



Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(2):207-214

doi: 10.26559/mersinsbd.1022167

Obstrüktif uyku apne sendromu tanılı hastalarımızda COVID-19 prevalansı ve hastalığın klinik seyri

 Sinem Berik Safçı¹,  Pelin Pınar Deniz²

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada polisomnografik olarak obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı konulan hastalarımızdan SARS-CoV-2' ye bağlı yeni koronovirüs hastalığı (COVID-19) geçirenlerin, demografik ve polisomnografik özelliklerini incelemeyi, uyku apne sendromunun COVID-19 için risk faktörü oluşturma durumunu değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** Çalışmada 2018-2019 yılları içinde polisomnografi ile OUAS tanısı konulan 287 hastanın, Tele-tıp yöntemi ile izinleri alınarak dosyalarına ulaşıldı. Bu hastaların demografik özellikleri, polisomnografik parametreleri, ek hastalık ve obezite varlığı, COVID-19 pozitif ise hastalık nedeni ile hastaneye yatış oranları istatistiksel olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Otuz iki (%11.1) hastanın COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif. COVID-19 geçiren OUAS hastalarının yaş ortalaması 50.4±10.9'dı. Olguların %78'i erkekti, %71.9'unun vücut kitle indeksi 30'un üzerindeydi. COVID-19 olan ve olmayan OUAS'lı hastalarda en sık görülen ek hastalık hipertansiyondu. COVID-19 geçiren 32 hastanın 18'inin ağır dereceli OUAS'ı vardı. Uykuda solunum parametreleri değerlendirildiğinde COVID-19 geçirenler ile geçirmeyenler arasında apne hipopne indeksi, oksijen desaturasyon indeksi, ortalama ve minimum oksijen saturasyonları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. COVID-19 geçiren beş olgu hospitalize edilmiş, bir olgunun yoğun bakım ihtiyacı olmuştu. **Sonuç:** OUAS'ın şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili olan majör komorbiditeler ile kuvvetli ilişkisi bulunmakla birlikte hastalığa eşlik eden hipoksi, uyku süresinin azalması ile immünite zayıflaması ve sitokin fırtınasına olan etkisi OUAS'ın bu komorbiditelerden bağımsız olarak da şiddetli COVID-19 için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, obstrüktif uyku apne sendromu, oksidatif stres, immünite

Yazının geliş tarihi: 23.11.2022

Yazının kabul tarihi: 02.02.2022

Sorumlu yazar: Sinem Berik Safçı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana/Türkiye. Tel: 0533 1701148, E-posta: sinemberik@hotmail.com

Prevalence of COVID -19 prevalence in obstructive sleep apnea syndrome and clinical prognosis of disease

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate the demographic and polysomnographic characteristics of our obstructive sleep apnea (OSA) patients who diagnosed by polysomnography and who had a novel coronavirus disease (COVID-19) due to SARS-CoV-2. In addition we also aimed to evaluate whether sleep apnea syndrome is a risk factor for COVID-19. **Method:** The medical records of 287 patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by polysomnography between the years 2018-2019 were accessed by obtaining their permissions by telemedicine method. Demographic characteristics, polysomnographic parameters, comorbid diseases, obesity states and hospitalization rates due to COVID-19 were statistically evaluated. **Results:** Thirty-two patient's (11.1%) COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) were positive. The mean age of OSAS patients with COVID-19 was 50.4 ± 10.9 , 78% were male, 71.9% had a body mass index above 30. The most common comorbidity in OSAS patients with and without COVID-19 was hypertension. Eighteen of thirty-two patients who had COVID-19 had severe OSAS. Polysomnographic parameters evaluation revealed that there was no statistically difference between apnea hypopnea index, oxygen desaturation index, mean and minimum oxygen saturations between two groups who had COVID-19 and had not. Five of our cases with COVID-19 were hospitalized and one patient needed intensive care unit. **Conclusion:** Although OSAS has a strong association with major comorbidities for severe COVID-19, its effects on hypoxia, decreased sleep time, impaired immunity and cytokine storm suggest OSAS as an independent risk factor.

