

## Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Progresyonuna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Ayçin YILDIZ\*, İbrahim BORA\*, Aylin BİCAN\*, Gökhan OCAKOĞLU\*\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) üzerine etkili olabilecek etyolojik ve/veya çeşitli komorbid durumların hafiften ağıra doğru giden klinik spektrum üzerindeki yerlerini araştırmaktır. Çalışmaya horlama, gündüz aşırı uyku hali ve yakınları tarafından bildirilen apne semptomlarından bir ya da daha fazlası ile başvuran ve bir gece uyku laboratuvarında yatırılarak tanısız polisomnografi (PSG) yapılan 172 olgu dâhil edildi. Apne hipopne indeksine (AHI) göre hastalar 4 gruba ayrıldı. Basit horlama hastaları kontrol grubu olarak kabul edildi. Hastalar AHI değerlerine göre basit horlama 50 (%29.1), hafif OUAS 38 (%22.1), orta OUAS 43 (%25) ve ağır OUAS 41 (%23.8) olarak gruplandırıldı. Erkek cinsiyet ve vücut kitle indeksi ağır şiddette OUAS grubunda, hipertansiyon ve hiperlipidemi orta şiddette OUAS grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla saptandı (P <0.05). OUAS şiddetinin ağırlaşmasına vücut kitle indeksi ve diyabetin sinir ve kaslar üzerinde yarattığı fonksiyon bozukluğunun daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Obstrüktif uyku apne sendromu. Apne hipopne indeksi. Vücut kitle indeksi. Diyabet.

### Evaluation of the Effecting Factors on the Progression of Obstructive Apnea Syndrome

### ABSTRACTS

The aim of the study is to investigate the impacts of various etiological factors and/or co-morbidities on increasing clinical severity profiles of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). 172 subjects who were admitted with daytime sleepiness and were informed to have at least one of the apnea symptoms and then were undergone to the diagnostic polysomnography procedure. Patients were divided into four subgroups based on their apnea-hypopnea indices. Simple snoring group was accepted as the control group for comparisons. Simple snoring and mild, moderate and severe OSAS were demonstrated in 50 (29.1%), 38 (22.1%), 43 (25%) and 41 (23.8%) of patients based on AHI values. For severe OSAS male sex and body mass index and for moderate OSAS hypertension and hyperlipidemia were statistically higher based on correlative evaluations (p<0.05). The deteriorating effects of BMI and diabetes on functions of nerves and muscles could be considered to be responsible of the increasing severity of OSAS.

**Key Words:** Obstructive sleep apnea. Apnea hypopnea index. Body mass index. Diabetes.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu dönemleri ve sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur<sup>1</sup>. Günümüzde OUAS'nun prevalansı erişkin popülasyonda; kadınlarda %2 ve erkeklerde %4 olarak bildirilmiştir. Ancak menopoz ile birlikte kadınlarda bu prevalans dramatik bir artış göstermektedir<sup>2</sup>.

Üst solunum yolunun genişliğini azaltan ve kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'a eğilimi ar-

tırmaktadır. OUAS için bilinen başlıca risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyeti, obezite, kısa ve kalın boyun yapısı, nazal obstrüksiyon gibi üst solunum yolu direncine neden olan spesifik anatomik lezyonlar, baş boyun pozisyonu, sigara, alkol ve sedatif ilaç kullanımıdır<sup>3</sup>. OUAS'u ise hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, inme, koroner arter hastalığı açısından bir risk faktörüdür.

OUAS'da mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere diğer sistemlere ait komplikasyonlardır<sup>4</sup>. Bu nedenle risk faktörlerinin hangisinin daha önemli olduğunu ve progresyona katkılarını belirlemek hastanın bireysel olarak risk analizini yapabilmek açısından değerli olacaktır. Bu çalışmada OUAS üzerine etkili olabilecek etyolojik ve/veya çeşitli komorbid durumların hafiften ağıra doğru giden OUAS spektrumundaki yerlerini araştırmak amaçlanmıştır.

