

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE
TEDAVİSİNİN LİPİD VE GLUKOZ METABOLİZMASI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

VASFİYE İLBAY

**DANIŞMAN
PROF. DR. DERYA KARADENİZ**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2016

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Programında Vasfiye İLBAY tarafından hazırlanan Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Tedavisinin Lipid ve Glukoz Metabolizması Üzerine Etkilerinin Araştırılması başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

07 / 06 / 2016

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Derya KARADENİZ İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Berrin AKTEKİN Yeditepe Üni. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Çiğdem ÖZKARA İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	
4.	
5.	

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 içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Vasfiye İlbay (İmza)



İTHAF

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan, Prof. Dr. Ali Emre Öge'ye, Prof. Dr. Meral Erdemir Kızıltan'a, Prof. Dr. Çiğdem Özkara'ya, Prof. Dr. Seher Naz Yeni'ye, Prof. Dr. Feray Karaali Savrun'a, Prof. Dr. Tamer Demiralp'a, Prof. Dr. Veysi Demirbilek'e, Prof. Dr. Ayşen Gökyiğit'e, Prof. Dr. Barış Baslo'ya, Prof. Dr. Betül Baykan'a , Prof. Dr. Candan Gürses'e, Prof. Dr. Feza Deymeer'e, Doç. Dr. Nerses Bebek'e, Prof. Dr. Piraye Oflazer'e, Prof. Dr. Sacit Karamürsel'e, Prof. Dr. Yeşim Parman'a, Prof. Dr. Ayşın Dervent'e, Prof. Dr. Jale Yazıcı'ya, Doç. Dr. Nurten Uzun Adatepe'ye, Prof. Dr. Baki Göksan'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bilgi ve tecrübeleri yanında tezimin oluşumunda, yönlendirilmesinde ve yazılmasında desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Derya Karadeniz'e ve Doç.Dr.Gülçin Benbir Şenel'e, laboratuvar çalışmalarındaki desteğinden dolayı Yard. Doç. Dr. Huriye Balcı'ya, hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr.Vasfiye İlbay

TEŞEKKÜR

Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi 'ne teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:31684

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	54
KAYNAKLAR.....	62
ETİK KURUL KARARI.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	74

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1.Epworth Uykululuk Ölçeği.....	7
Tablo 4-1.CPAP tedavisi öncesinde gruptaki demografik bulgular.....	27
Tablo 4-2.CPAP tedavisi öncesinde gruptaki biyokimyasal bulgular.....	30
Tablo 4-3.Çalışma gruplarında polisomnografik uyku parametreleri.....	31
Tablo 4-4.Çalışma gruplarında polisomnografik solunum parametreleri.....	32
Tablo 4-5.CPAP tedavisi öncesinde EUÖ skorları.....	33
Tablo 4-6.Çalışma guruplarında AHİ ile VKİ, boyun çevresi, HOMA, HbA1C ve Leptin düzeyleri arasındaki korelasyon.....	36
Tablo 4-7.CPAP tedavisi sonrasında gruptaki demografik bulgular.....	37
Tablo 4-8.CPAP tedavisi sonrasında gruptaki biyokimyasal bulgular.....	40
Tablo 4-9.CPAP tedavisi sonrasında EUÖ skorları.....	41
Tablo 4-10.Obez gurupta CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında demografik bulguların karşılaştırılması.....	42
Tablo 4-11.Normal kilolu gurupta CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında demografik bulguların karşılaştırılması.....	43
Tablo 4-12.Diyabetik hasta gurubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında demografik bulguların karşılaştırılması.....	44
Tablo 4-13.Obez hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	45
Tablo4-14.Normal kilolu hasta grubunda CPAP tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	47
Tablo 4-15.Tip-2 diyabet hasta grubunda CPAP tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	48
Tablo 4-16.CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında EUÖ skorlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4-17.Tüm gruplarda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında demografik bulguların karşılaştırılması.....	51
Tablo 4-18.Tüm gruplarda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Friedman dil pozisyonu	8
Şekil 4-1. AHİ ile VKİ arasındaki korelasyon grafiği.....	34
Şekil 4-2. AHİ ile boyun çevresi arasındaki korelasyon grafiği.....	35
Şekil 4-3. CPAP tedavisi ile HbA1c değerindeki değişim.....	49
Şekil 4-4. CPAP tedavisi ile EUÖ skorlarındaki değişim.....	50

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: OUAS

Devamlı pozitif hava yolu basıncı, Continuous Positive Airway Pressure: CPAP

Solunum çabası ile ilişkili uyanıklık reaksiyonu, Respiratory Event Related Arousal: RERA

Apne hipopne indeksi: AHİ

Anormal Solunum Olayı İndeksi, Respiratory Disturbance İndex: ASOİ

Vücut kitle indeksi: VKİ

Modifiye Mallompati: MMP

Epworth Uykululuk Ölçeği: EUÖ

Out-of-center sleep testing(Sınırlı parametrelili cihazlar): OCST

Mandibula ilerletme aracı: mandibular advancement device-MAD

Dil tutucu araç: tongue retaining device-TRD

Yumuşak damak kaldırıcı: soft palate lift-SPL

Pozitif hava yolu basıncı, Positive Airway Pressure: PAP

Maksillomandibuler ilerletme: MMİ

İnspiratuar pozitif hava yolu basıncı: IPAP

Ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı: EPAP

İki düzeyli pozitif hava yolu basıncı: Bilevel Positive Airway Pressure

Otomatik volüm garantili basınç desteği, Automatic Volume Assured Pressure Support: AVAPS

Adaptif Servo Ventilator: ASV

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi: HECT

Homeostasis Model Assesment: HOMA

Dünya sağlık örgütü, World health organization: WHO

Bozulmuş açlık glukozu: BAG

Oral Glukoz Tolerans Testi: OGTT

Amerikan diyabet topluluğu, American Diabete Association: ADA

Hemoglobin A1c: HbA1c

Nöropeptid Y: NPY

Manyatik rezonans görüntüleme, Magnetic resonance imaging: MRI

Maintenance wakefulness test: Uyanıklığı sürdürme testi

Diabetes Mellitus: DM

Uvulopalatofaringoplasti: UPPP

Auto-CPAP: APAP

ÖZET

İlbay, V. Obstrüktif uyku apne sendromu ve tedavisinin lipid ve glukoz metabolizmasına etkisinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2016.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu(OUAS) uykunun bölünmesine ve oksijen desatürasyonlarına neden olan uyku sırasında tekrarlayıcı apne ya da hipopne dönemleri ile karakterize bir sendromdur. Son yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OUAS' nun prevalansının arttığı görülmüştür. Franklin ve arkadaşı OUAS prevalansını erkeklerde %22, kadınlarda % 17 bulmuş, AHI yanında gündüz aşırı uyku hali eşlik ettiğinde ise erkeklerde % 6, kadınlarda % 4 bulmuşlardır. OUAS akut ve kronik kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Son yapılan çalışmalarda, bazı çelişkili sonuçlara rağmen OUAS ile insülin direnci arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Devamlı pozitif hava yolu basıncı, Continuous Positive Airway Pressure(CPAP) tedavisinin insülin direncine etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur.

Bu çalışmada ilk kez OUAS tanısı alan 27 obez, 24 normal kilolu ve 16 tip-2 diyabet olan üç farklı hasta grubunda 3 aylık CPAP tedavisinin glukoz, lipid metabolizmasına ve leptin düzeylerine etkisini araştırdık. Tedavi sonrasında Epworth uykululuk ölçeği(EUÖ) ile değerlendirilen gündüz uykululuk halinde tüm gruplarda anlamlı iyileşme görülmüştür. Obez, normal kilolu ve tip-2 diyabet hasta gruplarında tedavi sonrasında Vücut kitle indeksi(VKI), boyun çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümlerinde anlamlı değişiklik izlenmemiş, çalışmaya katılan hastaların tamamında ise tedavi sonrasında boyun çevresi ölçümlerinde anlamlı azalma görülmüştür. HbA1c düzeylerinde CPAP tedavisi sonrasında tüm gruplarda anlamlı iyileşme saptanırken, HOMA, leptin ve lipid değerlerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. CPAP tedavisinin insülin direncine etkisinin araştırıldığı çalışmaların sadece bir kısmında insülin direncinde iyileşme bulunmuştur. Bu nedenle CPAP tedavisinin daha uzun süre uygulandığı, kompliansın iyi olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Uyku apne sendromu, insülin sensitivitesi, CPAP, randomize kontrollü denemeler, diyabet

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31684

ABSTRACT

İlbay, V. Investigation of the effects of obstructive sleep apnea syndrome and its treatment on lipid and glucose metabolism. Istanbul University, Institute of Health Sciences,

Department of Neurology. Master's Thesis. Istanbul. 2016.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by repetitive apnea or hypopneas, hypoxia, and sleep disruption. An increase in OSAS prevalence has been demonstrated in epidemiological studies. Franklin *et al.* assessed the prevalence of OSAS as 22% in men and 17% in women, reported the prevalence of OSAS with excessive daytime sleepiness as 6% and 4% respectively for men and women. OSAS is commonly associated with acute and chronic cardiovascular complications. Despite conflicting results, an association between OSAS and insulin resistance was also suggested. Different results were also reported in placebo-controlled studies on the impact of positive airway pressure (PAP) treatment on insulin resistance in patients with OSAS.

This study investigates the effects of 3-month-PAP treatment on glucose and lipid metabolism, leptin levels in three groups of newly-diagnosed OSAS patients; 27 obese, 24 normal weighted and 16 type-2 diabetic patients. A significant recovery was demonstrated in all groups in daytime sleepiness evaluated by Epworth sleepiness scale after the treatment. Body mass index, waist circumference, hip circumference were similar before and after treatment, but significant decrease was observed in neck circumference in all groups. A significant improvement was demonstrated in post-treatment HbA1c levels in all groups, while a significant difference was not observed in HOMA, leptin and lipid values. Although an improvement in insulin resistance following PAP treatment was shown before, our results failed to show such effect. In conclusion, long-term longitudinal studies are needed in demonstrating the effects of PAP treatment with high compliance on metabolism in OSAS patients.

Keywords: Sleep apnea syndrome, insulin sensitivity, CPAP, randomized controlled trial, diabetes

This study is supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit. Project No: 31684

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu(OUAS) uykunun bölünmesine ve oksijen desatürasyonlarına neden olan uyku sırasında tekrarlayıcı apne ya da hipopne dönemleri ile karakterize bir sendromdur(1). Son yıllarda yapılan çalışmalar OUAS'na erişkin popülasyonunda oldukça sık rastlanıldığını göstermektedir. Franklin ve arkadaşlarının değerlendirdikleri 1993 ile 2013 yılları arasında yayınlanan 11 epidemiyolojik çalışmada, Apne Hipopne İndeksi(AHI) 5 ve üzerinde alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %22, kadınlarda % 17 bulunmuş, AHI yanında gündüz aşırı uyku hali eşlik ettiğinde ise erkeklerde % 6, kadınlarda % 4 bulunmuştur(2).

Obezite OUAS için risk faktörlerinden biri olup, prevalansının gelişmiş toplumlardaki kilo artışına bağlı olarak arttığı tahmin edilmektedir. OUAS hipertansiyon için kanıtlanmış, bağımsız bir risk faktörüdür(3,4,5). Olgu kontrol çalışmaları OUAS ile hipertansiyon arasında obeziteden bağımsız ilişki olduğunu doğrulamıştır(6).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bazı çelişkili sonuçlara rağmen OUAS ile insülin direnci arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Özellikle OUAS şiddetinin artması diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunu güçleştirmektedir(7). Spiegel sağlıklı erişkinlerde deneysel olarak yapılan uyku kısıtlamasının insülin direncine ve iştah artışına yol açtığını göstermiştir(8). Hayvan deneylerinde zayıf farelerde kronik intermittan hipoksi, obeziteden bağımsız olarak insülin direnci ile sonuçlanmaktadır(9). Devamlı pozitif havayolu basıncı, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) tedavisinin insülin direncine etkisi ile ilgili veriler ise çelişkilidir(10,11).

Bu çalışmada OUAS tanısı almış, obez, normal kilolu ve tip 2 Diyabet tanısı olan kişilerde insülin direncinin varlığı ve 3 aylık CPAP tedavisinin insülin direncine, lipid metabolizmasına ve leptin düzeyine olan etkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

2.1.1.Tarihçe

Ünlü İngiliz yazar Charles Dickens 1836'da seri yayın olan "Posthumous Papers of the Pickwick Club" da bu kulübün çaycısı Joe'nun oturduğu yerde uyukladığını, horladığını, uykudan zor uyandırıldığını, siyanoz, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliği olduğunu bildirmiştir. William Osler, 1906 yılında yazdığı "Principles and Practice of Medicine" isimli kitabında, bazı şişman kişilerdeki horlama ve uyku bozukluğundan bahsetmiş ve hastaların çoğunun Pickwick Paper'daki Joe'ya benzediğine işaret etmiştir. Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımlanan klinik tabloyu, bilimsel anlamda ilk kez 1956'da Burwell ve arkadaşları tanımlamışlardır(12). Bu klinik tabloda son isimlendirme ise Obezite Hipoventilasyon Sendromudur. Biz günümüzdeki bilgilere göre bu hastaların OUAS'lu hastaların %10-15'ni oluşturduğunu biliyoruz(13). Uyku Apne Sendromunun günümüzdeki tanımlanması ise 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır(14). Türkiyede apne ile ilgili ilk vaka bildirimini 1973 yılında Barış ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(15). Uyku apne sendromu ilk zamanlar trakeostomi ile tedavi edilmekteydi(16). CPAP basıncı'nın 1981'de Sullivan ve arkadaşları tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invaziv olmayan güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme gelmiştir(17).

2.1.2. Tanım

OUAS uykunun bölünmesine ve oksijen desatürasyonlarına neden olan uyku sırasında tekrarlayıcı apne ya da hipopne dönemleri ile karakterize bir sendromdur(1). Apne; termal sensör tepe sinyal amplitüdünde en az 10 saniye süreli, bazale göre %90 veya üzerinde azalma olup bu sürenin en az %90'da da bu kriterleri karşılaması olarak tanımlanmıştır. Hipopne; nazal kanül sinyal amplitüdünde en az 10 saniye süreli bazale göre %30 ve üzerinde azalma, satürasyonda ise bazale göre %3 ve üzerinde azalma olup, bu sürenin %30' unda bu kriterlerin karşılanması gerekir. Solunum çabasıyla ilişkili uyanıklık reaksiyonu (RERA; Respiratory Event Related Arousal) ise, apne ya da hipopne kriterlerini karşılamayan en az 10 saniye süreli nazal akım sinyalinde düzleşme sonucu oluşmuş uyanıklık reaksiyonu olarak tanımlanmıştır. Uyku sırasında saat başına düşen apne ve hipopne sayısı AHİ olarak tanımlanır. Anormal

solunum olayı indeksi ise (Respiratory Disturbance Index: RDI, ASOI) AHİ ile RERA indeksinin toplamından oluşur(18).

2.1.3. Epidemiyoloji

OUAS için prevalans bildirimleri büyük oranda erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Wisconsin uyku kohort çalışmasında yaşları 30 ile 65 arasında değişen 602 erkek ve kadın olgu polisomnografi ile değerlendirilmiş; tanım olarak AHİ'yi 5 ve üzerinde olanlar alındığında OUAS prevalansı erkekte %24, kadınlarda %9 bildirilmiştir. Gündüz aşırı uyku hali ile birlikte değerlendirildiğinde ise OUAS oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 bulunmuştur(19). Franklin ve arkadaşlarının değerlendirdikleri 1993 ile 2013 yılları arasında yayınlanan 11 epidemiyolojik çalışmada, AHİ 5 ve üzerinde alındığında OUAS prevalansını erkeklerde %22, kadınlarda % 17, AHİ yanında gündüz aşırı uyku hali eşlik ettiğinde ise erkeklerde %6, kadınlarda % 4 bulunmuştur(2). Ardıç S ve arkadaşları erişkin Türk toplumunda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları prevalansını erkeklerde %11,1, kadınlarda %20,2 bulmuşlardır(20). Diğer prevalans çalışmalarından farklı olarak, ülkemizde kadınlarda daha sık görülmesi obezite ile ilişkili bulunmuştur.

2.1.4 Risk Faktörleri

Yaş, cinsiyet, obezite, postmenopozal durum, etnik köken, ırk, genetik faktörler, sigara ve alkol kullanımı başlıca risk faktörlerini oluşturur.

Yaş: OUAS insidansı çocukluk çağında ve 45-65 yaş döneminde artmaktadır. Çocukluk çağında özellikle adenotonsiller büyüme, fasial dimorfizm, akromegali, Robin sendromu ve Treacher sendromu gibi mandibuler anormallikler ve mikrognati OUAS sıklığını artırmaktadır. Mikrognatide küçük çene ve geriye yerleşme pozisyonu ile dil kökü posterior farenks duvarına yaklaşır ve farenks daralır(21-22).

Uyku kalp sağlığı çalışmasında 40-60 yaş aralığında uykuda solunum bozukluğu prevalansının arttığı gösterilmiştir. 60 yaş sonrasında prevalans değişmemekte, daha yaşlılarda ise ileri yaşta işitme azlığı, yatak partneri bulunma sıklığının azalması ya da artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili mortalite artışı gibi faktörler nedeniyle prevalansın azaldığı düşünülmektedir (23).