Keywords: COVID-19, obstructive sleep apnea syndrome, oxidative stress, immunity

Giriş

Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılı sonunda ortaya çıkan ve sonrasında diğer ülkelere de hızla yayılan yeni bir coronavirusün sebep olduğu hastalık, 2020 yılının Şubat ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak isimlendirilmiş ve Mart ayında da DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.^{1,2} Dünya çapında SARS-CoV-2'ye bağlı pnömoni, özellikle komorbiditesi olanlar arasında önemli morbidite ve mortaliteye neden olmuş, Mayıs 2021 itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 163.3 milyon insan enfekte olmuş, 3.3 milyon insan hayatını kaybetmiştir.³

Şiddetli COVID-19 için risk faktörleri yaşlılık, erkek cinsiyet, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve yetersiz akciğer fonksiyonu olarak tanımlanmıştır.⁴ Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonları ve neticesinde oluşan hipoksemi ve açığa

çıkan oksidatif stres ile karakterize, sık görülen hastalıklardan biridir. Bazı ülkelerde OUAS' nin yaklaşık %50 prevalansla 1 milyar kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir.⁵ Kardiyovasküler komplikasyonlar veya hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite gibi komorbiditeler COVID-19 mortalitesi için risk faktörü olmakla birlikte OUAS'ta da yaygın olarak görülür.⁶ Yetersiz uyku ile geçen bir gecenin ardından sempatik sinir lifleri, adrenal bezler ile norepinefrin ve epinefrin salınımını sağlar. İki mediatör de lökosit adrenerjik reseptörleri ve nükleer faktör κB ile inflamasyon programını stimüle eder. Proinflamatuvar gen ekspresyonu ile interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) salınır. Uykusuzluk sürekli hale gelirse bu durum geri besleme ile uyku problemlerinin artmasına ve CtrA aktivasyonuna neden olur. CtrA aktivasyonu

ile proinflatuar gen ekspresyonu artarken antiviral gen ekspresyonu azalır.⁷ OUAS da tüm geceye yayılan sık uyku bölünmesi ve yetersiz uykunun ve aynı zamanda hipoksiye sekonder artan oksidatif stres ürünlerinin, COVID-19 riskinin artmasında katkısı olduğu düşünülmektedir.⁷ OUAS ve COVID-19 riski arasındaki ilişkiyi inceleyen daha önce yayınlanmış çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda bu literatür bilgileri ile birlikte kendi OUAS'lı olgularımızın demografik özellikleri, polisomnografi verileri, ek hastalıkları ve COVID-19 seyirlerini incelenmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı olgu serisi çalışması olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesinde Ekim 2018 - Ekim 2019 tarihleri arasında polisomnografi yapılan ve OUAS tanısı konulan 376 hastadan telefonla ulaşılabilen 287 hasta çalışmaya alındı. COVID-19 geçiren otuz iki hastanın tanısı solunum yolu materyalinden realtime reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (rRT-PZR) yöntemi ile SARS-CoV-2 tespit edilerek veya hastalığa spesifik tomografi bulguları ile konulmuştu. On sekiz yaş altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların demografik verileri hasta dosyalarından kaydedildi. Polisomnografik veriler için Grass comet-plus NATUS, system verison 4.5.3 23, cihazı kullanıldı. Polisomnografi kayıtları Amerika Uyku Tıbbı Akademisi tarafından 2018

yılında yayınlanan yeni skorlama kriterlerine göre skorlandı. Apne Hipopne İndeksi (AHI) >5-15/saat hafif, 15-30/saat orta, >30/saat ağır OUAS olarak sınıflandırıldı.⁸ Çalışmamız için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.03.2021 tarihinde 1326 kararı ile onay alındı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek ve frekans değerleri kullanıldı. Cinsiyet ve hastalık ağırlıklarının karşılaştırılmasında Fisher's exact test, uykuda solunum parametreleri karşılaştırılmasında Mann Whitney test kullanıldı. Analizler SPSS 22.0 programı ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya polisomnografi tetkiki ile OUAS tanısı almış 287 olgu alındı. Hastalarımızda COVID-19 prevalansı %11.1 olarak belirlendi. Hastaların Nisan 2020 - Mayıs 2021 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı geçirdiği öğrenildi, ikinci kez hastalığı geçiren olgu saptanmadı. Tüm hastaların 199'u erkek, 88'i kadın; COVID-19 geçiren hastaların 7'si kadın, 25'i erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması 50.4±11 iken COVID-19 geçiren olguların yaş ortalaması 50.4±10.9'du. Hastaların cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve OUAS ağırlıklarına bakıldığında COVID-19 olan grupla, olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik verilerin ve PSG bulgularının karşılaştırılması

