinde obstruktif uyku apne sendromu sıklığının araştırılması. Zonguldak: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008
53. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test(MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep.* 1986 Dec;9(4):519-24. PubMed PMID: 3809866. Epub 1986/12/01. eng.
54. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5. PubMed PMID: 1798888. Epub 1991/12/01. eng.
55. Önerci M. Obstruktif uyku apne sendromunun cerrahisi. Ankara: Barış Y.; Kent Matbaacılık 1993. 126-32 p.

56. Loh NK, Dinner DS, Foldvary N, Skobieranda F, Yew WW. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? *Archives of internal medicine*. 1999 Aug 9-23;159(15):1765-8. PubMed PMID: 10448780. Epub 1999/08/17. eng.
57. Levy P, Pepin JL, Wuyam B, Veale D. Respiratory monitoring in sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1992 Dec;15(6 Suppl):S5-8. PubMed PMID: 1470810. Epub 1992/12/01. eng.
58. Weitzman ED, Pollak C, Borowiecki B, Burack B, Shprintzen R, Rakoff S. The Hypersomnia Sleep-Apnea Syndrome: site and mechanism of upper airway obstruction. *Trans Am Neurol Assoc*. 1977;102:150-3. PubMed PMID: 616098. Epub 1977/01/01. eng.
59. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 1992 Apr;5(4):377-81. PubMed PMID: 1563498. Epub 1992/04/01. eng.
60. Partinen M, Guilleminault C, Quera-Salva MA, Jamieson A. Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms. The role of anatomic upper airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep. *Chest*. 1988 Jun;93(6):1199-205. PubMed PMID: 3371099. Epub 1988/06/01. eng.
61. Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. *Technol Health Care*. 1997 Oct;5(4):285-305. PubMed PMID: 9429270. Epub 1998/01/16. eng.
62. Karasulu L. PSG'de genel prensipler, kayıt yöntemleri ve kalibrasyon. *Uykuder 2 polisomnografi sertifika programı kurs kitabı Kasım 2008*.
63. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619. PubMed PMID: 23066376. Pubmed Central PMCID: PMC3459210. Epub 2012/10/16. eng.
64. HK O. Polisomnografi tanım ve endikasyonları *Uykuder 2 polisomnografi sertifika programı kurs kitabı. Kasım 2008*
65. Ardiç S. Uyku hastalıkları ve trafik-iş kazaları. *Toraks Dergisi*. 2001; 2:91-8.
66. Köktürk O, TU Ç. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi*. 2002;50(1):119-24.
67. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*. 2000 Dec 20;284(23):3015-21. PubMed PMID: 11122588. Epub 2000/12/21. eng.

68. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep medicine reviews*. 2003 Oct;7(5):377-89. PubMed PMID: 14573374. Epub 2003/10/24. eng.
69. Hudgel DW, Thanakitcharu S. Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Sep;158(3):691-9. PubMed PMID: 9730992. Epub 1998/09/10. eng.
70. Peter JH, Koehler U, Grote L, Podszus T. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 1995 Sep;8(9):1572-83. PubMed PMID: 8575587. Epub 1995/09/01. eng.
71. Clark GT, Sohn JW, Hong CN. Treating obstructive sleep apnea and snoring: assessment of an anterior mandibular positioning device. *J Am Dent Assoc*. 2000 Jun;131(6):765-71. PubMed PMID: 10860328. Epub 2000/06/22. eng.
72. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet(London, England)*. 1981 Apr 18;1(8225):862-5. PubMed PMID: 6112294. Epub 1981/04/18. eng.
73. Schafer H, Ewig S, Hasper E, Luderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med*. 1998 Feb;92(2):208-15. PubMed PMID: 9616514. Epub 1998/06/09. eng.
74. Lojander J, Maasilta P, Partinen M, Brander PE, Salmi T, Lehtonen H. Nasal-CPAP, surgery, and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. A randomized study. *Chest*. 1996 Jul;110(1):114-9. PubMed PMID: 8681614. Epub 1996/07/01. eng.
75. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*. 2011 Jan;91(1):151-75. PubMed PMID: 21248165. Epub 2011/01/21. eng.
76. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012 Oct;10(10):1096-100. PubMed PMID: 22902773. Pubmed Central PMCID: PMC3458511. Epub 2012/08/21. eng.
77. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*. 2000 Dec;113 Pt 24:4435-40. PubMed PMID: 11082037. Epub 2000/11/18. eng.