Cinsiyet: Wisconsin uyku kohort çalışmasında OUAS insidansı erkeklerde kadınlardan iki kat fazla bulunmuştur. Gündüz aşırı uykululuk durumu ile birlikte, AHİ 5 ve üzerinde alındığında kadınlarda %2, erkeklerde %4 bulunmuştur(19). Bixler ve arkadaşları OUAS prevalansını semptomlarla birlikte, AHİ'ni 10'un üzerinde aldıklarında erkeklerde %3,9, kadınlarda %1,1 bulmuşlardır(13). Uyku kalp sağlığı çalışmasında da erkeklerde OUAS riskinin 2,7 kat fazla olduğu gösterilmiştir(23). Ardıç S ve arkadaşları erişkin Türk toplumunda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları prevalansını erkeklerde %11,1, kadınlarda %20,2 bulmuşlardır. Kadınlarda prevalansın daha yüksek olmasını, kadınlarda obezite prevalansının daha fazla olmasına bağlamışlardır(20).

Obezite: Obezite özellikle de santral obezite üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ise solunum paternini etkileyerek OUAS'na eğilimi arttırmaktadır. Obezite ile AHİ arasındaki ilişki çoğu çalışmada bildirilmiştir. Peppard ve arkadaşları kilo değişiminin AHİ' ne etkilerini izlemişler, %10 kilo artışının AHİ'ni %32 artırdığı, %10 kilo kaybının ise AHİ'inde % 26 azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir(24).

Araştırmalara göre aşırı yağ bulunan bölge önemlidir. Davies ve arkadaşları genel obeziteye göre AHİ'nin boyun çevresi ile daha iyi korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır(25). Obezitede OUAS gelişimini tahmin etmede boyun çevresi kullanılmıştır(26). Ancak son çalışmalarda kadınlarda boyun çevresinin AHİ ile korelasyon gösterirken, erkeklerde bel çevresinin daha iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur(27).

Postmenopozal Durum: OUAS postmenopozal dönemde premenopozal döneme göre daha sık görülmektedir. Ancak postmenopozal grupta yaş ve VKİ'nin de artmış olması düşündürücüdür. Wisconsin kohort çalışmasında postmenopozal dönemde, premenopozal döneme göre AHİ'nin 15'in üzerinde olma riski daha fazla bulunmuştur(28). Uyku kalp sağlığı çalışmasında da 50 yaşın üzerinde, hormon replasman tedavisi kullanan kadın hastalarda AHİ' nin 15' in üzerinde olma prevalansı yüksek bulunmuştur(29). Hormon replasman tedavisi kullanmayan kadın hastalarda da yaş, VKİ gibi diğer faktörlerle birlikte düşünüldüğünde bile uykuda solunum bozukluğu prevalansı yüksek bulunmuş, özellikle 50-59 yaş grubunda risk artışı görülmüştür.

Böylece postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi kullanımından bağımsız OUAS gelişme riski artmaktadır.

Etnik Köken, Irk: Bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalılarda OUAS beyaz kişilerden iki kat daha sık bulunmuş, ancak bu bulgular yaş ve vücut kitle indeksi(VKİ) değişiklikleri ile kontrol edildiğinde anlamlı bulunmamıştır(23,30). Redline ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka araştırmada OUAS riski 25 yaşından küçük, Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara göre daha fazla bulunmuştur(31). Ip ve arkadaşları Çinlilerde OUAS prevalansını beyazlarla benzer şekilde bulmuşlardır. Aşırı uykululuk durumu ile birlikte AHİ 5 ve üzerinde alındığında OUAS prevalansı % 4,1 bulunmuştur(32). OUAS'nun Asyalılarda obezitenin daha az görülmesine rağmen yaygın olması kraniyofasial özelliklere bağlı olduğunu düşündürmüştür(33). Çinli hastalarla yapılan çalışmada VKİ'nin artmasıyla OUAS prevalansındaki artış devam etmektedir, ancak beyaz popülasyondaki kadar güçlü değildir.

Genetik faktörler: Bazı ailelerde OUAS insidansının ait oldukları toplumdakinden yüksek olduğu bildirilmektedir(34). Ailesinde OUAS olanlarda riskin 2-3 kat fazla olduğu bildirilmiştir(12). Ayrıca üst solunum yollarında yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital (örneğin Marfan sendromu, Trizomi 21, Frajil X, Prader Willi sendromu) ve genetik geçişli hastalıkta uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir. (12,35).

Sigara kullanımı: Wetter ve arkadaşları Winsconsin uyku kohort çalışmasının verilerinde sigara içenlerde OUAS riskinin fazla olduğunu göstermişlerdir(36). Son dönemlerde sigara içenlerde, hiç sigara kullanmamış kişilere göre risk artışı bulunmuş, çok sigara içenlerde ise bu risk artışı en yüksek düzeyde bulunmuştur. Önceden sigara içen kişilerde ise risk artışı bulunmamıştır. Sigaranın hava yolu inflamasyonunu arttırmasının risk artışına yol açtığı bilinmektedir(37). Bu nedenlerle OUAS' lu hastalarda sigaranın bırakılması teşvik edilmelidir.

Alkol kullanımı: Çoğu çalışmada akut alkol alımının OUAS' lu hastalarda AHİ' ni artırdığı bulunmuştur(38,39). Alkol REM uykusunu baskılar, bu nedenle gecenin ilk yarısında REM ile ilişkili olayları azaltır. Buna rağmen yatmadan önce alkol alan hastalarda şiddetli desatürasyonlar oluşabilmektedir(38). Kronik alkol tüketiminin OUAS' nı kötüleştirilmesi ile ilgili epidemiyolojik deliller yetersizdir. Alkol solunum

olaylarının da uzamasına yol açar. Tıkanmaların çoğu alkol düzeyi yüksek olduğundan gecenin ilk yarısında oluşur. Alkol kullanımının yaygın olması sebebi ile uyku sırasında solunuma olan etkileri daha az bilinmektedir.

2.1.5. Semptomlar

En sık görülen semptomlar horlama, gündüz aşırı uyku hali ve tanıklı apnedir. Diğerleri ise tıkanma hissi ile uyanma, dinlendirici olmayan uyku, sık uyanma, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, kişilik değişiklikleri, sabahları ağız kuruluğu, sabahları başağrısı, yorgunluk, noktüri, gece terlemesi, gasroözofagial reflü ve erektil disfonksiyondur.

Horlama: Uykuda inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle üst hava yolundaki yumuşak dokunun hava akımı ile vibrasyonu sonucu gelişen gürültülü bir sestir. OUAS hastalarında horlama tipik olarak devamlı ve gürültülüdür. Basit horlamadan ayırt etmek için horlamanın niteliği ve sıklığı önemlidir. OUAS' lu hastalarda haftada en az beş gece ve üzerinde olan habitüel horlama görülür(40).

Tanıklı Apne: OUAS' lu hastaların uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeni ile, genellikle bunlara tanıklık eden eşleri ve yakınları hastanın hekime başvurmasını sağlar. Apne epizotları 10-60 sn arasında değişmekte olup, nadiren 2 dakikaya uzayabilir. Hasta eşleri gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burundan solunumun durmasına rağmen göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar sürer. Hastalar bu sürede uyanırlarsa nefes alamama ve boğulma hissi tarif ederler. Genelde huzursuz uyuduklarından ve yeterince uykularını alamadıklarından şikayet ederler(40).

Gündüz Aşırı Uyku Hali : OUAS' lı hastalarda uykuda sık tekrarlayan apne epizotları uyku bölünmesi ile sonuçlanır. Bu uyku bölünmeleri nedeni ile hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı duyarlar. OUAS' lu hastalar dışında birçok hastalıkta görüldüğünden spesifitesi düşük, ancak OUAS belirlenmesinde değerli bir semptomdur. Gündüz aşırı uyku hali' nin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem Epworth uykululuk ölçeği(EUÖ)' dir. Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntemde belirli durumlarda hastaların uykuya dalma olasılığı sorulur. Hastalara 0 ile 3 arasında

puan verecekleri 8 adet soru sorulur. 10 puan ve üzeri olgular gündüz aşırı uyku hali için pozitif kabul edilir.

Tablo 2-1: Epworth Uykululuk Ölçeği

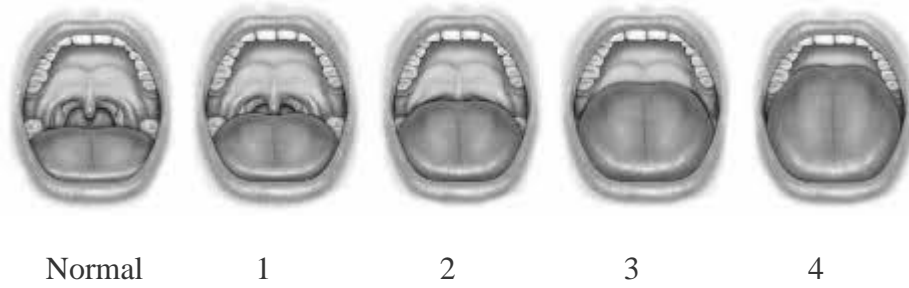
	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?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

2.1.6. Fizik Muayene

VKİ artması, adenoid vegetasyon, nasal septum deviasyonu, allerjik rinit, alt konka hipertrofisi, nasal polipler, artmış modifiye mallompati skoru(MMP), büyük ödemli uvula, makroglossi, hipertrofik tonsil, yüksek kavisli sert damak, mikro ve retrognati, boyun çevresinin artması, sağ kalp yetmezliği bulguları(Juguler venöz dolgunluk ve ödem gibi) OUAS' da görülebilen fizik muayene bulgularıdır.

OUAS' nu düşündüren fizik muayene incelemesi VKİ ölçümlerini, sistemik kan basıncı değerlendirmesi yanısıra burun ve orofarinksin incelenmesini içerir. Orofarinks ile üst hava yolu, yüz profili ile de retrognati değerlendirilir. Boyun çevresi ve juguler venöz dolgunluk, ödem gibi sağ kalp yetmezliği bulguları değerlendirilir. Boyun çevresinin erkeklerde 43, kadınlarda 40 cm üzerinde olması OUAS olasılığını arttırır(13).

Mallampati skoru 1985 yılında mallampati tarafından zorlu endotrakeal entübasyon riskini tahmin etmek için geliştirilmiştir(41). Hastanın orofarinksi ve tonsilleri değerlendirilir. Hasta basitçe ağzını açar; yumuşak damak ve tonsillerin görülebilmesine göre: 1 ile 4 arasında skorlanır. Friedman tarafından daha sonra MMP olarak modifiye edilmiştir(42). Friedman ve arkadaşları MMP, tonsil büyüklüğü ve VKİ 'nin OUAS için güçlü bir belirleyici olduğunu bulmuşlardır.



Şekil 2-1:Friedman dil pozisyonu

Zonato ve arkadaşları da AHİ, MMP ve VKİ arasında güçlü ilişki bulmuşlardır. Nuckton ve arkadaşları da MMP' nun OUAS için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir(13).

2.1.7. Tanı

OUAS tanısı için polisomnografide A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.

A.Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1) Gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya uykusuzluk yakınmaları

2)Hastanın uykusundan tıkanma hissi ile uyanması

3) Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından uykuda nefes durması, gürültülü horlama ya da her ikisinin olduğunun belirtilmesi

4) Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon durumlarından en az birinin bulunması

B. Polisomnografide veya OCST'de(Sınırlı parametrelili cihazlar, out-of-center sleep testing) saatte 5 veya daha fazla obstruktif apne, mixt apne veya solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonu veya

C. Polisomnografide veya OCST saatte 15 veya daha fazla obstruktif apne, mikst apne veya solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonu olması durumunda koyulur(43).

OUAS' lu hastalarda PSG' de yüksek uyanıklık reaksiyonu indeksi, uyku başlangıcından sonra uyanıklık artışı, uykunun N1 döneminde artış, uykunun N3 ve REM döneminde azalma görülür. AHI ve apne süresi REM döneminde NREM' e göre, pozisyon olarak ise supin pozisyonda diğer pozisyonlara göre genellikle daha fazladır. En düşük O₂ saturasyonları da REM döneminde görülür. Apne döneminde kalp hızında azalma, sonrasında ise artış izlenir.

2.1.8. Tedavi

OUAS tanısı koyulan bir hastada hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması, üst solunum yollarına yönelik cerrahi tedavi, ağız içi aperey ve PAP tedavisi' nin biri ya da birkaçı birlikte uygulanabilir.

2.1.8.1. Hazırlayıcı faktörlere yönelik tedavi

Kilo verme: Obezite OUAS gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinden biridir. Kiloda %10 artış olması, AHI'de %30'luk bir artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHI'yi %50 azaltmaktadır. Cerrahi yöntemlerle ya da diyetle kilo verme sonrası OUAS kliniğinde belirgin düzelmeler kaydedilmiştir(44). Bu nedenle, obez veya kilolu tüm OUAS hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmesi önerilmektedir.

Alkol, sigara ve hipnotik ilaçların bırakılması: OUAS' lı kişilerde alkol kullanımı OUAS' ın şiddetini ve derecesini artırır. Alkol kullanımının bırakılması ile ortadan kalkar. OUAS' lı kişilerin narkotik, barbütürat ve benzodiazepin kullanması alkol alımında olduğu gibi OUAS' nı ağırlaştırır. Sigara içimi ise faringeal mukozada irritasyona yol açarak inflamasyon ve konjesyona neden olur(44). OUAS gelişimini kolaylaştırıcı bir faktör olarak sigaranın bırakılması gerekir.

Sırtüstü Pozisyon: Bazı hastaların anamnez ve polisomnografik olarak sırtüstü yatar pozisyonda şikayetlerinin arttığı tespit edilmiştir. Özellikle obez OUAS' lılarda

karın içi organlarının sırtüstü pozisyonda diyafragma hareketlerini olumsuz yönde etkilediği, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği yarattığı bilinmektedir. Bu kişilerin sırtlarına yerleştirilen sert bir cisim (tenis topu ile dolu çanta) ya da yatak başının yükseltilmesi semptomların azalması ya da ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir. (44).

2.1.8.2. İlaç Tedavisi

Farengal dilatatör kas tonusunu arttırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç ne yazık ki mevcut değildir.

Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır.

Protriptilin: nonsedatif bir trisiklik antidepresandır. Apne sayısını ve OUAS şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Protriptilinin REM üzerine süprese edici etkisi vardır. En fazla sayı ve şiddette apne REM’de görüldüğü için bu ilaç REM’i azaltarak OUAS üzerinde etkili olur. Diğer bir etkisi de hipoglossal sinirin aktivitesini arttırmak yönündedir ki böylece farenksin dilatatör kas tonusu artmış olur. Protriptilinin ağız kuruluğu, idrar tutukluğu, idrar inkontinansı, ataksi gibi çok sayıda antikolinerjik yan etkisi vardır. Sadece hafif OUAS’lularda ve apnelerin baskın olarak REM’de görüldüğü olgularda, CPAP gibi diğer daha etkin tedaviler tolere edilemezse, yan etkilerine dikkat edilerek kullanılabilir. Bir serotonin reseptör antagonisti olan fluoxetin, protriptilinle aynı etkiye sahiptir, ancak yan etkileri çok daha önemsizdir. Protriptilin yerine kullanılmasını öneren araştırmacılar vardır(45,46).

Medroksiprogesteron: bir progesteron derivesi olan bu hormon, solunumda dakika volümünü arttıran, hipoksi ve hiperkapniye verilen solunum cevabını güçlendiren bir solunum stimülanıdır. Obezite-hipoventilasyon sendromunun eşlik ettiği durumlarda PaCO₂ değerini normale getirdiği gösterilmiştir. Postmenapozal dönemdeki obez ve hiperkapnik kadınlarda diğer tedavi yöntemleri uygulanamıyorsa denenebilir. Üst solunum yolu kas fonksiyonunu arttırdığı düşünülerek yapılan bazı eski çalışmalar, apne sayısını azalttığını göstermiş olsa da, ileri çalışmalar OUAS’ta tedavi edici etkiden söz etmemektedir(46,47).

Asetazolamid: renal tübülüslerden karbonik anhidrazı bloke ederek metabolik asidozu indükler. Ayrıca, serebral bölgede CO₂ transportunu bloke edip CO₂ basıncını arttırabilir ve beyin omurilik sıvısında bikarbonat oluşumunu engelleyebilir. Bunun sonucunda metabolik asidoza tepki olarak alveoler ventilasyon artar. Bu ilaç daha çok uykudaki periyodik solunumda, yani Cheyne-Stokes solunumunda endikedir(45,46).

2.1.8.3 Oral Apereyler

OUAS ' da son yıllarda kullanımı artan tedavilerdendir. Bu apereyler üç grupta sınıflandırılır: mandibula ilerletme aracı(mandibular advancement device-MAD), dil tutucu araç(tongue retaining device-TRD) ve yumuşak damak kaldırıcı (soft palate lift-SPL).

MAD, OUAS tedavisinde en yaygın kullanılan oral apereydir. Uyku sırasında mandibulayı önde tutarak, dil kökünün öne çekilmesi ve retroglossal hava yolunun genişlemesini sağlar.

TRD' ler dilin uç kısmını vakumlayarak öne çekerler ve bu sayede hava yolunu genişletirler. Yan etkileri nedeni ile kullanımları kısıtlıdır. Genellikle dilleri büyük olan hastalarda ve MAD kullanılmadığında tercih edilir.