Parametre	COVID+	COVID-	p değeri
Yaş	50.37(±10.9)	50.42(±11.2)	0.536
VKİ	32.71(±7.2)	32.69(±7)	0.932
Cinsiyet (erkek%/kadın%)	78.1/21.9	68.2/31.8	0.312/0.174
AHI	36.08(±21.5)	38.52(±27.4)	0.995
ODI	35.83(±22.6)	37.59(±27.9)	0.963
Ortalama O2(%)	90.84(±3.6)	89.29(±5.2)	0.612
Minumum O2(%)	79.59(±8.3)	77.21(±11.8)	0.601
Desaturasyon süre(dk)	40.53(±57)	61.05(±74)	0.348

VKİ: Vücut kitle indeksi; AHI: Apne-Hipopne indeksi; ODI: oksijen desaturasyon indeksi; SpO2: oxygen saturasyonu, Desaturasyon süre: <%90 altı geçirilen toplam saturasyon süresi

Ek hastalıklarına göre değerlendirildiğinde COVID-19 olan ve olmayan grupta en fazla görülen ek hastalık hipertansiyon iken (%34.4, %26.3), COVID-

19 geçiren grubun %37.5'inde ve COVID-19 geçirmeyen grubun %31'inde ek hastalık yoktu. Ek hastalıklar ile ilgili detaylı veri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. OUAS olan hastalardan COVID-19 geçiren ve geçirmeyenlerin ek hastalıklarına göre sınıflandırılması

Ek hastalık	COVID-19 (+) (n=32)	COVID-19 (-) (n=255)
Hipertansiyon (n,%)	11(%34.4)	67(%26.3)
Astım (n,%)	4(%12.5)	28(%11)
KAH (n,%)	3(%9.4)	10(3.9)
KOAH (n,%)	2(%6.3)	11(%4.3)
Diyabet (n,%)		12(%4.7)
Diğer(n,%)		48(%18.8)

KAH: Koroner arter hastalığı; KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Klinik sınıflamaya göre OUAS hastalarını değerlendirdiğimizde; 32 olgu hafif, 65 olgu orta, 151 olgu ağır dereceliydi ve 39 olgu REM veya supin bağımlıydı. COVID-19 geçirenlerden 5 olgu hafif, 9 olgu

orta, 18 olgu ağır dereceliydi. COVID-19 geçiren hastaların OUAS ağırlık durumlarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları ile eşlik eden komorbiditeler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. COVID-19 geçiren ağır OUAS ve hafif-orta OUAS gruplarının demografik ve komorbiditeler açısından karşılaştırılması

	Hafif-orta OUAS (n:14)	Ağır OUAS (n:18)
Yaş (mean, SD)	49.8 (±10.1)	50.7(±12.1)
Cinsiyet (N, e/k)	13/5	12/2
<i>Komorbiditeler</i>		
Hipertansiyon(n=11)	8(%44.4)	2 (%14.2)
Astım (n=4)	2(%11.1)	2 (%14.2)
KOAH (n=2)	1(%5.5)	1(%7.1)
KAH (n=3)	2(%11.1)	1(%7.1)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH: Koroner arter hastalığı