78. Malickova K, Francova I, Lukas M, Kolar M, Kralikova E, Bortlik M, et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Practical laboratory medicine*. 2017 Dec;9:39-44. PubMed PMID: 29034305. Pubmed Central PMCID: PMC5633835. Epub 2017/10/17. eng.
79. Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease. *Tissue barriers*. 2013 Dec 1;1(5):e27321. PubMed PMID: 24868498. Pubmed Central PMCID: PMC3943850. Epub 2014/05/29. eng.
80. Teixeira TF, Souza NC, Chiarello PG, Franceschini SC, Bressan J, Ferreira CL, et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clinical nutrition(Edinburgh, Scotland)*. 2012 Oct;31(5):735-40. PubMed PMID: 22444236. Epub 2012/03/27. eng.
81. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jan 30;49(4):403-14. PubMed PMID: 17258085. Epub 2007/01/30. eng.
82. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52. PubMed PMID: 16157765. Epub 2005/09/15. eng.
83. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PloS one*. 2012;7(5):e37160. PubMed PMID: 22629362. Pubmed Central PMCID: PMC3356365. Epub 2012/05/26. eng.
84. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *The American journal of physiology*. 1999 Apr;276(4):G951-7. PubMed PMID: 10198339. Epub 1999/04/13. eng.
85. Morkkala K, Pellonpera O, Roytio H, Pussinen P, Ronnema T, Laitinen K. Increased intestinal permeability, measured by serum zonulin, is associated with metabolic risk markers in overweight pregnant women. *Metabolism: clinical and experimental*. 2017 Apr;69:43-50. PubMed PMID: 28285651. Epub 2017/03/14. eng.

86. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F, et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes*. 2006 May;55(5):1443-9. PubMed PMID: 16644703. Epub 2006/04/29. eng.
87. Caserta L, de Magistris L, Secondulfo M, Caravelli G, Riegler G, Cuomo G, et al. Assessment of intestinal permeability and orocecal transit time in patients with systemic sclerosis: analysis of relationships with epidemiologic and clinical parameters. *Rheumatology international*. 2003 Sep;23(5):226-30. PubMed PMID: 14504914. Epub 2003/09/25. eng.
88. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607. PubMed PMID: 3056758. Epub 1988/12/01. eng.
89. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002 Jan 16;287(3):356-9. PubMed PMID: 11790215. Epub 2002/01/16. eng.
90. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Basar O, Erer B, Uysal O, et al. Fasting insulin levels independently associated with coronary heart disease in non-diabetic Turkish men and women. *International journal of cardiology*. 2002 Nov;86(1):61-9. PubMed PMID: 12243850. Epub 2002/09/24. eng.
91. Gundogan K, Bayram F, Capak M, Tanriverdi F, Karaman A, Ozturk A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009 Oct;7(5):427-34. PubMed PMID: 19754305. Epub 2009/09/17. eng.
92. Kushiyaama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators of inflammation*. 2016;2016:8603164. PubMed PMID: 28070145. Pubmed Central PMCID: PMC5192336 to declare. Epub 2017/01/11. eng.
93. Catrysse L, van Loo G. Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-kappaB. *Trends in cell biology*. 2017 Jun;27(6):417-29. PubMed PMID: 28237661. Epub 2017/02/27. eng.
94. Ip M, Mokhlesi B. Sleep and Glucose Intolerance/Diabetes Mellitus. *Sleep medicine clinics*. 2007;2(1):19-29. PubMed PMID: 19536352. Pubmed Central PMCID: PMC2697035. Epub 2007/01/01. eng.

95. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *Journal of applied physiology*(Bethesda, Md : 1985). 2005 Nov;99(5):1998-2007. PubMed PMID: 16227461. Epub 2005/10/18. eng.
96. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks derneği V Kış Okulu Notları*. 2006.
97. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998 Oct;53 Suppl 3:S25-8. PubMed PMID: 10193357. Pubmed Central PMCID: PMC1765908. Epub 1999/04/08. eng.
98. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep medicine reviews*. 2005 Jun;9(3):211-24. PubMed PMID: 15893251. Epub 2005/05/17. eng.
99. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine*. 2002 Apr 22;162(8):893-900. PubMed PMID: 11966340. Epub 2002/04/23. eng.
100. Lindberg E, Janson C, Gislason T, Svardsudd K, Hetta J, Boman G. Snoring and hypertension: a 10 year follow-up. *The European respiratory journal*. 1998 Apr;11(4):884-9. PubMed PMID: 9623692. Epub 1998/06/12. eng.
101. Brown DL, Shafie-Khorassani F, Kim S, Chervin RD, Case E, Morgenstern LB, et al. Sleep-Disordered Breathing Is Associated With Recurrent Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):571-6. PubMed PMID: 30744545. Pubmed Central PMCID: PMC6389387. Epub 2019/02/13. eng.
102. Menon S, Mathew R. Association between metabolic syndrome and hepatobiliary cancers: A case-control study. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2019 Jan 10. PubMed PMID: 30628006. Epub 2019/01/11. eng.
103. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*(Dallas, Tex : 1979). 2001 Feb;37(2):250-4. PubMed PMID: 11230280. Epub 2001/03/07. eng.
104. Vecsei L, Majlath Z, Szok D, Csati A, Tajti J. Drug safety and tolerability in prophylactic migraine treatment. *Expert opinion on drug safety*. 2015 May;14(5):667-81. PubMed PMID: 25676133. Epub 2015/02/14. eng.
105. Ozaki A, Ikegami A, Yoshidomi M, Yamashita A, Sukamoto T. Behavioral and biochemical effects of a novel calcium antagonist, KB-2796, on the central dopaminergic system. *European journal of pharmacology*. 1991 Aug 6;200(2-3):311-7. PubMed PMID: 1782992. Epub 1991/08/06. eng.

106. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*. 2001 Jul 1;154(1):50-9. PubMed PMID: 11434366. Epub 2001/07/04. eng.
107. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Sep 1;172(5):613-8. PubMed PMID: 15901608. Epub 2005/05/20. eng.
108. Barcelo A, Esquinas C, Robles J, Pierola J, De la Pena M, Aguilar I, et al. Gut epithelial barrier markers in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep medicine*. 2016 Oct;26:12-5. PubMed PMID: 28007354. Epub 2016/12/23. eng.
109. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet(London, England)*. 1994 Sep 3;344(8923):653-5. PubMed PMID: 7915351. Epub 1994/09/03. eng.
110. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*. 2015 Jan;147(1):266-74. PubMed PMID: 25560865. Pubmed Central PMCID: PMC4285080. Epub 2015/01/07. eng.
111. Ong CW, O'Driscoll DM, Truby H, Naughton MT, Hamilton GS. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnoea. *Sleep medicine reviews*. 2013 Apr;17(2):123-31. PubMed PMID: 22818968. Epub 2012/07/24. eng.
112. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 2010 Jul;90(3):859-904. PubMed PMID: 20664075. Epub 2010/07/29. eng.
113. Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013 May;56(5):461-8. PubMed PMID: 23287807. Pubmed Central PMCID: PMC3637398. Epub 2013/01/05. eng.