SPL' ler en az kullanılan oral apereylerdir. Üst dişlere takılan ve arkaya doğru olan uzantısı yardımıyla yumuşak damağı kaldıran bu cihazların kullanımı kısıtlı ve OUAS tedavisindeki yeri tartışmalıdır(48).

Ağır OUAS' lu 8 hasta üzerinde yapılan çalışmada MAD %100 hasta uyumuna sahipken ancak % 62.5 hastada AHİ 15' in altına inmiştir. Hastaların % 62.5' i TRD' yi kullanabilmiş ancak % 25 hastada AHİ 15' in altına inmiştir. SPL ise sadece 2 hasta tarafından tolere edilmiş ve AHİ' de düşme gözlenmemiştir(49).

Oral apereyler, CPAP kadar etkili olmamakla birlikte hafif ve orta dereceli hastalarda endikedir. Özellikle CPAP kullanamayan veya CPAP tedavisi başarılı olmayan hastalarda kilo verme, uyku pozisyonu değiştirme gibi davranışsal önlemlerle kontrol edilemeyen OUAS hastalarında oral apereyler kullanılabilir(48).

2.1.8.4 Cerrahi Tedavi

OUAS' da ilk tedavi seçeneği pozitif hava yolu basıncı(PAP) tedavisidir. Ancak PAP kullanamayan ya da tolere edemeyen hastalar ile hafif uyku apneli hastalarda

cerrahi tedavi ilk seçenek olabilir. PAP kullanan hastalarda PAP uyumunu artırmak için de üst solunum yolu cerrahisi uygulanabilir. OUAS cerrahisi obstrüksiyona yol açan anatomik bozukluğu düzelterek kollapsa olan eğilimi azaltır. OUAS için birçok cerrahi yöntem tarif edilmiştir.

Nazal Cerrahi Yöntemleri: Burun erişkin insanlarda üst hava yolu direncinin yaklaşık % 70' ni oluşturur ve uyanıklık süresince en büyük üst hava yolu direnç bölümüdür(50). Burun tıkanıklığının başlıca nedenleri: septum deviasyonu, nasal valv darlığı, konka hipertrofisi, burun içinde yer kaplayan kitle lezyonları ve nasal poliplerdir. Sebebe yönelik olarak septoplasti, nasal valv cerrahisi, konka küçültme cerrahileri,(konka radyofrekans, turbünoplasti gibi) ve endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan yöntemler arasındadır. Burun tıkanıklığının giderilmesi uyku kalitesini artırır ve horlamayı azaltır ancak OUAS oluşum riski üzerine etkisi yoktur. Ayrıca iyi bir nazal hava yolu PAP kullanımını kolaylaştırır ve uyumu artırır.

Nasofarinkse ait Cerrahi Yöntemler: Çocuklarda OUAS tedavisinde birinci seçenek'dir. En sık uygulanan yöntem adenotonsillektomidir. Pediatrik yaş grubunda oldukça başarılıdır. Nazofarinksi kapatan erişkin adenoid hipertrofilerinde adeneidektomi horlamayı azaltabilir veya tümüyle ortadan kaldırabilir. Ayrıca erişkin hastalarda PAP basıncını düşürerek toleransı artırabilir. Ancak hastalığın ortadan kaldırılmasında etkili değildir.

Orofaringeal Cerrahi Yöntemleri: Uvulopalatofaringoplasti(UPPP) günümüze kadar en çok kullanılan cerrahi teknik olup, postoperatif morbiditesinin yüksek, başarı oranının kısıtlı olması nedeni ile seçilmiş olgular dışında son yıllarda kullanılmamaktadır. Günümüzde uvulanın korunduğu modifiye UPPP teknikleri tercih edilmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan yöntemler; anterior palatoplasti, lateral faringoplasti, ekspansiyon sfinkter faringoplasti ve transpalatal ilerletmedir(51).

Hipofaringeal Cerrahi Yöntemler: Dil kökü radyofrekans minimal invaziv bir teknik olmasına rağmen etkinliğinin az olması nedeni ile kullanılmamaktadır. Ortahat glossektomi etkinliğinin yüksek olmasına rağmen, komplikasyonları ve morbiditesinin yüksek olmasından dolayı yaygınlık kazanmamıştır. Submukozaal glossektomide postoperatif ağrı ve morbidite klasik orta hat glossektomiye göre oldukça azdır.

Kemik yapıya yönelik cerrahi yöntemleri: Kraniofasiyal anomalisi olan ya da ağır OUAS' lu hastalarda çeşitli iskelet cerrahisi teknikleri kullanılabilir. Bunlar

mandibular osteotomiler ve maksillomandibular ilerletme cerrahisi olabilir. Maksillomandibuler ilerletme(MMİ) ameliyatında, maxillada Le Fort I fraktür ve mandibula ramusunda sagittal splint osteotomi yapılarak, mandibula ve maxilla öne alınıp, mini plaklar ile fiksasyon sağlanır. MMİ trakeostomiden sonra OUAS tedavisinde en yüksek başarı oranlarına sahip girişimdir(52). MMİ OUAS cerrahi tedavisinde etkili yöntem olmasına rağmen invazivdir.

Trakeostomi: OUAS' na neden olan üst hava yolu obstrüksiyonunun bypass edilmesini amaçlayan bir tekniktir. Başarı oranı oldukça yüksektir ancak psikososyal nedenler, enfeksiyon, trakeal stenoz riski nedeni ile sık uygulanmaz. Bu yöntem OUAS' da komplike hava yolunun kontrolünde, perioperatif dönemde veya diğer alternatif yöntemler için hastalığı ağır olanlarda kullanılır(50).

Bariatrik Cerrahi: Konservatif yöntemlerle kilo veremeyen OUAS' lu hastalarda kullanılabilir. OUAS' da uygulanan bariatrik cerrahi yöntemler alınan gıdaların sindirimini ve kalori emilimini zorlaştıran malabsorbtif cerrahi yöntemler, gıda ve kalori alımını kısıtlayan restriktif yöntemler ve bunların kombinasyonu olan yöntemlerden oluşur. Günümüzde en sık kullanılan yöntemler Roux en Y gastrik bypass, ayarlanabilir mide bandı, vertikal band gastroplasti, sleeve gastrektomi ve biliopankreatik diversiyon yöntemleridir(53).

OUAS bulunan 36 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalara sleeve gastrektomi uygulanmış ve 5 yıl sonrasında EUÖ ile değerlendirilen gündüz uykululuk durumu hastaların %91,6' da iyileşme gösterirken, AHİ' leri % 80,6' da (AHİ 32,8' den 5,8' e) iyileşme göstermiştir(54).

2.1.8.5. PAP (Pozitif hava yolu basıncı; Positive Airway Pressure) Tedavisi

OUAS' da PAP tedavisi 1981' de CPAP cihazının icat edilmesiyle başlamıştır. Tüm hastalara önerilecek genel önlemler haricinde PAP cihazları OUAS tedavisinde halen en önemli ve etkin yöntemdir. OUAS ' da PAP tedavisi ASOİ 15 ve üzerinde olduğunda ya da ASOİ 5-15 arasında ancak gündüz uykululuk, bilişsel etkilene, duygudurum bozuklukları, uykusuzluk, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi tanı konmuş kalp-damar hastalıkları eşlik ediyorsa kullanılır.

PAP tedavisinde amaç üst solunum yolunun uykuda açık kalmasını sağlayarak solunumu ve uyku kalitesini düzenlemektir. Cihazların üst solunum yolu kasları

üzerine etkisi olmadığı ve sadece kullanıldığı sürece "iyileştirici cihaz" etkisi gösterdiği için PAP tedavilerinin hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur(55,56). Bu nedenle hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür. Bu konuda genel kabul gören prensip hastanın kullandığı gecede 4 saatin üzerinde kullanmasıdır.

PAP tedavisinde kullanılan başlıca invaziv olmayan mekanik ventilatörler: CPAP, Auto-CPAP(APAP), BPAP, BPAP-ST, AVAPS, ADATİF SERVO-VENTİLATOR ve AUTO-BPAP' tır.

CPAP(Devamlı pozitif hava yolu basıncı; Continuous positive airway pressure): PAP tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP, OUAS' ın standart, etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir(57,58). CPAP tedavisi ilk kez 1981 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. CPAP cihazı; oda havasını istenilen basınçta düşük dirençli bir hortum ve maske aracılığıyla ileten, yüksek devirli motoru sayesinde sürekli pozitif basınç verebilen, bu sayede hastanın üst solunum yolunu açık tutmayı sağlayan iyileştirici bir tedavi cihazıdır(59). Cihaz inspirasyon ve ekspirasyonda ayarlanan basıncı sabit tutacak şekilde hava akım basıncını ayarlar. Genellikle 4-20cm H₂O basınç aralığında ayarlanabilir şekilde üretilmiştir(60).

Otomatik CPAP(Oto pozitif havayolu basıncı; APAP): APAP cihazları; hava akımı amplitüd değişikliklerinde, hava akım limitasyonlarında, horlama varlığında ve/veya havayolu impedansındaki değişikliklere göre basınç artışı ve azaltımı yapar (61,62).

Cihazın basınç uygulama aralığı önceden ayarlanan başlangıç alt limiti ve maksimum üst limiti arasında olur. Herhangi bir solunumsal patoloji olmaması durumunda cihaz efektif tedavi basıncını gittikçe düşürmeye başlar. Maske kaçakları veya ağızdan hava kaçıışı ile santral/obstrüktif tip apne ayırımının yapılamaması bu cihazlarda yanlış titrasyon yapılmasına yol açabilir(63).

APAP cihazları sıklıkla pozisyonel veya REM ile ilişkili OUAS hastalarında kullanılmaktadır. Ayrıca alkol alımı ile gece boyunca değişen üst solunum yolu kollapsibilitesi ve zaman içinde değişebilen VKİ nedeni ile APAP kullanımı sabit basınçlı CPAP kullanımına göre avantajlı olabilir(64).

Konjestif kalp yetmezliği, uyku ile ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromu ve santral uyku apne sendromu olan hastalarda APAP cihazlarının kullanımı

kontrendikedir(62). Yalnızca horlama tetikleme prensibi ile çalışan APAP cihazlarının uvula operasyonu geçirmiş veya horlamayan hastalarda kullanımı uygun değildir(65).

BPAP (iki düzeyli pozitif hava yolu basıncı; bilevel positive airway pressure):1990 yılında Sanders ve Kern tarafından CPAP' a alternatif olarak geliştirilmiş ve OUAS hastalarındaki potansiyel etkinliği gösterilmiştir. CPAP çalışma prensibinden en önemli farkı; solunum siklusu boyunca inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçta hava vermesidir. Böylece hastanın pozitif basınca karşı toleransı artıp cihaz kullanma kompliansının artması hedeflenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda komplike olmayan OUAS hastalarında (ek olarak restriktif veya obstruktif pulmoner patoloji, hipoksemi-hipoventilasyon gibi hastalıkların eşlik etmediği) her iki cihazın farklı etkisi olmadığı gösterilmiştir(58,66,67).

OUAS tedavisinde ilk seçenek değildir, ancak CPAP tedavisini tolere edemeyen, yüksek basınca karşı nefes vermekte zorlanan, ek olarak alveoler hipoventilasyona neden olan öncelikle ek bir akciğer bir hastalığı olanlar için ilk seçenek olabilir(68,69).

BPAP titrasyonunda başlangıç basıncının İnspiratuar pozitif hava yolu basıncı(IPAP) 8cm H₂O, Ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı(EPAP) ise 4 cm H₂O olarak ayarlanması, IPAP-EPAP farkının ise minimum 4 cm H₂O, maksimum 10 cmH₂O olması önerilmiştir(60).

Otomatik BPAP: BPAP basıncını tolere edemeyen ya da efektif BPAP basıncının çok değişken olması nedeniyle uygun tedavi basıncına karar verilemediğinde uygulanır(70).

Min IPAP ve max IPAP değerlerini belirleyip aradaki IPAP-EPAP farkını en az 3 cmH₂O olarak sabitleyince hastanın ihtiyacına göre basınç değerleri değişmektedir(70).

BPAP-ST:BPAP-ST (Spontaneous-Timed) cihazı, BPAP ile solunumu düzene girmeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken durumlarda ve özellikle santral apnelerin varlığında uygulanmalıdır(60).

OUAS tanısının yanı sıra restriktif akciğer hastalığı, KOAH, Obezite-Hipoventilasyon sendromu, uyku ile ilişkili hipoventilasyon hipoksemik sendrom gibi

alveoler hipoventilasyona yol açan patolojisi olan hastalarda, spontan solunumu ve tetikleme gücünün yetersiz olduğunun belirlendiğinde kullanılır(71,72).

AVAPS(Otomatik volüm garantili basınç desteği; Automatic Volume Assured Pressure Support): Hastanın ihtiyacına göre sabit bir tidal volüm sağlamak için basıncı artırarak(değişken aralıklarda) bu desteği verir. Hastanın her soluğunda tidal volümü hesaplayıp, dakika ventilasyon, ortalama tidal volüm ve hedef tidal volüm arasındaki dengeyi sağlamak için basınç ayarlaması yapar. Hedef tidal volüm hesaplaması ideal kilo ağırlığının 8ml/kg üzerinden hesaplanması ile bulunur ya da uyanıkken olan tidal volümün %110' u olarak belirlenir(72).

Özellikle hipoventilasyonu olan obez hastalarda, göğüs duvarı patolojisi olanlarda ve nöromusküler hastalıkları olanlarda hipoventilasyonla baş edebilmek için kullanılması önerilmektedir(72,73).

Adaptif Servo Ventilator(ASV): Polisomnografide Cheyne Stokes solunumu varlığında ya da santral apneler ağırlıktaysa kullanılır. Kompleks uyku apne sendromu tanımlı hastalarda da kullanımı önerilmektedir(72). Hastadaki değişken basınç ihtiyacını sürekli ayarlama yaparak minimum basınçlarda tutup, gereksiz idiyomatik santral apnelerin de oluşumunu önler. Apne ve hipopnelerde gerekli basınç desteği artırılırken, hiperventilasyon durumunda bu destek azaltılır. IPAP ve EPAP ihtiyaca göre ayarlanabilmektedir, böylece kombine apneli hastalarda obstrüktif apneleri de yok etmek mümkün olmaktadır(72,74,75).

Konjestif kalp yetmezliği olup ($EF < \%40$) polisomnografide santral uyku apne sendromu varlığında doğrudan ASV cihazları kullanılır. Bazı araştırmacılar bu hastalarda venöz dönüşü azaltıp hipotansiyona neden olmasından dolayı EPAP basıncının 15 cm H₂O' u geçmemesini belirtmektedir(70,72,76). ASV modlu cihazlar hipoventilasyonlu hastalarda ve yüksek EPAP basınç ihtiyacı olan OUAS hastalarında kullanılmamalıdır(70,72).

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci belli bir konsantrasyondaki insüline verilen yanıtın azalması, bir başka deyişle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denilmektedir.

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, burada ya glikojen olarak depolanmasını, yada enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak, hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glukoz geri alımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanze edilir. Hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyleri de 1,5-2 kat artar.

İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936' da Himsworth, insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir. Reaven 1988' de obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X' i) tarif etmiştir(77). Sonrasında yapılan çalışmalarda Sendrom X hakkındaki bilgiler artınca bilinmeyen ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmış ve metabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır.

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumlarda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip-2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, ovaryen disfonksiyon) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur.

İnsülin direnci hücreler olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar.

İnsülin direncinin vücutta görüldüğü üç hedef doku iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alınmasını,

depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise hem glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlar, hem de glukoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek sonuçta glukoz üretiminin azalmasına yol açar. İnsülin direnci kas dokusunda öncelikli olarak gelişir ve postprandiyal hiperglisemi oluşmaya başlar. Daha sonra hepatik insülin direnci gelişir ve buna bağlı olarak karaciğerde glukoz üretimi artar. Açlık hiperglisemisi oluşur.

İnsülin direnci için altın standart tanı yöntemi hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir(HECT). Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Periferik insülin direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv bir işlem olduğu için, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir.

İnsülin direncini ölçmede klinik pratikte en çok kullanılan yöntem Homeostasis Model Assesment (HOMA) formülüdür. Bireyden alınan glukoz ve insülin değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. On saatlik açlık sonrası insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı HOMA yönteminde ; insülin düzeyi(uIU/mL) x plazma glukoz düzeyi(mg/dl) / 405 denklemi kullanılarak insülin direnci hesaplanmaktadır. Normal bireylerde 2,7 'den düşük olarak bildirilmektedir. 2,7' nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.

Bozulmuş açlık glukozu(BAG)

BAG bozulmuş glukoz homeostazisinin bir evresidir. 1997 Amerikan diyabet topluluğu (American Diabete Association, ADA) ve 1999 Dünya sağlık örgütü, world health organization(WHO) sınıflandırmalarında açlık kan glukoz düzeyinin normalin üstünde fakat diyabet tanısı koyduracak seviyede olmadığı durumlar olarak tanımlanmıştır(78-79).

Açlık kan glukozu 100 mg/dl ile 125 mg/ dl arasında olan kişiler BAG olarak tanımlanmaktadır. WHO bu hastalara diyabeti ekarte etmek amacıyla oral glukoz tolerans testi(OGTT) yapılmasını önermektedir.