Uykuda solunum parametreleri incelendiğinde, AHİ, Oksijen desaturasyon indeksi (ODİ), ortalama oksijen saturasyonu (SaO₂) ve minimum SaO₂ değerlerinde COVID geçiren ve geçirmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). COVID geçiren grubun haftalık ortalama cihaz kullanım süresi 7.03±10.1 saat, geçirmeyenlerin ise 22.8±14.6 saat olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

vardı(p<0.01). Ağır dereceli OUAS grubunda COVID geçirenlerin cihaz kullanım süresi 12.01 saat, geçirmeyen grubun 24.3 saattir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.01). COVID-19 geçiren 31 hastadan 5 tanesi hospitalize edilmiş, 3 hastada solunum yetmezliği gelişmişti. Solunum yetmezliği gelişen hastalardan 1 tanesi yoğun bakımda izlenmiş ve entübe edilmiş, hiçbir vaka exitus olmamıştı. COVID-19 geçiren hastaların özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. COVID-19 geçiren OUAS hastalarının özellikleri (n=32)

Değişken	
Yaş (mean, SD)	50.4±10.9
Cinsiyet (erkek)(n, %)	25 (%78.1)
VKI (mean kg/m ² ,SD)	32.7±7.2
Hipertansiyon (n, %)	11 (%34.4)
Astım (n, %)	4 (%12.5)
KOAH (n, %)	2 (%6.3)
KAH (n, %)	3 (%9.4)
AHI (mean, SD)	36.1±21.5
ODI (mean, SD)	35.8±22.6
SpO ₂ mean (% mean, SD)	90.8±3.6
SpO ₂ min (% mean, SD)	79.6±8.3
Hospitalize edilen (n, %)	5 (%15.6)
Solunum yetmezliği (n, %)	3 (%9.4)
Yoğun bakım ihtiyacı (n, %)	1 (%3.12)

VKI: Vücut kitle indeksi; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KAH, koroner arter hastalığı; AHI, Apne-Hypopne indeksi; ODI, oksijen desaturasyon indeksi; SpO₂, oksijen saturasyonu

Tartışma

COVID-19 hastalığı nedeni ile Mayıs 2021 itibari ile Dünyada 163.3 milyon insan enfekte olmuş, 3.3 milyon insan ölmüştür.⁹ Ülkelere göre yaklaşık prevalans oranları; Türkiye %6.4, Peru %31 (22-50), Meksika %27 (17-41), Brezilya %22 (14-34), ABD %12 (7.2-20), Birleşik Krallık %11 (5.2-15), Fransa %8.2 (4.9-13), Kanada %4.2 (2.5-6.8), Almanya % 1.8 (1.2-3), Japonya %0.12 (0.074-0.26) olarak bildirilmiştir.^{10,11} Hastalarımızdaki oran Latin Amerika ülkelerinden düşük, Türkiye ve Avrupa ülkelerinden daha fazla saptandı.

OUAS genel popülasyonun %5-15'ini etkileyen ve yaşla en az 60-65 yaşa kadar doğrusal olarak artan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir.¹² OUAS, çeşitli genel popülasyon çalışmalarında erkeklerde kadınlara göre iki-üç kat daha yaygın görülmektedir.¹³ Bizim çalışmamızda da tüm OUAS'li hastalarda erkek sayısı kadınların iki katından fazla, COVID-19 geçirenlerde ise 3 katından fazla idi. Tüm OUAS olgularında ve COVID-19 geçirenlerde

ortalama yaş 50.4 bulunmuştu. OUAS'a benzer şekilde ileri yaşta ve erkeklerde COVID-19'un daha sık görüldüğü bilinmektedir.¹⁴ MERS-CoV ve SARS-CoV'da da erkeklerin kadınlardan daha fazla enfekte olduğu gözlenmiştir. Bu durum kadınların pek çok bakteri ve virüsten etkilenme olasılığının erkeklere göre daha düşük olduğunu, bunun da kısmen daha sağlam doğuştan gelen ve adapte olabilen immun yanıt ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.¹⁵ Yaşlı hastaların ise eşlik eden komorbiditeleri nedeni ile daha fazla etkilendiği düşünülmektedir.¹⁶