BAG kategorisi 1997 yılında ADA tarafından önerilmiştir. Bu tarihte diyabet tanısını koymak için açlık plazma glukoz düzeyi 126 mg/ dl düzeyine düşürülmüştü.

BAG tanısı için önerilen açlık plazma glukoz düzeyi ilk başlarda 110-125mg/dl aralığında iken 2003 yılında bu aralık 100-125mg/dl olarak değiştirilmiştir. BAG ve bozulmuş glukoz toleransı toplumların değişik alt grup değerlerini tanımlamaktadır(80). Bu iki kategoride tip-2 diyabet için yüksek risk taşısa da tüm populasyonlarda BAG görülme sıklığı bozulmuş glukoz toleransına göre daha düşüktür. Bozulmuş glukoz toleransı ise 75 gr oral glukoz verilmesini takiben 2. saatte ölçülen kan glukozu 140 ile 200 mg/dl arasında olduğu durumlar için tanımlanmıştır. 2010 ADA revizyonlarına göre Hemogloblin A1c(HbA1c) diyabetli grupta 6,5 ve üzerinde iken, 5,7 ile 6,4 arasında olması prediyabetik durumları belirtir(81).

2.3. LEPTİN

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 167 aminoasitlik, 16 kDa ağırlığında bir polipeptid yapıda hormon olup ilk kez 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenir. Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kütlesi ve beslenme durumuyla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri VKİ ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir. Dolaşımında ve serebrospinal sıvıda bulunur. Kan beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/ml arasında değişir(82,83). Kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunur. Bu durum kadınlarda vücut yağ kitlesinin daha fazla olması ve testosteronun leptin sekresyonunu inhibe etmesi ile açıklanabilir(84).

Leptin salınımı diürenal ritme sahiptir. Sabah en düşüktür, öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 01-04 arasında pik yapar(85). Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı düzeylerinde düşüşe yol açar(86).

Leptin düzeyleri açlık insülin düzeyleri ve ortalama kan basıncıyla da korelasyon gösterir. İnsülin leptin üretimini ve salgılanmasını artırırken beta adrenerjik aktivasyon leptin üretimini baskılar(87). Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir(88).

Leptin adipositler tarafından üretilmekle birlikte mide fundusu, iskelet kası, karaciğer ve plasentadan üretimi de gösterilmiştir(88). Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde çoğunlukla serbest formda bulunmaktadır(89). Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakika civarındadır.

Leptin reseptörleri sitokin class-1 reseptör ailesine aittir ve tüm vücutta yaygın olarak bulunur(88). Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir(90). Leptin reseptörlerinin kısa ve uzun formu vardır. Uzun form özellikle hipotalamusta baskındır, kısa form ise vücutta yaygın olarak bulunur ve leptinin periferik etkilerinden sorumludur(91).

Kemirgenlerde leptin ve leptin gen mutasyonlarının ciddi obeziteye yol açığının gözlenmesi üzerine aynı durumun insanlar içinde geçerli olabileceği fikri ileri sürülmüştür. Ancak hem obez insanlarda hem de obez farelerde leptin yetersizliği değil, tam tersine hiperleptinemi gözlenmiştir. Bu klinik duruma da leptin rezistansı denilmiştir. Leptin rezistansında en belirgin defekt leptin reseptörü düzeyindedir. Reseptör ekspresyonu ya da proksimal sinyallemede santral bir defekt söz konusudur ve bu durum ciddi leptin rezistansına yol açar(91).

Leptinin temel etkisi yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmasıdır ki, bu etkilerini santral yolla gerçekleştirir. Nöropeptid Y (NPY) yiyecek alımı için bir stimülatördür. Leptin hipotalamusun arkuat nucleusunda NPY sentezini inhibe eder(91). Ayrıca hipotalamustaki leptin reseptörlerinin aktivasyonu yağ dokusunu innerve eden sinir uçlarında noradrenalin salınımını arttırarak yağ hücrelerinde yağ asidi metabolizmasını arttırır(92). Leptin lipolizi uyarır. İnsülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü arttırır, hepatik glikojen içeriğini azaltır(93). Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak ve asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederek çizgili kasta yağ oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır. Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve beta-oksidasyon artmış olur. Leptin insülin duyarlılığını arttırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller(94).

Kronik hiperleptineminin kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeni leptinin sempatik aktiviteyi artırması ile ilişkilidir(95).

Leptin bunların dışında kadın üreme organlarının olgunlaşmasında, gebelikte, hematopoez, kemik gelişimi, angiogenez ve immun fonksiyonların regülasyonunda rol alır(96,97).

Leptinin vücut ağırlığının düzenlenmesi, metabolizmaya olan etkileri nedeni ile leptin ile diyabet arasında birçok çalışma yapılmıştır. Tip-2 diyabette

hiperinsülineminin vücut yağ kitlesinden bağımsız olarak artmış leptin düzeyleri ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir(98).

Taylor ve arkadaşları obezite sonucu oluşan artmış leptin düzeylerinin insülin ile etkileştiğini, insülin direncine katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir(99). Leptinin insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur(100).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D. Uyku Bozuklukları Biriminde OUAS tanısı almış, 18-78 yaş aralığında, ASOI 15 ve üzerinde olan, daha önce CPAP tedavisi kullanmamış, 90 hasta alınması planlanmıştır. Malinitesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ya da insülin kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmayla ilgili İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurul onayı ve hastalardan yazılı onam formu alınmıştır.

Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Biriminde klinik olarak OUAS tanısı düşünülen hastalara tüm gece polisomnografi tetkiki uygulanmaktadır. Tüm gece polisomnografi tetkiki, Uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş frontal, santral ve oksipital elektroensefalografi (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), sağ ve sol elektrookülografi, çene ve her iki bacak yüzeysel elektromiyografisi, elektrokardiyografi, oro-nazal hava akımı ölçümleri (kanül ve termistör), torakal ve abdominal solunum hareketleri, oksijen saturasyonu, vücut pozisyonu, solunum sesi ve senkron video kaydı ile yapılır. Polisomnografi tetkiki sonucunda OUAS tanısı alan hastalara ikinci gece polisomnografi tetkiki ile yukarıda bahsedilen parametreler kaydedilerek CPAP/BPAP titrasyonu manuel uygulanmaktadır. OUAS tanısı almış, ASOI 15 ve üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Hastaların obez, normal kilolu ve tip-2 diyabet hastalarından oluşan 30 kişilik gruplara ayrılması planlanmıştır. Obez hasta grubuna vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olan, normal kilolu hasta grubuna vücut kitle indeksi 30'un altında olan, tip-2 diyabet hasta grubuna ise daha önce diyabet tanısı almış ya da yapılan kan tetkikleri sonrasında ADA'ya göre açlık kan glukozu 125'in üzerinde olan ya da OGTT sırasında 2. saat kan glukoz düzeyi 200'ün üzerinde olan hastalar alınmıştır. Çalışmada her hasta grubuna 30 kişi planlanmış olmakla birlikte obez hasta grubuna 27, normal kilolu hasta grubuna 24 ve tip-2 diyabet hasta grubuna alınan 16 kişi çalışmayı tamamlamıştır. Diyabetli hasta grubunda, hastalar oral anti-diyabetik tedavilerini çalışma süresince sürdürmüştür.

Dışlama kriterleri: Malinitesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, insülin kullanan, kontrolsüz diyabet hastalığı bulunan, yaşı 18'den küçük ya da 78'den büyük olan, mental retardasyonu bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan 10 saatlik açlık sonrasında sabah istirahat halinde venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kan örneklerinde glukoz, İnsülin, HbA1c, Trigliserid, HDL, LDL, Total Kolesterol, OGTT, Leptin çalışılmıştır. Açlık kan glukozu ölçümlerinde ADA 2010 tanı kriterlerine göre açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin altında olanlar normal, 100-124 mg/dl olanlar bozulmuş açlık glukozu, ve 125 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabet olarak kabul edilmiştir. OGTT 10 saatlik açlık sonrasında alınan kan örneği sonrasında verilen 75 gr oral glukoz alımını takiben 1. ve 2. saatte glukoz ölçülerek yapılmış, ikinci saat kan glukozu ölçümü 200'ün üzerinde olanlar tip-2 diyabet hasta grubuna alınmıştır. Glukoz 10 saatlik açlık sonrasında alınan kanda Hexokinase metoduyla, lipidler enzimatik yöntemle, Hitachi Cobas 8000 (Roche) otoanalizörde çalışılmıştır. İnsülin düzeyleri 10 saatlik açlık sonrası alınan kanda, electrochemiluminescence immunoassay “ECLIA” yöntemiyle, Hitachi Cobas e 602 (Roche) otoanalizörde çalışılmıştır. HbA1c Variant II Hemoglobin Testing System(BioRad) ile HPLC (High-performance liquid chromatography)_yöntemi ile çalışılmıştır. Leptin düzeyi ise Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)(sandwich) yöntemiyle Assaypro hazır kitleri ile çalışılmıştır.

Hastaların glukoz ve insülin değerleri kullanılarak HOMA yöntemi ile insülin direnci hesaplanmıştır. Açlık kan glukozu mg/dl'den 18'e bölünerek mmol/l'e çevrildikten sonra, açlık insülini ile çarpılıp, 22.5' a bölünmüştür. İnsülin direnci için HOMA alt düzeyi 2,7 olarak kabul edilmiştir. OGTT obez ve normal kilolu hasta gruplarına yapılmıştır. CPAP tedavisi sonrasında obez ve normal kilolu hasta gruplarında 1'er kişide açlık kan glukozu yüksekliği nedeni ile çalışılmamıştır. HbA1c ise obez hasta grubunda 17, normal kilolu hasta grubunda 16, tip-2 diyabet hasta grubunda da 9 kişide çalışılmıştır.

Hastaların boy ve kiloları ölçülmüştür. Bel çevresi, oda giysileri içinde ayakta, normal bir ekspiryum yaptırdıktan sonra, en alt kosta ile spina iliaca anterior superior ortasından ve göbekten geçen, boyun çevresi ise krikotiroid membranın superior kenarı hizasından elastik olmayan bir mezura ile ölçülerek yapılmıştır. VKİ hastanın kilogram cinsinden kilosu, metrekare cinsinden boyunun karesine (kg/m^2) bölünerek hesaplanmıştır. VKİ 30 ve üzerinde olanlar obez hasta grubuna, 30' un altında olanlar normal kilolu hasta grubuna alınmıştır. Hastaların EUÖ ile gündüz uykululuk hali

değerlendirilmiş, EUÖ 10 ve üzerinde olanlar gündüz aşırı uykululuk hali olarak kabul edilmiştir.

Hastalara yapılan tetkik ve ölçümler sonrasında 3 ay süresince CPAP tedavisi uygulanmış, CPAP tedavisi sonrasında çalışmanın başlangıcında uygulanan tetkikler ve ölçümler tekrarlanmıştır.

Hastaların takiplerinde PAP cihazını, gecede 5 saat ve üzerinde kullandıkları görülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows paket programında değerlendirilmiştir. Değerler ortalama değer, standart sapma veya yüzdeler olarak verilmiştir. Karşılaştırmalarda ANOVA ve Tukey HSD, Kruskal Wallis, Ki-Kare testleri kullanılmıştır. Gruplar kendi içinde CPAP öncesi ve sonrası karşılaştırılmış ve bu karşılaştırmalarda paired t testi ve wilcoxon rank testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Pearson yöntemi kullanılmıştır. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tedavi öncesi hasta gruplarının demografik, biyokimyasal, polisomnografik ve subjektif gündüz uykululuk bulguları

Bu çalışmayı obez hasta gurubunda 27, normal kilolu grupta 24 ve diyabetli hasta grubunda 16 kişi tamamlamıştır.

Hasta gruplarında demografik bulguların karşılaştırması yapılmıştır (Tablo 4.1).

Çalışmaya katılan hastaların yaş aralığı 35-77 yaş arasındadır. Obez hasta grubunun yaş ortalaması 51,46, normal kilolu hasta grubunun yaş ortalaması 53,33, tip-2 diyabet hasta grubunun yaş ortalaması ise 57,6'dır. Obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların 46'sı (%68,6) erkek, 21'i (%31,3) kadındır. Çalışmaya obez hasta grubunda 18 erkek, 9 kadın, normal kilolu hasta grubunda 17 erkek, 7 kadın, tip-2 diyabet hasta grubunda 11 erkek, 5 kadın katılmıştır. Obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grubu arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan obez hasta grubunda VKİ 34,89, normal kilolu hasta grubunda 27,25, tip-2 diyabet hasta grubunda ise 32,47 bulunmuştur. VKİ obez ve tip-2 diyabet hasta gruplarında, normal kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan obez hasta grubunda boyun çevresi 42,21, normal kilolu hasta grubunda 39,40, tip-2 diyabet hasta grubunda ise 42,47 bulunmuştur. Boyun çevresi obez ve tip-2 diyabet hasta grubunda normal kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan obez hasta grubunda bel çevresi 114,06, normal kilolu hasta grubunda 100,73, tip-2 diyabet hasta grubunda ise 116,81 bulunmuştur. Bel çevresi obez hasta grubunda ve tip-2 diyabet hasta grubunda, normal kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmaya alınan obez hasta grubunda kalça çevresi 118,63, normal kilolu hasta grubunda 105,85, tip-2 diyabet hasta grubunda ise 115,91 bulunmuştur. Kalça

çevresi obez hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grubunda, normal kilolu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır($p<0,001$).

Çalışmaya alınan obez hasta grubunun 12'sinde (%44,4), normal kilolu hasta grubunun 10' unda(41,7), tip-2 diyabet hasta grubunun ise 14'ünde (%87,5) hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon tip-2 diyabet hasta grubunda, obez hasta grubundan ve normal kilolu hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).

Çalışmaya katılan obez hasta grubunun 10' u (%37), normal kilolu hasta grubunun 4' ü (%16,7), tip-2 diyabet hasta grubunun ise 2'sinde (%12,5) sigara kullanımı, obez hasta grubunun 1'i(%3,7), normal kilolu hasta grubunun 4' ü(%16,7), tip-2 diyabet hasta grubunun ise 1' inde(%6,3) alkol kullanımı mevcuttu. Obez, normal kilolu ve tip-2 diyabet hasta grupları arasında sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$)

Tablo 4-1: CPAP tedavisi öncesinde gruplardaki demografik bulgular

	Obez		Normal kilolu		DM		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
yaş	51,46	10,569	53,33	8,197	57,60	9,789	0,148
E/K	18/9		17/7		11/5		0,950
VKİ (kg/m ²)	34,89	3,751	27,25	1,629	32,47	3,879	0,000***
Boyun çevresi (cm)	42,21	4,130	39,40	2,963	42,47	4,595	0,017*
Bel çevresi (cm)	114,06	11,356	100,73	7,768	116,81	13,830	0,000***
Kalça çevresi (cm)	118,63	8,270	105,85	4,257	115,91	7,594	0,000***
Hipertansiyon-no.(%)	12	44,4	10	41,7	14	87,5	0,008**
Sigara kullanımı (%)	10	37,0	4	16,7	2	12,5	0,111
Alkol kullanımı (%)	1	3,7	4	16,7	1	6,3	0,246

* p<0,05 ** p<0,01 ***p<0,001

Hasta gruplarında biyokimyasal bulguların karşılaştırması yapılmıştır(Tablo 4.2).

CPAP tedavisi öncesinde açlık kan glukozu ortalaması obez hasta grubunda 100,96 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 96,21 mg/dl, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 126,38 mg/dl bulunmuştur. Açlık kan glukozu ortalaması tip-2 diyabet hasta grubunda normal kilolu hasta grubundan ve obez hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(p<0,01).

CPAP tedavisi öncesinde açlık insülin ortalaması obez hasta grubunda 22,29 uIU/mL, normal kilolu hasta grubunda 13,22 uIU/mL, tip -2 diyabet hasta grubunda ise

23,56 uIU/mL bulunmuştur. Açlık insülin ortalaması obez hasta grubunda ve tip -2 diyabet hasta grubunda, normal kilolu hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,01$).

HOMA yöntemi ile insülin direnci ölçülmüştür. Obez hasta grubunda 1 kişi, normal kilolu hasta grubunda 7 kişi, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 1 kişi haricinde tüm hastalarda insülin direnci saptanmıştır. HOMA değeri ortalaması obez hasta grubunda 5,53, normal kilolu hasta grubunda 3,07, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 7,47 bulunmuştur. HOMA değeri ortalaması tip -2 diyabet hasta grubunda, obez hasta grubundan ve normal kilolu hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0,01$).

75 gr OGTT' nin 2. saatinde yapılan açlık kan glukozu ortalaması obez ve normal kilolu hasta grubunda normal değerlerde bulunmuştur. 75 gr OGTT' nin 2. saatinde yapılan açlık kan glukozu ortalaması, obez hasta grubu ve normal kilolu hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Obez hasta grubunda 1, normal kilolu hasta grubunda 7 kişide glukoz tolerans bozukluğu saptanmıştır.

HbA1c düzeylerinin ortalaması obez hasta grubunda 5,72, normal kilolu hasta grubunda 5,75, tip -2 diyabet hasta grubunda 6,49 bulunmuştur. HbA1c düzeylerinin ortalaması tip -2 diyabet hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, obez hasta grubunda ve normal kilolu hasta grubunda ise normal düzeylerde bulunmuştur($p<0,001$).

Trigliserid düzeylerinin ortalaması obez hasta grubunda 177,12 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 151,92 mg/dl, tip-2 diyabet hasta grubunda ise 156,94 mg/dl bulunmuştur. Trigliserid düzeylerinin ortalaması obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip -2 diyabet hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p >0,05$).

Total kolesterol düzeyi obez hasta grubunda 197,23 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 219,58 mg/dl, tip -2 diyabet hasta grubunda 183,81mg/dl bulunmuştur. Total kolesterol düzeyi normal kilolu hasta grubunda, obez hasta grubundan ve tip-2 diyabet hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,05$).

LDL düzeylerinin ortalaması obez hasta grubunda 128,91 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 146,57 mg/dl, tip-2 diyabet hasta grubunda ise 120,44 mg/dl bulunmuştur. LDL düzeylerinin ortalaması obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0,05$).

Leptin düzeylerinin ortalaması obez hasta grubunda 16,72, normal kilolu hasta grubunda 13,34, tip-2 diyabet hasta grubunda 17,18 bulunmuştur. Leptin düzeylerinin ortalaması obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0,05$).

Tablo 4-2: CPAP tedavisi öncesinde gruptaki biyokimyasal bulgular

	Obez		Normal kilolu		DM		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	100,96	8,773	96,21	9,165	126,38	51,727	0,002**
Açlık insülin (uIU/mL)	22,29	14,415	13,22	5,431	23,56	14,222	0,010**
HOMA	5,53	3,987	3,07	1,516	7,47	7,073	0,010**
OGTT 2. saat (mg/dl)	109,78	32,39	107,99	34,64			0,853
HbA1c	5,72	,329	5,75	,455	6,49	,756	0,001***
Trigliserid (mg/dl)	177,12	84,170	151,92	66,340	156,94	77,618	0,472
Total Kolesterol (mg/dl)	197,23	40,945	219,58	31,802	183,81	47,339	0,019*
LDL (mg/dl)	128,91	37,595	146,57	28,887	120,44	36,755	0,052
Leptin(ng/ml)	16,72	9,469	13,34	11,162	17,18	9,632	0,408

Hasta gruplarında polisomnografik uyku parametrelerinin karşılaştırması yapılmıştır(Tablo 4.3).

Polisomnografik uyku parametreleri değerlendirildiğinde, REM uyku evresi, tip-2 diyabet hasta grubunda, obez hasta grubuna ve normal kilolu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulunmuştur($p<0,05$). Diğer polisomnografik parametreler gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Tablo 4-3: Çalışma gruplarında polisomnografik uyku parametreleri

	Obez		Normal kilolu		DM		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
Toplam kayıt süresi (dk)	452,04	27,843	445,64	23,35	458,11	16,628	0,273
Toplam uyku süresi (dk)	375,13	58,897	384,58	40,554	375,43	43,98	0,761
Uyku latansı	18,79	19,626	14,37	12,906	21,87	20,202	0,405
REM latansı	125,52	96,747	114,27	101,254	172,94	84,867	0,153
Uyku etkinliği	82,95	10,831	86,48	8,488	82,42	9,09	0,317
Uyanıklık süresi -(%)	14,55	9,899	13,12	9,278	16,45	9,738	0,567
Uygunun N1 dönemi-(%)	10,68	10,414	7,31	2,665	12,75	6,67	0,075
Uygunun N2 dönemi-(%)	45,6	13,188	48,27	12,168	48,74	10,155	0,638
Uygunun N3 dönemi-(%)	19,51	21,942	16,83	8,538	12,35	5,922	0,332
Uygunun REM dönemi-(%)	<i>13,01</i>	<i>5,48</i>	15,28	5,767	9,69	5,911	0,013*
Uyanıklık O ₂ Saturasyonu	93,96	3,673	94,75	1,549	94,51	2,661	0,602
Minimum O ₂ Saturasyonu	77,41	11,875	81,04	8,28	77,44	8,406	0,364

Hasta gruplarında polisomnografik solunum bulgularının karşılaştırması yapılmıştır(Tablo 4.4).

AHİ obez hasta grubunda 45,94, normal kilolu hasta grubunda 31,5, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 55,88 bulunmuştur. AHİ obez hasta grubunda ve Tip -2 diyabet hasta grubunda normal kilolu hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,05$). AHİ tip -2 diyabet hasta grubunda obez hasta grubundan da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,05$).

ASOİ skoru obez hasta grubunda 51,09, normal kilolu hasta grubunda 37,85, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 59,75 bulunmuştur. ASOİ obez hasta grubunda ve tip -2 diyabet hasta grubunda normal kilolu hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,05$). ASOİ tip-2 diyabet hasta grubunda obez hasta grubundan da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,05$).

RERA skoru obez hasta grubunda 5,15, normal kilolu hasta grubunda 6,18, tip -2 diyabet hasta grubunda 3,88 bulunmuştur. RERA skoru obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip -2 diyabet hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p >0,05$).

Tablo 4-4: Çalışma gruplarında polisomnografik solunum parametreleri

	Obez		Normal kilolu		DM		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
AHİ skoru	45,94	27,638	31,5	19,136	55,88	32,613	0,016*
ASOİ skoru	51,09	24,924	37,85	16,137	59,75	29,547	0,015*
RERA skoru	5,15	6,62	6,18	5,254	3,88	4,5	0,458

Hasta gruplarında subjektif uykululuk bulgularının karşılaştırması yapılmıştır (Tablo 4.5).

Tedavi öncesinde EUÖ skoru obez hasta grubunda 8,26, normal kilolu hasta grubunda 5,92, tip-2 diyabet hasta grubunda 5,69 bulunmuştur. EUÖ skoru obez hasta

grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$).

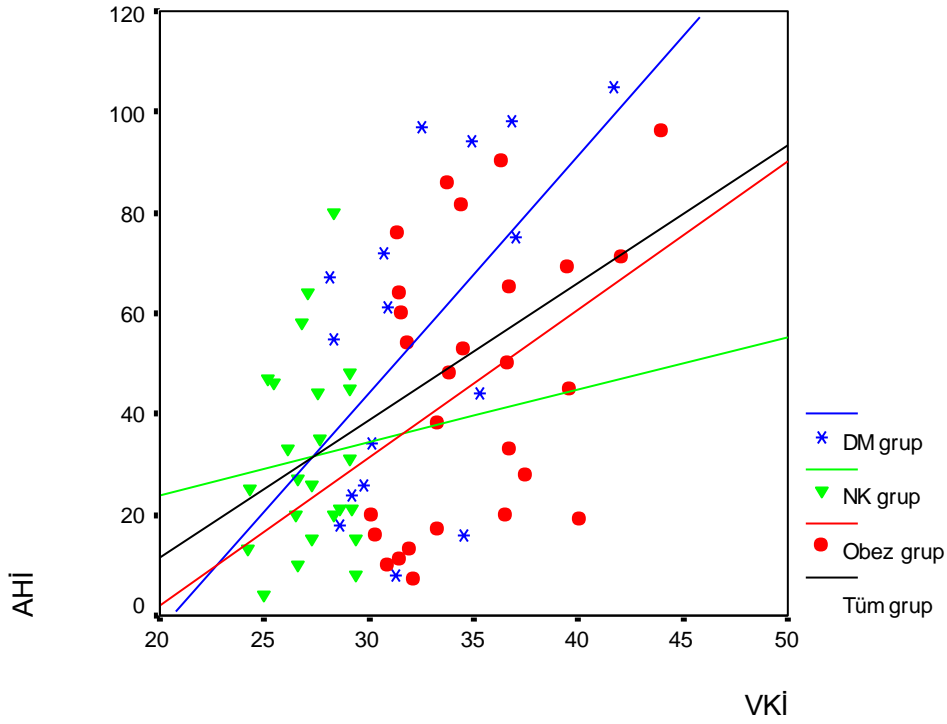
Tablo 4-5: CPAP tedavisi öncesi EUÖ skorları

	Obez		Normal kilolu		DM		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
EUÖ skoru	8,26	4,98	5,92	4,65	5,69	2,91	0,154

Tedavi öncesinde, tüm hastalar ve üç ayrı hasta grubunda, AHI ile, biyokimyasal ve demografik parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda AHI ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001, r = 0,456$). Gruplar ayrı değerlendirildiklerinde ise obez hasta grubunda AHI ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p < 0,05, r = 0,399$), tip-2 diyabet hasta grubunda AHI ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($p < 0,05, r = 0,561$), normal kilolu hasta grubunda anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05, r = 0,088$).

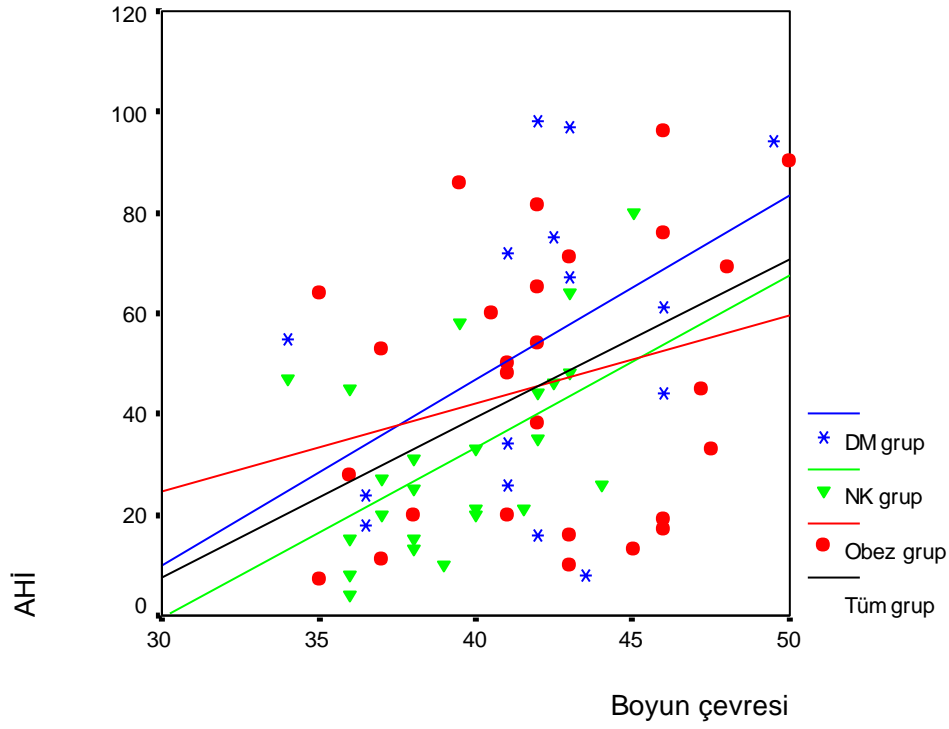
Şekil 4.1'de AHI ile VKİ arasındaki korelasyon grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4-1: AHI ile VKİ arasındaki korelasyon grafiği (tüm çalışma gruplarında ve obez, normal kilolu, tip-2 diyabet hasta grubunda)

Çalışmaya alınan tüm hastalarda AHI ile boyun çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001, r = 0,466$). Gruplar ayrı değerlendirildiklerinde ise normal kilolu hasta grubunda AHI ile boyun çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p < 0,01, r = 0,524$), tip-2 diyabet hasta grubunda AHI ile boyun çevresi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($p < 0,05, r = 0,519$), obez hasta grubunda anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05, r = 0,259$).

Şekil 4.2'de AHI ile boyun çevresi arasındaki korelasyon grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4-2: AHI ile Boyun çevresi arasındaki korelasyon grafiği (tüm çalışma gruplarında ve her 3 çalışma grubunda)

Hastaların tümü ve hasta gruplarında AHI ile HOMA, HbA1c ve leptin seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Tablo 4.6 AHI ile VKİ, boyun çevresi, HOMA, HbA1c ve Leptin düzeyleri arasındaki korelasyonu göstermektedir.

Tablo 4-6: Çalışma gruplarında AHİ ile VKİ, boyun çevresi, HOMA, HbA1c ve Leptin düzeyleri arasındaki korelasyon

AHİ	tümü		Obez		Normal kilolu		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p
VKİ (kg/m ²)	0,456	,000***	0,399	,039*	0,088	0,682	0,561	0,024*
Boyun. çevresi (cm)	0,466	,000***	0,259	0,193	0,524	,009**	0,519	0,039*
HOMA	0,221	0,074	0,197	0,324	0,263	0,226	0,004	0,989
HbA1c	0,272	0,082	0,305	0,235	-0,053	0,845	0,138	0,724
Leptin (ng/ml)	0,041	0,748	-0,011	0,958	-0,061	0,788	0,013	0,961

4.2.Tedavi sonrası hasta gruplarının demografik, biyokimyasal ve subjektif gündüz uykululuk bulguları

CPAP tedavisi sırasında polisomnografik tetkik tekrarlanmamış, hastalar demografik ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmiştir. Uykuda solunum bozukluğu, CPAP titrasyonu ile normale getirildiğinden, polisomnografik bulgular tedavi sonrasında değerlendirmeye alınmamıştır. Hastaların tümünün CPAP tedavisini etkin bir şekilde kullandığı belirlenmiştir.

Üç aylık CPAP tedavisi sonrasında hastalar demografik ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmiştir.

Hasta gruplarında demografik bulguların karşılaştırması yapılmıştır(Tablo 4.7).

CPAP tedavisi sonrasında obez hasta grubunda vücut kitle indeksi 32,72 (kg/m²), normal kilolu grupta 27,50 (kg/m²), tip -2 diyabet hasta grubunda ise 32,25 (kg/m²) bulunmuştur.VKİ, obez ve tip-2 diyabet hasta grubunda normal kilolu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(p<0,001).

CPAP tedavisi sonrasında çalışmaya alınan obez hasta grubunda boyun çevresi 41,96 cm, normal kilolu hasta grubunda 38,92 cm, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 42,16 cm bulunmuştur. Boyun çevresi, obez ve tip -2 diyabet hasta grubunda normal

kilolu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır($p<0,01$).

CPAP tedavisi sonrasında obez hasta grubunda bel çevresi 113,28 cm, normal kilolu grupta 100,65 cm tip -2 diyabet hasta grubunda ise 115,44 cm bulunmuştur. Bel çevresi, obez hasta grubunda ve tip -2 diyabet hasta grubunda normal kilolu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır($p<0,001$).

CPAP tedavisi sonrasında obez hasta grubunda kalça çevresi 117,56 cm, normal kilolu hasta grubunda 106,42 cm, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 115,44 cm bulunmuştur. Kalça çevresi, obez hasta grubunda ve tip -2 diyabet hasta grubunda normal kilolu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır($p<0,001$).

Tablo 4-7: CPAP tedavisi sonrasında gruplardaki demografik bulgular

	Obez		Normal kilolu		DM		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
VKİ (kg/m ²)	32,72	7,130	27,50	1,424	32,25	3,950	0,001***
Boyun çevresi (cm)	41,96	4,114	38,92	3,130	42,16	4,388	0,009**
Bel çevresi (cm)	113,28	10,571	100,65	7,136	115,44	14,038	0,000***
Kalça çevresi (cm)	117,56	8,887	106,42	3,729	115,44	8,189	0,000***

Hasta gruplarında biyokimyasal bulguların karşılaştırması yapılmıştır(Tablo4-8).

CPAP tedavisi sonrasında açlık kan glukozu ortalaması obez hasta grubunda 99,85 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 99,33 mg/dl, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 129,5 mg/dl bulunmuştur. Açlık kan glukozu ortalaması tip -2 diyabet hasta

grubunda obez ve normal kilolu hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,001$).

CPAP tedavisi sonrasında açlık insülin ortalaması obez hasta grubunda 20,40 uIU/mL, normal kilolu hasta grubunda 13,93 uIU/mL, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 23,74 uIU/mL bulunmuştur. Açlık insülin ortalaması, obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p >0,05$).

CPAP tedavisi sonrasında HOMA yöntemi ile insülin direnci ölçülmüştür. Obez grupta 6 ve tip -2 diyabet hasta grubunda 2 kişi, normal kilolu grupta 7 kişi haricinde tüm hastalarda insülin direnci saptanmıştır. HOMA değeri ortalaması obez hasta grubunda 5,41, normal kilolu hasta grubunda 3,23, tip -2 diyabet hasta grubunda 7,09 bulunmuştur. HOMA değeri ortalaması obez hasta grubu ve tip -2 diyabet hasta grubunda, normal kilolu hasta grubuna göre, tip-2 diyabet hasta grubunda da, obez hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0,05$).

CPAP tedavisi sonrasında 75 gr OGTT' nin 2. saatinde yapılan kan glukozu ortalaması obez hasta grubunda 106,28 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 114,64 mg/dl olup normal bulunmuştur. Obez ve normal kilolu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p>0,05$). Ancak tedavi sonrasında obez hasta grubunda 2, normal kilolu hasta grubunda 3 kişide glukoz tolerans bozukluğu saptanmıştır.

CPAP tedavisi sonrasında HbA1c düzeylerinin ortalaması obez hasta grubunda 5,52, normal kilolu hasta grubunda 5,57 ve tip-2 diyabet hasta grubunda 6,21 bulunmuştur. HbA1c düzeyi tip -2 diyabet hasta grubunda, obez hasta grubu ve normal kilolu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0,01$).