Asrın yaygın hastalığı obezite de bu iki grup hastalık için risk oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki olgular değerlendirildiğinde OUAS'lı hastaların COVID-19 geçirsin ya da geçirmesin VKİ ortalamaları 30'un üzerindeydi ve COVID-19 geçiren olguların % 71.9'u obezdi. Simonnet ve arkadaşları¹⁷ yoğun bakımda yatan 124 COVID-19 hastasında yaptığı çalışmada, VKİ arttıkça invaziv mekanik ventilasyon riskinin

arttığını; yaş, diyabet ve hipertansiyondan bağımsız olarak obezitenin ve erkek cinsiyetin hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Obezitenin end-ekspiratuar akciğer volümünü azaltarak ve ekshalasyon sonu pozitif plevral basınçlara katkıda bulunarak hipoksemiye neden olabileceği düşünülmektedir. Hem OUAS hem de obezite hipoventilasyon sendromu; COVID pnömonisinde meydana gelen hipoksemiye kötüleştirilebilir. Aynı zamanda OUAS ve obezitenin proinflamatuvar özellikleri olabileceği göz önüne alındığında, bu iki hastalığın da COVID pnömonisinde meydana gelebilecek sitokin fırtınasını kötüleştirilebileceği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile çoklu organ yetmezliğine neden olabileceği düşünülmektedir.^{12,18,19} Bununla birlikte tedavi edilmeyen OUAS' lı hastalarda kronik intermitan hipoksiye bağlı olarak artmış anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ekspresyonu ve renin anjiyotensin sisteminin düzensizliği gösterilmiş olup ACE 2'nin de, SARS-CoV-2'nin giriş reseptörü olduğu bilinmektedir.^{20,21}

Yang J ve arkadaşlarının¹⁴ 1.576 COVID-19 hastasını değerlendirdiği meta-analizde; en sık karşılaşılan komorbiditelerin hipertansiyon (%21.1) ve diyabet (%9.7) olduğu; bunları kardiyovasküler (%8.4) ve akciğer (%1.5) hastalıklarının izlediği belirtilmiştir. Bizim COVID-19 olan ve olmayan OUAS hastalarımızda en sık görülen komorbidite de hipertansiyondur. Komorbiditeler ile ilgili yapılan diğer bir çalışma da Cariou ve arkadaşlarının²² yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada tedavi edilen OUAS'ın COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan diyabetik hastalarda kötü sonuçlar açısından bir risk faktörü olduğu gözlemlenmiştir.

Strausz S ve arkadaşları²³ çalışmalarında COVID-19'a yakalanma riskinin, OUAS olan ve olmayan hastalar için aynı bulunmasına karşılık COVID-19 olan hastalar arasında OUAS'ın, hastaneye yatış için daha yüksek risk ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar OUAS'ı şiddetli COVID-19 için bağımsız bir risk faktörü olarak önermişlerdir.

Çalışmamızda COVID geçiren grubun haftalık ortalama pozitif havayolu basıncı (PAP) ile tedavi süresi COVID geçirmeyen gruba göre anlamlı derecede daha azdı. Bununla birlikte ağır OUAS grubuna bakıldığında da COVID geçirenlerin cihaz kullanım süresi kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Non-invaziv ventilatörler (NIV), COVID pandemisi sırasında sağlık çalışanlarını ve aile bireylerini etkileyebilecek yüksek riskli aerosol üreten prosedürler olarak sınıflandırılmıştır.²⁴ Ancak tedavi edilmeyen OUAS hastaları da akciğerlerin yetersiz havalanması ve buna bağlı olarak COVID-19'un klinik seyrini şiddetlendirebilecek hipoksemi riski altındadır. PAP tedavisinin COVID-19 komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olup olmayacağı bilinmemekle birlikte, hastanın kendi cihazının kullanımının, en azından hastalığın seyri sırasında, uyku apnesi ve COVID-19 ile ilişkili solunum güçlüğüne bir kısmının hafifletilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. PAP'ın evde kullanılmaması, yaşam kalitesini etkileyecek ve olası kardiyovasküler veya serebrovasküler olay riskinde artışa yol açabilir.²⁵

COVID-19 enfeksiyonu olan 9405 hastada yapılan başka bir çalışmada ise OUAS hastalarının benzer yaş popülasyonuna göre COVID-19 enfeksiyonu için yaklaşık 8 kat daha fazla riskli olduğu izlenmiştir. Yine bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar arasında OUAS, hastaneye yatış riskinin artması ve solunum yetmezliği gelişme riskinin yaklaşık iki katı olması ile ilişkilendirilmiştir.²⁶ Bizim çalışmamızda da COVID-19 geçiren 31 hastadan 5 tanesi hospitalize edilmiş, 3 hastada solunum yetmezliği gelişmiş ve 1 hastada yoğun bakım ihtiyacı olmuştur.