CPAP tedavisi sonrasında trigliserid düzeylerinin ortalaması obez hasta grubunda 163,04 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 162,96 mg/dl, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 163,88 mg/dl bulunmuştur. Trigliserid düzeylerinin ortalaması obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip -2 diyabet hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0,05$).

CPAP tedavisi sonrasında total kolesterol düzeyi obez hasta grubunda 187,22 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 216,24 mg/dl, tip -2 diyabet hasta grubunda 179 mg/dl bulunmuştur. Normal kilolu grupta total kolesterol düzeyi obez hasta grubuna ve tip-2 diyabet hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p<0,01$).

CPAP tedavisi sonrasında LDL düzeylerinin ortalaması obez hasta grubunda 124,21 mg/dl, normal kilolu hasta grubunda 145,76 mg/dl, tip -2 diyabet hasta grubunda ise 118,76 mg/dl bulunmuştur. LDL düzeyi ortalaması normal kilolu hasta grubunda, tip -2 diyabet hasta grubundan ve obez hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur($p <0,05$).

CPAP tedavisi sonrasında leptin düzeyi ortalaması obez hasta grubunda 16,98, normal kilolu hasta grubunda 12,13, tip-2 diyabet hasta grubunda 17,03 bulunmuştur. Leptin düzeyi ortalaması obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip -2 diyabet hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p >0,05$).

Tablo 4-8: CPAP tedavisi sonrasında gruptaki biyokimyasal bulgular

	Obez		Normal kilolu		DM		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	99,85	8,822	99,33	13,014	129,50	34,915	0,000***
Açlık insülin (uIU/mL)	20,40	16,290	13,93	6,456	23,74	22,780	0,131
HOMA	5,41	4,750	3,23	1,527	7,09	6,409	0,027*
OGTT 2. saat (mg/dl)	106,28	37,61	114,64	28,40			0,406
HbA1c	5,52	,424	5,57	,417	6,21	,730	0,004**
Trigliserid (mg/dl)	163,04	99,716	162,96	92,723	163,88	79,033	0,999
Total Kolesterol (mg/dl)	187,22	35,142	216,24	31,508	179,00	49,904	0,005**
LDL (mg/dl)	124,21	28,250	145,76	27,818	118,76	39,207	0,015*
Leptin (ng/ml)	16,98	14,220	12,13	6,924	17,03	8,395	0,239

Hasta gruplarında subjektif uyukuluk bulgularının karşılaştırması yapılmıştır.

Tedavi sonrasında EUÖ skoru obez hasta grubunda 2,44, normal kilolu hasta grubunda 1,33 ve tip -2 diyabet hasta grubunda 1,44 bulunmuştur. EUÖ skoru obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir(p >0,05).

Tablo 4-9: CPAP tedavisi sonrası EUÖ skorları

	Obez		Normal kilolu		DM		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
EUÖ skoru	2,44	2,14	1,33	1,74	1,44	1,21	0,091

4.3.Tedavi öncesi ve sonrası, hasta gruplarının, demografik, biyokimyasal ve subjektif gündüz uykululuk bulguları

Hasta gruplarında demografik bulguların karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 4.10'da Obez hasta grubunda CPAP tedavisi sonrasında demografik bulguların tedavi öncesi ile karşılaştırması yapılmıştır.

Obez hasta grubunda CPAP tedavisi sonrasında VKİ 34,89'dan 32,72' e düşmüştür. CPAP tedavisi sonrasında VKİ'sindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Boyun çevresi CPAP tedavisi sonrasında 42,21'den 41,96'a düşmüştür. Boyun çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Bel çevresi CPAP tedavisi sonrasında 114,06'dan 113,28'e düşmüştür. Bel çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Kalça çevresi CPAP tedavisi sonrasında 118,63'den 117,56'e düşmüştür. Kalça çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Tablo 4-10: Obez hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında demografik bulguların karşılaştırılması

Obez hasta grubu	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
VKİ (kg/m ²)	34,89	3,751	32,72	7,130	0,068
Boyun çevresi (cm)	42,21	4,130	41,96	4,114	0,323
Bel çevresi (cm)	114,06	11,356	113,28	10,571	0,358
Kalça çevresi (cm)	118,63	8,270	117,56	8,887	0,157

Tablo 4.11'de Normal kilolu hasta grubunda CPAP tedavisi sonrasında demografik bulguların tedavi öncesi ile karşılaştırması yapılmıştır.

Normal kilolu hasta grubunda CPAP tedavisi sonrasında VKİ 27,25'den, 27,50'e yükselmiştir. VKİ'indeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Boyun çevresi CPAP tedavisi sonrasında 39,40'dan 38,92'e düşmüştür. Boyun çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Bel çevresi CPAP tedavisi sonrasında 100,73'den 100,65'e düşmüştür. Bel çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Kalça çevresi CPAP tedavisi sonrasında 105,85'den 106,42'e yükselmiştir. Kalça çevresindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Tablo 4-11: Normal kilolu hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında demografik bulguların karşılaştırılması

Normal kilolu hasta grubu	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
VKİ (kg/m ²)	27,25	1,629	27,50	1,424	0,274
Boyun çevresi (cm)	39,40	2,963	38,92	3,130	0,054
Bel çevresi (cm)	100,73	7,768	100,65	7,136	0,863
Kalça çevresi (cm)	105,85	4,257	106,42	3,729	0,277

Tablo 4.12'de Tip-2 diyabet hasta grubunda CPAP tedavisi sonrasında demografik bulguların tedavi öncesi ile karşılaştırması yapılmıştır.

Tip-2 diyabet hasta grubunda CPAP tedavisi sonrasında VKİ 32,47'den 32,25'e düşmüştür. VKİ 'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0,05).

Boyun çevresi CPAP tedavisi sonrasında 42,47'den 42,16'a düşmüştür. Boyun çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0,05).

Bel çevresi CPAP tedavisi sonrasında 116,81'den 115,44'e düşmüştür. Bel çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0,05).

Kalça çevresi CPAP tedavisi sonrasında 115,91'den 115,44'e düşmüştür. Kalça çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p>0,05).

Tablo 4-12: Tip-2 diyabet hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında demografik bulguların karşılaştırılması

Tip-2 diyabet hasta grubu	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
VKI (kg/m ²)	32,47	3,879	32,25	3,950	0,559
Boyun çevresi (cm)	42,47	4,595	42,16	4,388	0,432
Bel çevresi (cm)	116,81	13,830	115,44	14,038	0,219
Kalça çevresi (cm)	115,91	7,594	115,44	8,189	0,267

Hasta gruplarında biyokimyasal bulguların tedavi öncesi ve sonrası ile karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 4.13'de Obez hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal bulguların karşılaştırılması yapılmıştır.

Obez hasta grubunda açlık kan glukozu tedavi öncesinde 100,96 iken, tedavi sonrasında 99,85'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Açlık insülin düzeyi tedavi öncesinde 22,29 iken, tedavi sonrasında 20,40'a düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

HOMA değeri tedavi öncesinde 5,53 iken, tedavi sonrasında 5,41'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

OGTT'nin 2. saatinde ölçülen kan glukozu tedavi öncesinde 111,32 iken, tedavi sonrasında 106,28'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Tedavi öncesinde 1 kişide bozulmuş glukoz toleransı saptanırken, tedavi sonrasında 2 kişide saptanmıştır.

HbA1c tedavi öncesinde 5,72 iken, tedavi sonrasında 5,52'e düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Trigliserid düzeyi tedavi öncesinde 177,12 iken, tedavi sonrasında 163,04'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Total kolesterol tedavi öncesinde 197,23 iken, tedavi sonrasında 187,22'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

LDL düzeyi tedavi öncesinde 128,91 iken, tedavi sonrasında 124,21'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Leptin düzeyi tedavi öncesinde 16,72 iken, tedavi sonrasında 16,98'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4-13: Obez hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Obez hasta grubu	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	100,96	8,77	99,85	8,82	0,449
Açlık insülin (uIU/mL)	22,29	14,41	20,40	16,29	0,580
HOMA	5,53	3,99	5,41	4,75	0,878
OGTT 2. saat (mg/dl)	111,32	32,65	106,28	37,61	0,449
HbA1c	5,72	0,33	5,52	0,42	0,014*
Trigliserid (mg/dl)	177,12	84,17	163,04	99,72	0,34
Total Kolesterol (mg/dl)	197,23	40,94	187,22	35,14	0,121
LDL(mg/dl)	128,91	37,6	124,21	28,25	0,401
Leptin (ng/ml)	16,72	9,47	16,98	12,13	0,91

Tablo 4.14'de Normal kilolu hasta grubunda CPAP tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırması yapılmıştır.

Normal kilolu hasta grubunda açlık kan glukozu tedavi öncesinde 96,21 iken, tedavi sonrasında 99,33'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Açlık insülin düzeyi tedavi öncesinde 13,22 iken, tedavi sonrasında 13,93'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

HOMA değeri tedavi öncesinde 3,07 iken, tedavi sonrasında 3,30'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

OGTT'nin 2. saatinde ölçülen kan glukozu ortalaması tedavi öncesinde 108,90 iken, tedavi sonrasında 115,24'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Glukoz tolerans bozukluğu tedavi öncesinde 7, tedavi sonrasında 3 kişide görülmüştür.

HbA1c tedavi öncesinde 5,75 iken, tedavi sonrasında 5,57'e düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Trigliserid düzeyi tedavi öncesinde 151,92 iken, tedavi sonrasında 162,96'a yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Total kolesterol tedavi öncesinde 219,58 iken, tedavi sonrasında 216,24'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

LDL düzeyi tedavi öncesinde 147,72 iken, tedavi sonrasında 145,76'a düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Leptin düzeyi tedavi öncesinde 13,34 iken, tedavi sonrasında 12,13'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4-14: Normal kilolu hasta grubunda CPAP tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Normal kilolu hasta grubu	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	96,21	9,17	99,33	13,01	0,24
Açlık insülin (uIU/mL)	13,22	5,43	13,93	6,46	0,571
HOMA	3,07	1,52	3,3	1,53	0,479
OGTT 2. saat (mg/dl)	108,9	35,81	115,24	28,95	0,165
HbA1c	5,75	0,45	5,57	0,42	0,004**
Trigliserid (mg/dl)	151,92	66,34	162,96	92,72	0,375
Total Kolesterol (mg/dl)	219,58	31,08	216,24	31,51	0,349
LDL(mg/dl)	147,72	28,96	145,76	27,82	0,551
Leptin (ng/ml)	13,34	11,16	12,13	6,92	0,364

Tablo 4.15'de Tip-2 diyabet hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması yapılmıştır.

Tip-2 diyabet hasta grubunda açlık kan glukozu tedavi öncesinde 126,38 iken, tedavi sonrasında 129,50'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Açlık insülin düzeyi tedavi öncesinde 23,56 iken, tedavi sonrasında 23,74'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

HOMA değeri tedavi öncesinde 7,47 iken, tedavi sonrasında 7,09'a düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

HbA1c tedavi öncesinde 6,49 iken, tedavi sonrasında 6,21'e düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Trigliserid düzeyi tedavi öncesinde 156,94 iken, tedavi sonrasında 163,88'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Total kolesterol tedavi öncesinde 183,81 iken, tedavi sonrasında 179,00'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

LDL düzeyi tedavi öncesinde 120,44 iken, tedavi sonrasında 118,76'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

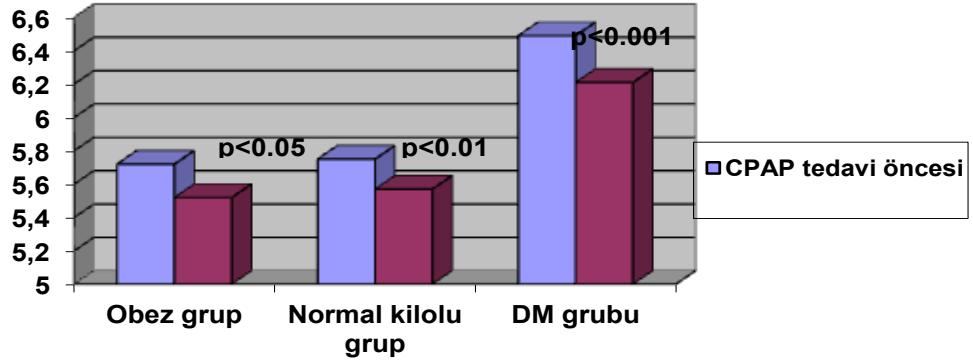
Leptin düzeyi tedavi öncesinde 17,18 iken, tedavi sonrasında 17,03'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Tablo 4-15: Tip-2 diyabet hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Tip-2 diyabet hasta grubu	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	126,38	51,73	129,5	34,92	0,706
Açlık insülin (uIU/mL)	23,56	14,22	23,74	23,74	0,958
HOMA	7,47	7,07	7,09	6,41	0,817
HbA1c	6,49	0,76	6,21	0,73	0,001***
Trigliserid (mg/dl)	156,94	77,62	163,88	79,03	0,698
Total Kolesterol (mg/dl)	183,81	47,34	179	49,9	0,653
LDL(mg/dl)	120,44	36,75	118,76	39,21	0,863
Leptin (ng/ml)	17,18	9,63	17,03	8,39	0,946

Şekil 4.3' de CPAP tedavisi ile HbA1c değerindeki değişim gösterilmiştir.

HbA1c



Şekil 4-3: CPAP tedavisi ile HbA1c değerindeki değişim

CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında EUÖ skorlarının karşılaştırılması yapılmıştır(Tablo 4.16).

Subjektif gündüz uykululuk değerlendirilmesinde kullanılan EUÖ skoru obez hasta grubunda CPAP tedavi öncesinde 8,26 iken, tedavi sonrasında 2,44'e düşmüştür. (p<0,001).

EUÖ skoru normal kilolu hasta grubunda CPAP tedavi öncesinde 5,92 iken tedavi sonrasında 1,33'e düşmüştür(p<0,001).

EUÖ skoru tip-2 diyabet hasta grubunda CPAP tedavi öncesinde 5,69 iken tedavi sonrasında 1,44'e düşmüştür(p< 0,001).

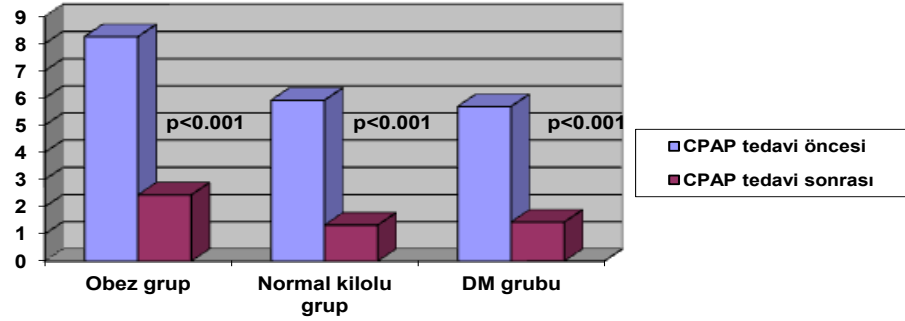
EUÖ skoru obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grubunda tedavi öncesine göre, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir(p<0,001).

Tablo 4-16: CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında EUÖ skorlarının karşılaştırılması

EUÖ skoru	Obez		Normal kilolu		DM grubu		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
CPAP tedavi öncesi	8,26	4,98	5,92	4,65	5,69	2,91	0,154
CPAP tedavi sonrası	2,44	2,14	1,33	1,74	1,44	1,21	0,091
p (grup içi)	0,001***		0,001***		0,001***		

Şekil 4.4'de CPAP tedavisi ile EUÖ skorlarındaki değişim gösterilmiştir.

EUÖ

**Şekil 4-4: CPAP tedavisi ile EUÖ skorlarındaki değişim**

Tüm hastalarda demografik bulguların karşılaştırması yapılmıştır (Tablo 4.17).

Çalışmaya katılan tüm hastalarda VKİ CPAP tedavi öncesinde 31,57 iken, tedavi sonrasında 30,74'e düşmüştür. VKİ' deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Boyun çevresi CPAP tedavisi öncesinde 41,26 iken, tedavi sonrasında 40,92'e düşmüştür. Boyun çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$).

Bel çevresi CPAP tedavisi öncesinde 109,94 iken, tedavi sonrasında 109,27'e düşmüştür. Bel çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Kalça çevresi CPAP tedavisi öncesinde 113,40 iken, tedavi sonrasında 113,06'a düşmüştür. Kalça çevresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Tablo 4-17: Tüm gruplarda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında demografik bulguların karşılaştırılması

Tüm grup	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
VKİ (kg/m ²)	31,57	4,62	30,74	5,50	0,091
Boyun çevresi (cm)	41,26	4,07	40,92	4,09	0,032*
Bel çevresi (cm)	109,94	12,83	109,27	12,22	0,142
Kalça çevresi (cm)	113,40	8,93	113,06	8,77	0,353

Tüm hastalarda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırması yapılmıştır(Tablo4.18).

Tüm hastalarda açlık kan glukozu tedavi öncesinde 105,33 iken, tedavi sonrasında 106,75'e yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Açlık insülin tedavi öncesinde 19,34 iken, tedavi sonrasında 18,88'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

HOMA değeri tedavi öncesinde 5,14 iken, tedavi sonrasında 5,08'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

OGTT'nin 2. saatinde obez ve normal kilolu hasta gruplarında ölçülen kan glukozu tedavi öncesinde 117,23 iken, tedavi sonrasında 115,60'a düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

HbA1c tedavi öncesinde 5,90 iken, tedavi sonrasında 5,69'a düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,01$).