Sonuç

OUAS son çağda sıklığı giderek artan, obezite, ileri yaş, erkek cinsiyet, anatomik anormalliklerle birliktelik gösteren toplumun büyük bir bölümünü etkileyerek, mortalite ve morbidite nedenleri arasında gösterilen, tanı ve etkin tedavisine önem verilmesi gereken ciddi bir halk sağlığı

sorunudur. OUAS'ın şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili olan majör komorbiditeler ile kuvvetli ilişkisi bulunmakla birlikte hastalığa eşlik eden hipoksi ve sitokin fırtınasına olan etkisi OUAS'ın bu komorbiditelerden bağımsız olarak da şiddetli COVID-19 için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmamızda COVID-19 pozitif hasta sayımızın düşük olması, OUAS hastalarındaki ağırlık derecelerinin eşit dağılım göstermemesi, örneklem dağılımı açısından kısıtlılık oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Erişim: 10 Mayıs 2021. <https://covid19.who.int/>
4. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020;368:m1198. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1198
5. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698.
6. Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AF, Duarte C, Freitas GS. Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(2):145-150. doi:10.1055/s-0036-1579546
7. Irwin MR, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):129-155. doi:10.1038/npp.2016.148.
8. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications Version 2.5. USA, 2018.
9. Dünya Sağlık Örgütü Covid-19 Durum Raporları. Erişim Yeri: <https://covid19.who.int/>. Erişim Tarihi: 10 Mayıs 2021.
10. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Durum Raporları. Erişim Yeri: <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Erişim Tarihi: 10 Mayıs 2021.
11. Amerika Birleşik Devletleri Oregon Üniversitesi, Louca Laboratuvarı, Covid 19 Raporları. Erişim Yeri: loucalab.com/archive/COVID19prevalance. Erişim Tarihi: 10 Mayıs 2021.
12. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015. Published 2015 Jun 25. doi:10.1038/nrdp.2015.15.
13. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-

- based sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):722-726. doi:10.1164/ajrccm.149.3.8118642.
14. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
 15. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):308-321. doi:10.1007/s12016-017-8648-x.
 16. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741. doi:10.1111/all.14238.
 17. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation [published correction appears in *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Oct;28(10):1994]. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. doi:10.1002/oby.22831.
 18. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-266. doi:10.1056/NEJMra1514009.
 19. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(9):1645. doi:10.5664/jcsm.8538.
 20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
 21. Barceló A, Elorza MA, Barbé F, Santos C, Mayoralas LR, Agusti AG. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J.* 2001;17(4):728-732. doi:10.1183/09031936.01.17407280.
 22. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study [published correction appears in *Diabetologia*. 2020 Jul 2;]. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500-1515. doi:10.1007/s00125-020-05180-x.
 23. Strausz S, Kiiskinen T, Broberg M, et al. Sleep apnoea is a risk factor for severe COVID-19. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000845. doi:10.1136/bmjresp-2020-000845.
 24. Voulgaris A, Ferini-Strambi L, Steiropoulos P. Sleep medicine and COVID-19. Has a new era begun?. *Sleep Med.* 2020;73:170-176. doi:10.1016/j.sleep.2020.07.010.
 25. Thorpy M, Figuera-Losada M, Ahmed I, et al. Management of sleep apnea in New York City during the COVID-19 pandemic. *Sleep Med.* 2020;74:86-90. doi:10.1016/j.sleep.2020.07.013.
 26. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep Breath.* 2021;25(2):1155-1157. doi:10.1007/s11325-020-02203-0.