Trigliserid düzeyi tedavi öncesinde 163,27 iken, tedavi sonrasında 163,21'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Total kolesterol tedavi öncesinde 202,03 iken , tedavi sonrasında 195,65'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

LDL düzeyi tedavi öncesinde 133,41 iken, tedavi sonrasında 130,40'a düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Leptin düzeyi tedavi öncesinde 15,69 iken, tedavi sonrasında 15,35'e düşmüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,05$).

Tablo 4-18: Tüm gruplarda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Tüm grup	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ort.	Std sap.	Ort.	Std sap.	
Açlık kan glukozu (mg/dl)	105,33	41,52	106,75	40,61	0,091
Açlık insülin (uIU/mL)	19,34	12,63	18,88	15,89	0,777
HOMA	5,14	4,65	5,08	4,63	0,906
OGTT 2. saat (mg/dl)	117,23	40,36	115,6	36,54	0,68
HbA1c	5,9	0,57	5,69	0,56	0,01**
Trigliserid (mg/dl)	163,27	76,35	163,21	91,28	0,994
Total Kolesterol (mg/dl)	202,03	41,52	195,65	40,61	0,091
LDL(mg/dl)	133,41	35,82	130,4	32,69	0,374
Leptin (ng/ml)	15,69	10,1	15,35	10,95	0,774

5.TARTIŞMA

OUAS ile DM arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar aralıklı aralıklı hipoksi, tekrarlayıcı oksidatif stres ve buna ilave olarak uyku bölünmeleri ve sempatik sistem aktivasyonuna neden olan uyanıklık reaksiyonlarıdır(101).

Aralıklı hipoksi ve oksidatif stres

OUAS oksijen desatürasyonları sonucunda aralıklı hipoksiye yol açar. Aralıklı hipoksinin etkilerini uyanıklık reaksiyonları, sempatik aktivasyon ve uyku bölünmelerinin etkilerinden ayırmak zordur. Hayvan modellerinde sınırlı sayıda çalışmada aralıklı hipoksi taklit edilerek altta yatan mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır. Obez olmayan farelerde 9 saat aralıklı hipoksi uygulandığında HECT ile değerlendirilen insülin direncinin arttığı gösterilmiştir(102). İnsülin direncindeki bu artış otonom sinir sistemi kimyasal olarak bloke edildiğinde de devam etmektedir. Bu durumda aralıklı hipoksinin etkileri sempatik sinir sistemi aktivitesinden bağımsız görünmektedir. Daha sonraki çalışmalarda leptin eksikliği aralıklı hipoksi ile bağlantılı bir faktör olarak tanımlanmış ve leptinin yerine konması ile insülin direnci gelişmesini koruduğu bildirilmiştir.

Aralıklı hipoksi ve insülin direnci arasında diğer mekanizma artmış oksidatif stres olabilir(103). Oksidatif stres ve insülin direnci arasındaki tam mekanizma bilinmemektedir(104,105). OUAS'lı farelerde 8 hafta boyunca aralıklı hipoksi uygulandığında birkaç NADPH proteininde oksidatif hasar gelişimi ve proinflamatuvar gen ekspresyonu aktive edilmiştir(106). Aralıklı hipoksinin uygulandığı bir diğer hayvan çalışmasında farelerde reaktif oksijen ürünlerinde anlamlı artış görülmüştür (107).

Sağlıklı insanlarda aralıklı hipoksi taklit edilmesi reaktif oksijen ürünlerini artırarak oksidatif stres düzeylerinde artışa yol açmıştır(108). Ancak insanlarda aralıklı hipoksinin taklit edildiği çalışmaların glukoz metabolizmasına etkisi sınırlıdır. Ancak 13 sağlıklı gönüllü 5 saat boyunca uyanıklık sırasında aralıklı hipokside bırakıldığında insülin duyarlılığının azaldığı, sempatovagal dengenin sempatik sinir sistemi aktivite artışına doğru kaydığını bildirmişlerdir(109).

Özetle insan ve hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalar aralıklı hipoksi ve eşlik eden oksidatif stresin glukoz metabolizmasına negatif etki yaparak insülin direncine zemin hazırladığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda OUAS tanısı almış olan 27 obez hastanın 23'ünde, 24 normal kilolu hastanın 14'ünde, 16 diyabet hastasının 15'inde HOMA yöntemi ile hesaplanan insülin direnci mevcuttu.

Uyanıklık reaksiyonları, sempatik aktivasyon ve uyku bölünmeleri

Uyanıklık reaksiyonları uykuda OUAS'da ventilasyon bölünmeleri sonucunda oluşan geçici kortikal EEG aktivasyonlarıdır. Uyku bölünmeleri derin dalga uykusunu bozar ve uyanıklık reaksiyonları ile artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi arasında kapalı ilişki vardır. Uyanıklık reaksiyonlarının otonom sinir sistemi aktivitesi üzerine etkisi ile ilişkisini kurmak, etkisini çözmek zordur.

Katekolamin düzeylerine CPAP'ın etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışmalarda OUAS ile sempatik aktivasyon artışı arasındaki ilişki kanıtlanmıştır(110). Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi topluma dayalı çalışmalarda insülin direnci ile de ilişkilidir(111).

Onbir sağlıklı gönüllüde uyku kısıtlaması ve tekrarlayıcı sempatik aktivasyonun glukoz metabolizmasına etkisi değerlendirilmiştir(112). Gecede 4 saat uyku süresi kısıtlaması artmış sempatik aktiviteye yol açmıştır. Sekiz saatlik uyku ile karşılaştırıldığında ise glukoz klerensinde %40'dan fazla yavaşlamaya yol açmıştır. Uyku bölünmelerinin insülin direncine sebep olduğu mekanizmalar 11 sağlıklı gönüllüde çalışılmıştır(113). Uyku bölünmeleri mekanik ve işitsel stimülasyonla oluşturulmuş (yaklaşık saatte 30 kez) ve bu durum sabah serum kortikol seviyelerinde artışa ve insülin duyarlılığında azalmaya yol açmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar uyku bölünmelerinin uyku süresinden bağımsız olarak glukoz metabolizmasını değiştirdiği sonucuna varmışlardır. Dokuz sağlıklı gönüllü ile yapılan bir diğer deneysel çalışmada yavaş dalga uykusu çeşitli frekanslarda akustik tonlar oluşturarak engellenmiş, yeterli kompensatuar insülin salınımı olmaksızın insülin duyarlılığında önemli azalma ile sonuçlanmıştır(114).

Son kontrollü gözlemsel çalışmada uyku bölünmeleri ve uyku süresinin glukoz metabolizmasına etkisi araştırılmıştır. Tip-2 diyabeti bulunan 40 hasta ile 115 diyabeti

olmayan kişi 6 gün boyunca aktigrafi ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda uyku süresi ve bölünmelerinin diyabeti olmayan kişilerde insülin direnci ya da anormal glukoz metabolizmasına etkisinin olmadığı ancak diyabeti olan kişilerde uyku bölünmelerinin daha yüksek açlık glukozu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (115).

Bu alışmalar artmış sempatik aktivitenin OUAS ile bozulmuş glukoz metabolizması arasındaki bağlantılı mekanizması olabileceğini dşndrmştir.

Bizim alışmamızda ise REM uyku evresi, tip-2 diyabet hasta grubunda, obez hasta grubuna ve normal kilolu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulunmuş ancak diğer gece içi artmış uyanıklık süresi veya diğer polisomnografik parametreler gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Diğer polisomnografi parametrelerinde çalışmaya katılan obez, normal kilolu ve tip-2 diyabet hasta grupları arasında anlamlı fark olmamakla birlikte uyku etkinliği obez ve tip-2 diyabet hasta gruplarında %85'in altında bulunmuştur. Uyanıklık süresi %13-16 bulunmuştur. Uykunun makroorganizasyon parametrelerine bakıldığında N1 uyku evresinin arttığı, N3 uyku evresinin ise her üç grupta da kısaldığı grlmştir.

OUAS'lı hastalarda glukoz metabolizması ve uykululuk ilişkisi de sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir(116). Gündüz uykululuk durumu OUAS'lı hastalarda insülin direnci patogenezinde önemli rol oynar. Gündüz uykululuğu bulunan 25 yeni tanı almış OUAS hastası, gündüz uykululuk hali olmayan yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş 25 OUAS'lı hasta ile karşılaştırılmıştır. Gündüz uykululuk durumu ile hiperglisemi, hiperinsülinemi ve artmış insülin direnci ilişkili bulunmuştur(117). Bu alışmalar insülin direnci ve bozulmuş glukoz metabolizmasının özellikle gündüz uykululuk hali bulunan hastalarda oluşabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, CPAP tedavisi öncesinde subjektif uykululuk durumunun değerlendirildiği EU skorları obez hasta grubu, normal kilolu hasta grubu ve tip-2 diyabet hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. CPAP tedavisi sonrasında her üç çalışma grubunda EU skorları istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Bu bulgular CPAP tedavisinin gündüz uykululuk halini azalttığını gösteren çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

OUAS'lu hastalarda CPAP tedavisinin insülin direncine etkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur.

West ve arkadaşlarının 42 obez ve tip-2 diyabeti olan hastalar üzerinde randomize, çift kör olarak yaptıkları çalışmada hastalara 3 ay süresince plasebo ve uygun basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır(118). Daha sonra uygun basınç uygulanan gruba plasebo, plasebo basınç uygulanan gruba da uygun basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır. HECT ve HOMA ile tahmin edilen insülin direnci ile HbA1c düzeylerine CPAP tedavisinin etkisi olmamıştır. HECT ve HOMA uygun basınç uygulanan grupta, plasebo basınç uygulanan gruba göre daha fazla iyileşme göstermiştir. Bu durum insülin direncindeki iyileşmenin belirtisidir. Bizim çalışmamızda obez, normal kilolu ve tip-2 diyabet hastaları ile yaptığımız 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında HOMA ile hesaplanan insülin direncinde, açlık kan glukozunda anlamlı değişiklik görülmemiş ancak tüm gruplarda HbA1c değerlerinde CPAP tedavisi sonrasında anlamlı iyileşme saptanmıştır. Aynı araştırmacılar, EUÖ ve uyanıklığı sürdürme testi ile değerlendirdikleri gündüz uykululuk halinde CPAP tedavisi sonrasında anlamlı iyileşme göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde hastaların EUÖ ile değerlendirilen gündüz uykululuk halinde, tedavi sonrasında her üç grupta anlamlı düzelme saptanmıştır. Obez grupta EUÖ 8,26'dan 2,44'e, normal kilolu grupta 5,92'den 1,33'e, diyabetli hasta grubunda 5,69'dan 1,44'e düşmüştür. West ve arkadaşları, adiponectin, VKİ, vücut yağ yüzdesi, bel/kalça oranı, boyun çevresi ölçümleri ile lipid değerlerinde tedavi ile değişim saptamamıştır. Bu çalışmada ortalama gecede CPAP kullanımı 3,3 saat olup, CPAP uyumu ile insülin direnci ve HbA1c ölçümleri arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan tüm hastalarda CPAP tedavisi sonrasında boyun çevresinde anlamlı azalma saptanmış, VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri ile leptin ve lipid değerlerinde tedavi ile anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Coughlin ve arkadaşlarının semptomatik OUAS bulunan, diyabet hastalığı bulunmayan 34 hasta ile randomize, çift kör olarak yaptıkları çalışmada hastalara 6 hafta süresince plasebo ve uygun basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır(119). CPAP kullanımı sonrasında HOMA ile değerlendirilen insülin duyarlılığı ve metabolik sendrom mevcudiyeti anlamlı farklılık göstermemiştir. Ortalama CPAP kullanım süresi 3,9 saat /gece olup yetersiz bulunmuştur. CPAP uyumunun kötü olmasına rağmen kan basıncında anlamlı iyileşme görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HOMA ile değerlendirilen insülin direncinde, metabolik sendrom parametrelerinden açlık kan glukozu ile lipid değerlerinde ve VKİ ölçümlerinde her üç grupta da anlamlı

iyileşme saptanmamıştır. Ancak farklı olarak HbA1c her üç grupta da tedavi sonrasında anlamlı iyileşme göstermiştir. Bu durum insülin duyarlılığındaki iyileşmeyi düşündürmüştür.

Lam ve arkadaşlarının 61 diyabeti olmayan, ılımlı ya da şiddetli OUAS olan çinli erkek hastalar üzerinde yaptıkları randomize çift kör çalışmada hastalara 3 ay boyunca plasebo ya da uygun basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır(120). CPAP tedavisinin birinci haftasında ve 3. ayında hastalar değerlendirilmiştir. CPAP tedavisinin 1. haftasında CPAP grubunda ortalama CPAP kullanım süresi 6,2 saat olup, HOMA ve kısa süreli insülin tolerans testi ile tahmin edilen insülin duyarlılığındaki iyileşme saptanmış ve bu durum tedavinin 3. ayında da VKİ 25 ve üzerinde olan aşırı kilolu hastalarda devam etmiştir. Bizim çalışmamızda insülin direncinin değerlendirildiği HOMA indeksinde CPAP tedavisi sonrasında obez hasta grubunda ve tip-2 diyabet hasta grubunda azalma görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Normal kilolu hasta grubunda ise HOMA indeksinde artış görülmüştür. Üç ay CPAP kullanımı sonrasında kan basıncı, kan yağları, idrar katekolaminleri iyileşme göstermiş; ancak MRI ile ölçülen visseral yağ miktarında değişiklik gözlememişlerdir. Bizim çalışmamızda üç çalışma grubunda da tedavi sonrasında lipid değerlerinde ve VKİ ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir.

En büyük çalışma Sharma ve arkadaşları tarafından şiddetli OUAS bulunan 86 hasta ile randomize olarak yapılmıştır(121). Çalışmaya alınan hastaların %87'de metabolik sendrom, %50'de diyabet mevcuttur. Hastalara 3 ay boyunca plasebo ve uygun basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır. Bir aylık tedavisiz periyodun ardından 3 ay boyunca uygun basınç alan gruba plasebo, plasebo grubuna da uygun basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır. CPAP tedavisi sonrasında metabolik sendrom sıklığı azalmıştır. Ters olarak plasebo CPAP uygulanan 86 hastanın 1'inde(%1), uygun basınçta CPAP uygulanan 86 hastanın 11'inde(%13) metabolik sendrom mevcuttur. HbA1c plasebo ve CPAP ile karşılaştırıldığında CPAP tedavisi sonrasında anlamlı olarak iyileşmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm gruplarda tedavi sonrasında HbA1c düzeylerinde anlamlı iyileşme görülmüştür. Sharma ve arkadaşları, HOMA indeksi ile hesaplanan insülin direnci, açlık kan glukozu ve insülin düzeylerinde CPAP tedavisi sonrasında plasebo ve CPAP karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik saptamamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da HOMA indeksi ile hesaplanan

insülin direnci, açlık kan glukozu ve insülin düzeylerinde CPAP tedavisi sonrasında anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Sharma ve arkadaşları ayrıca kan basıncı, lipid düzeyleri, VKİ ve tomografi ile değerlendirilen subkutan ve visseral yağ miktarında anlamlı azalma saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise tedavi sonrasında lipid düzeylerinde anlamlı iyileşme görülmemiştir. Ancak tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde, CPAP tedavisi sonrasında boyun çevresinde anlamlı azalma saptanırken, VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri azalmakla birlikte anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Weinstock ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada prediyabetik (OGTT'nin 2. saatinde glukoz düzeyi 140 mg/dl üzerinde olan, bozulmuş glukoz toleransı bulunan) ılımlı ya da şiddetli OUAS bulunan 50 hasta randomizasyon ile belirlenerek çift kör olarak çalışmaya alınmıştır(122). Hastalara arada 1 ay tedavisiz dönem bırakılarak 2 ay boyunca ya uygun basınçta CPAP ya da plasebo CPAP tedavisi uygulanmıştır. Bir ay sonrasında 2 ay boyunca plasebo basınç uygulanan gruba uygun basınçta, tedavi basıncı uygulanan gruba da plasebo basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır. Glukoz toleransındaki bozulma CPAP tedavisi sonrasında değişiklik göstermemiştir. Ortalama CPAP kullanım süresi 4,8 saattir. AHİ 30 ve üzerinde bulunan ağır OUAS hastalarında gutt indeksi ile değerlendirilen insülin duyarlılığında iyileşme ve 2. saatte ölçülen insülin değerlerinde uygun basınç uygulanan grupta plasebo basınç uygulanan grup ile karşılaştırıldığında %28,7 azalma görülmüştür. Özellikle CPAP kullanım saati başına başlangıca göre ortalama insülin duyarlılığı değişimi %4,2 artmaktadır. İlginç olarak EUÖ 'de 16 ve üzerinde puan alan yani gündüz uykululuk hali bulunan hastalar gündüz uykululuğu bulunmayan hastalar ile karşılaştırıldıklarında insülin duyarlılığı, açlık insülini ve 2. saatteki insülin değerleri açısından daha fazla iyileşme göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda obez hasta grubunda tedavi öncesinde bir hastada glukoz tolerans bozukluğu bulunurken, tedavi sonrasında iki hastada bulunmuştur. Normal kilolu hasta grubunda ise tedavi öncesinde 7, tedavi sonrasında 3 hastada glukoz tolerans bozukluğu görülmüştür. Normal kilolu hasta grubunda glukoz tolerans bozukluğunda anlamlı olmamakla birlikte iyileşme görülmüştür. HOMA indeksi ile hesaplanan insülin direnci, açlık kan glukozu ve insülin değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmezken, tüm gruplarda HbA1c değerlerinde anlamlı iyileşme izlenmiştir.

Kohler ve arkadaşları tarafından OUAS tanısı olan ve CPAP tedavisi almakta olan 41 hasta ile yapılan çalışmada hastalar 2 hafta süresince ya CPAP tedavisine devam etmişler ya da plasebo CPAP kullanmışlardır(123). Plasebo CPAP alan grupta OUAS bulguları tekrarlamış, artmış aşırı uykululuk, bozulmuş endotel fonksiyonu, artmış idrar katekolaminleri, artmış kan basıncı ve kalp hızı saptanmıştır. Bununla birlikte HOMA indeksi ile değerlendirilen insülin duyarlılığı ve lipid düzeylerinde değişiklik görülmemiştir. Bizim çalışmamızda tüm gruplarda CPAP tedavisi sonrasında HOMA indeksi ile hesaplanan insülin direnci, açlık kan glukozu ve lipid düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Bu durum CPAP kullanım süresinin yetersizliği ve ayrıca tedavi süresinin yetersizliği ile ilişkili olabilir.

Sivam ve arkadaşları tarafından 27 hasta ile randomize, çift kör olarak yapılan çalışmada hastalara 2 ay boyunca bir kısmına uygun basınçta, bir kısmına plasebo basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır(124). Arada bir aylık tedavisiz dönem bırakıldıktan sonra tedavi basınç uygulanan gruba plasebo, plasebo basınç uygulanan gruba da tedavi basıncında CPAP tedavisi uygulanmıştır. Açlık kan glukozu, MRI ve magnetic resonance spektreskopi ile değerlendirilen subkutan, visseral ve karaciğer yağ değerlerinde plasebo ve uygun CPAP uygulanan gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise, 3 aylık CPAP kullanımı sonrasında, obez hasta grubunda total kolesterol, trigliserid, LDL, Açlık kan glukozu, OGTT' nin 2.saat glukoz değerlerinin ortalamasında, HOMA indeksinde 3 aylık CPAP kullanımı sonrasında anlamlı olmamakla birlikte azalma, normal kilolu hasta grubunda total kolesterol, LDL değerlerinin ortalamasında 3 aylık CPAP kullanımı sonrasında anlamlı olmamakla birlikte azalma, tip-2 diyabet hasta grubunda ise total kolesterol, LDL, OGTT' nin 2.saat glukoz değerlerinin ortalamasında, HOMA indeksinde, anlamlı olmamakla birlikte azalma saptanmıştır.

Hoyos ve arkadaşları diyabet hastalığı bulunmayan, ılımlı ya da şiddetli OUAS bulunan randomizasyonla belirlenen 65 obez erkek hastaya 3 ay boyunca uygun basınçta ya da plasebo basınçta CPAP tedavisi uygulamışlardır(125). On iki hafta sonrasında tüm hastalara üç ay boyunca uygun basınçta CPAP tedavisi uygulanmıştır. On iki hafta sonunda OGTT ile belirlenen insülin duyarlılığında CPAP kullanmış gruplar arasında (uygun ve plasebo basınçta) anlamlı fark saptanmazken, başlangıçtan itibaren uygun basınçta CPAP kullanan grupta 6 ay sonrasında başlangıç değerlerine

göre insülin duyarlılığında iyileşme gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda HOMA indeksi ile değerlendirilen insülin direncinde CPAP tedavisi sonrasında anlamlı değişiklik bulunmamış, HbA1c değerleri ise her 3 hasta grubunda da tedavi sonrasında anlamlı iyileşme göstermiştir. Bu durum insülin duyarlılığındaki iyileşmeyi düşündürmüştür. Hoyos ve arkadaşları, ilk 3 ay sonunda insülin duyarlılığının yanında visseral abdominal yağ, kanda leptin, adiponectin konsantrasyonlarında da tedavi grupları arasında farklılık görmemiştir. Bizim çalışmamızda da leptin ve lipid değerlerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Ancak araştırmacılar, 6 ay sonrasında insülin duyarlılığında iyileşme dışında, diğer metabolik parametrelerde de değişiklik görmemiştir. CPAP basıncı evde titrasyon ile belirlenmiş olup optimal olmayabilir. Ortalama CPAP kullanımı 3,6 saat bulunmuştur. Her iki grupta da uygun basınçta CPAP basıncının uygulandığı dönemde CPAP kullanım süresi her iki grupta da gecede 4 saatin üzerinde bulunmuştur. Ancak hastaların sadece % 8'de CPAP kullanım süresi 6 saatin üzerindedir.

OUAS ile insülin direnci arasındaki ilişki, bazı çalışmalarda gösterilirken, bir kısmında gösterilememiştir. CPAP kullanım süresi ve CPAP uyumu çalışma sonuçlarını etkilemektedir. Çalışmamızda 3 aylık CPAP tedavisi ile HbA1c düzeyleri ve gündüz uykululuk halinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Tüm gruplarda CPAP tedavisi sonrasında HOMA indeksi ile hesaplanan insülin direnci, açlık kan glukozu ve lipid düzeylerinde iyileşme görülmekle birlikte anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Benzer şekilde VKİ, boyun, bel ve kalça çevresindeki azalma, anlamlılık göstermemiştir. Bu bulgular, CPAP tedavi süresinin kısa olması ile açıklanabilir. Uzun süreli takiplerde, bu parametrelerde anlamlı düzelme beklenebilir. OUAS'ın diyabet için risk faktörü olduğunun belirlenmesi için daha uzun süreli, CPAP uyumunun sağlandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:677-685.
- 2-Franklin KA., and Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015; 7:1311–1322.
- 3-Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 6:Obstructive sleep apnoea/hipopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004; 59:1089-1094.
- 4-Dart RA, Gregoire JR, Gutterman DD, Woolf SH. The-association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest* 2003; 123:244-260.
- 5-Lattimore JL, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:429-437.
- 6-Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55:736-740.
- 7-Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160:521-530.
- 8-Spiegel K, Leproult R, Lhermite Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5762-5771.
- 9-Liyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O' Doherty RM, ve ark. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:851-857.
- 10-Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG ve ark. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004; 71:252-259.

- 11-West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effects of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62:969-974.
- 12- Köktürk, O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46:187-201.
- 13-Richard, B.(2012). *Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 15:237-243.
- 14-Pack, AI. Obstructive sleep apnea. *Adv Intern Med* 1994; 39: 517-567.
- 15-Bariş YL, Artvinli M, Ozesmi M. Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airways obstruction in an obese patient. *Bull Physiopathol Respir* 1973; 9:630-635.
- 16-Lugaresi E, Coccogna G, Mantovani M, Brignani F. Effects of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration. *Rev Neurol* 1970; 123:267-268
- 17-Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of Obstructive sleep apnoea by continious pozitive airway pressure applied trough the nares. *Lancet* 1981; 18:862-865.
- 18- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.
- 19- Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N England J Med* 1993; 328:1230-1235.
- 20-Ardıç S, Fırat H, Demir AU, Uçar ZZ, İtil O, Karadeniz D ve ark. Prevalance and associated factors of sleep disordered breathing in the Turkish adult population. *Sleep and biological rhythms* 2013; 11:29-39.
- 21-Cozzi F, Pierro A. Glossopitosis apnea syndrome in infancy. *Pediatrics* 1985; 75:836-843.
- 22-Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Livanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol* 1987; 27:649-654.
- 23-Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ ve ark. Predictors of sleep- disordered breathing in community-dwelling adults: Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:893-900.

- 24-Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skadrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284:3015-3021.
- 25-Davies JR, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992; 47:101-105.
- 26-Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2002; 347:498-504.
- 27-Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC. ve ark. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010; 33:467-474.
- 28-Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1181-1185.
- 29-Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ. ve ark. for the Sleep Heart Health Study Research Group: Hormone replacement therapy and sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1186-1192.
- 30-Ancoli-Israel S, Klauber M, Stepnowksy C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1946-1949.
- 31-Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 153:186-192.
- 32- Ip M, Lam B, Laufer I, Tsang KW, Chung KF, Mok YW. ve ark. A community study of sleep disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119:62-69.
- 33- Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. ve ark. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000; 110:1689-1693.
- 34-Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107:1545-1551.
- 35- Köktürk O. Uyku apne sendromu, tanı yöntemleri. Toraks derneği 2, yıllık kongresi, Uyku apne sendromu kursu Antalya, 1998.
- 36- Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. ve ark. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154:2219-2224.

- 37-Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. Obstructive sleep apnoea: definitions epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995; 50:683-689
- 38-Issa FG, Sullivan CE. Alcohol snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg* 1982; 45:353-359.
- 39-Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. ve ark. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000; 16:909-913.
- 40- Köktürk, O. Obstruktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47:117-126.
- 41-Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, ve ark. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:429-434.
- 42-Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999; 109:1901-1907.
- 43- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3. ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- 44-Köktürk, O, Ulukavak ÇT. Obstruktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50.
- 45-Whyte KF, Gould GA, Airlie MA, Shapiro CM, Douglas NJ. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1988; 11: 463-8
- 46-Hudgel DW. Treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109: 1347-58.
- 47-Lorimier PH, Scholliers ML, Sanna A, Sergysels R. Traitement medical du syndrome d'apnees du sommeil. *Rev Mal Resp* 1990; 7: 467-74.
- 48-Özmen ÖA. Obstruktif uyku apne sendromunda tedavi: oral apereyler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 81-85.
- 49-Barthlen GM, Brown LK, Wiland MR, Sadeh JS, Patwari J, Zimmerman M. Comparison of three oral appliances for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2000; 1:299-305.
- 50-Woodson BT. Sleep Medicine and Surgery. In: James B. Snow P. Ashley Wackym, ed..Ballengers Otolaryngology, Head and Neck Surgery, centennial ed. Newyork: People's Medikal Publishing House. BC Decker Inc. 2009:983-996.

- 51-Gerek M, Karakoç Ö. Transpalatal İlerletme Faringoplastisi. İç: Cingi C. ed. Horlama ve Obstrüktif Uyku Apnesi. Deomed Medikal Yayıncılık. İstanbul 2010:283-290.
- 52-Holty J-EC, Guilleminault C. Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: A Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2010; 14:287-297.
- 53-Cingi A. Obstrüktif uyku apnesinde bariatrik cerrahi. iç: Cingi C, ed..Horlama ve Obstrüktif Uyku Apnesi. Deomed Medikal Yayıncılık. İstanbul 2010: 389-402.
- 54-Del GG, Limongelli P, Del GF, Motta G, Docimo L, Testa D. Sleeve gastrectomy improves obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): 5 year longitudinal study. *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 12:70-74.
- 55-Strohl K, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:555-558.
- 56-Kuna ST, Bedi DG, Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *A Rev Respir Dis* 1988; 138:969-975.
- 57-Freedman N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 2010; 31:187-201.
- 58-Kushida C, Littner M, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D. ve ark. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375-380.
- 59-Sullivan C, Issa F, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865.
- 60-Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, ve ark. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4:157-171.
- 61-Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N. Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:734-740.
- 62-Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, ve ark. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive

- sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2002; 25:143-147.
- 63-Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2002; 25:148-173.
- 64-Sanders MH, Montserrat JM, Farre R, Givelber RJ. Positive pressure therapy. A perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:161-172.
- 65-Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B. ve ark. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2008; 31:141-147.
- 66-Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006; 29:381-401.
- 67-Strollo PJ, Sanders MH, Atwood CW. Positive pressure therapy. *Clin Chest Med* 1998; 19:55-68.
- 68-Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F. ve ark. Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two center study. *Respir Med* 1998; 92:820-827.
- 69- 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* 1988; 92:208-15.
- 70-Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea *Chest* 2007; 132:1057-72.
- 71-Berry RB, Chediak A, Brown LK, Finder J, Gozal D, Iber C. ve ark. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *J Clin Sleep Med* 2010; 6:491-509.
- 72-Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care* 2010; 55:1216-28.
- 73-Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Soricther S, ve ark. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: a randomized crossover trial. *Chest* 2006; 130:815-21.

- 74-Randerath WJ. Therapeutic options for the treatment of Cheyne-Stokes respiration. *Swiss Med Wkly* 2009; 139:135-9.
- 75-Randerath WJ, Galetke W, Kenter M, Richter K, Schäfer T. Combined adaptive servo-ventilation and automatic positive airway pressure (anticyclic modulated ventilation) in co-existing obstructive and central sleep apnea syndrome and periodic breathing. *Sleep Med* 2009; 10:898-903.
- 76-Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servoventilation a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:614-9
- 77-Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- 78- Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
- 79-WHO Consultation Group. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part I; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation 1999:1-59.
- 80-The DECODE study group. Age- and sex-specific prevalences of Diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69.
- 81-American Diabetes Association (ADA) (2010). Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 33(Suppl. 1), S11–S61. doi:10.2337/dc09-1554
- 82-Friedman JM. The function of leptin: nutrition, weight and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60:1-14.
- 83- Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1594-1602.
- 84-Mc Convey MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:717-723.
- 85-Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Med* 1998; 3:575-579.

- 86-Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa : A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003; 35:337-342.
- 87-Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997; 7:1-8.
- 88-Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50:1511-1525.
- 89-Brabant G, Horn R, Mary M, Wuster U, Schnabel D, Heindenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43:438-442.
- 90-Öner C, Koçak-Avcı G, Tosunoğlu F. Postmenopozal kadınlarda obezite, insülin ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiler. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2001; 47:2.
- 91-Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The Biology of Leptin: A review. *J Anim Sci* 1998; 76:1405-1420.
- 92-Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji. In: Çevresel hastalıklar Çeviri: Prof.Dr.Çevikbaş U. 2000; 221-262.
- 93-Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389:374-377.
- 94-Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, ve ark. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4637-4641.
- 95-Aizama-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension independent of obesity. *J Clin Invest* 2000; 105:1243-1252.
- 96-Malik NM, Carter ND, Murray JF, Scaramuzzi RJ, Wilson CA, Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001; 142:5198-5202.
- 97-Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394:897-901.
- 98-Segal KR, Landt M, Klenin S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45:88-91.

- 99-Taylor SI. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity. *Science* 1996; 274:1151-1152.
- 100-Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway Q, Garvey WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82:1293-1300.
- 101-Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 136:167-178.
- 102-Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:851-857.
- 103-Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 50:567-575.
- 104-Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25:4-7.
- 105-Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50:404-410.
- 106-Zhan G, Serrano F, Fenik P, Hsu R, Kong L, Pratico D. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:921-929.
- 107-Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004; 126:313-323.
- 108-Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE, Brugniaux JV, Beaudin AE, Hartmann SE. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:1002-1009.
- 109-Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* 2009; 106:1538-1544.
- 110-Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, Craig S, Crosthwaite M, Stradiing JR. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. 2008; *Eur Respir J* 32:1488-1496.

- 111-Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997; 10:77-83.
- 112-Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354:1435-1439.
- 113-Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137:95-101.
- 114-Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:1044-1049.
- 115-Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Cross-Sectional Associations Between Measures of Sleep and Markers of Glucose Metabolism Among Subjects With and Without Diabetes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care* 2011; 34:1171-1176.
- 116-Barcelo A, Barbe F, de la PM, Martinez P, Soriano JB, Pierola J. ve ark. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008; 63:946-950.
- 117-Nena E, Steiropoulos P, Papanas N, Tsara V, Fiteli C, Froudarakis ME. ve ark. Sleepiness as a marker of glucose deregulation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16:181-186.
- 118-West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62:969-974.
- 119-Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007; 29:720-727.
- 120-Lam JC, Lam B, Yao TJ, Lai AY, Ooi CG, Tam S. ve ark. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 35:138-145.
- 121-Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007; 8:12-17.

- 122-Weinstock TG, Redline S, Rueschman M, Beigi FI, Aylor J, Mehra R ve ark. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep* 2012; 35:617-625
- 123-Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW. ve ark. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1192–1199.
- 124-Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, Yee BJ, Liu PY, Wong KK. ve ark. Effects of 8 weeks of CPAP on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 40:913-918.
- 125-Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. (2012). Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012; 67:1081-1089.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/ 8252
Konu:

İstanbul/...../.....

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

05 Nisan 2013

İLGİ: 27.02.2013 tarihli, 1468 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Derya KARADENİZ'in danışmanlığında Yüksek Lisans Öğr. Uzm. Dr.Vasviye İLBAY'ın yürütücülüğünde Dr.Gülçin BENBİR'in yardımcılığında "Obstrüktif Uyku Sendromu lipid, glikoz metabolizması ve diabet açısından risk faktörü müdür?" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 02 Nisan 2013 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Fonu (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir. Bilgilerinizi,durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Eki:
1 dosya

Prof.Dr.Fatih ALTINDAŞ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctetik@istanbul.edu.tr.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Vasfiye	Soyadı	İlbay
Doğ.Yeri	Söğüt	Doğ.Tar.	21.03.1977
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	25855339426
Email	Vasfiyekabeloglu@mynet.com	Tel	5057739855

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	2000
Lise	Bursa Kız Lisesi	1994

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):