Geliş Tarihi: 31.08.2010  
Kabul Tarihi: 13.12.2010

Dr. Ayçin YILDIZ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD Bursa  
Tel: 0532 634 31 99  
Email: aycinyildiz@gmail.com

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar ve Kontroller

Çalışmamıza Haziran 2006-Haziran 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Nöroloji ABD Uyku polikliniğine horlama, gündüz aşırı uyku hali ve yakınları tarafından bildirilen apne semptomlarından bir ya da daha fazlası ile başvuran ve bir gece uyku laboratuvarında yatırılarak tanısız polisomnografi (PSG) yapılan 172 olgu dâhil edildi. PSG çekimleri Gras telefactor (AS40 Amplifier system) marka cihaz ile yapıldı. Çekim sırasında elektroensefalografi (EEG), elektrookulografi (EOG), elektromyelografi (EMG), elektrokardiografi (EKG), airflow, karın – göğüs pletismografi, oksimetre, trakeal mikrofon, body position kaydedildi.

Olgular retrospektif olarak dosya tarama yöntemi ile değerlendirildi.

Hasta ve kontroller saatteki apne ve hipopne sayısına bağlı olarak apne hipopne indeksi (AHI) hesaplamaları temel alınarak tanımlandı.

Apne 10 saniyeden daha uzun süreli hava akımının tam kesilmesi, hipopne en az 10 saniye oronazal hava akımında %50'den daha fazla azalma ya da bazale göre oksijen saturasyonunda en az %4'lük azalma olarak tanımlandı<sup>5</sup>. Hastalar AHI'ne göre basit horlamalı hastalar (AHI < 5), hafif OUAS'lu hastalar (15 ≥ AHI ≥ 5), orta OUAS'lu hastalar (30 ≥ AHI > 15) ve ağır OUAS'lu hastalar (AHI > 30) olarak dört ayrı gruba ayrıldı. Basit horlamalı hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi.

Santral apne tanısı alan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

### Klinik değerlendirme

Tüm olgularda; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ) belirlendi. Olgular hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, stroke ve koroner arter hastalığı yönünden öykülerine, kullandıkları ilaçlara ve epikriz raporlarına dayanarak değerlendirildi.

### İstatistiksel yöntem

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 for Windows (Chicago, IL.) programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte verildi. Bu değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre OUAS grupları arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve grupların ikili karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde ile birlikte belirtilmiş olup OUAS grupları arası karşılaştırmalarında Pearson ki kare testi ve gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher'in kesin ki kare testleri kullanıldı. Çalışmada p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 172 hastanın 120'si (%69.8) erkek ve 52'si (%30.2) kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 49.9 ±14.6, VKİ ortalamaları 30.3±4.9 olarak tespit edildi. Sigara kullanan 60 (%34.9) hasta mevcuttu. Hastalar AHI değerlerine göre basit horlama 50 (%29.1), hafif OUAS 38 (%22.1), orta OUAS 43 (%25) ve ağır OUAS 41 (%23.8) olarak gruplandırıldı. Tablo I'de tüm hastaların AHI değerlerine göre yaş ortalamaları, cinsiyet ve sigara kullanımı görülmektedir. Basit horlama, hafif, orta ve ağır şiddette OUAS'lu gruplar arasında yaş ortalamalarına göre anlamlı farklılık bulunurken (p=0.019) sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.561). Ancak erkek cinsiyet ağır şiddette OUAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla idi (p=0.026). AHI değerlerine göre VKİ ortalamaları basit horlama 28.4 ±5.1, hafif şiddette OUAS 29.6±4.0 orta şiddette OUAS 30.4 ± 4.4 ve ağır şiddette OUAS 33.2 ± 4.9 olarak tespit edildi. Ağır şiddette OUAS grubunda VKİ diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p< 0.001).

Hipertansiyon ve hiperlipidemi orta şiddette OUAS grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0.001). Diyabet, koroner arter hastalığı ve inme açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Hastaların AHI gruplarına göre hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve inmeye göre dağılımı Tablo II'de görülmektedir.

**Tablo I-** Hastaların AHI değerlerinin yaş ortalamaları, cinsiyet ve sigara kullanımına göre dağılımları

OUAS GRUPLARI	Cinsiyet		Yaş	Sigara Kullanımı
	Kadın	Erkek		
Basit Horlama (Gr1) n=50	22 ( %44)	28 ( %56)	43.8 ± 13.5	21 ( %12.2)
Hafif şiddette OUAS (Gr2) n=38	11 ( %28.9)	27 ( %71.1)	52.5 ± 13.2	13 ( %7.6)
Orta şiddette OUAS (Gr3) n=43	13 ( %30.2)	30 ( %69.8)	53.3 ± 14.4	12 ( %7)
Ağır şiddette OUAS (Gr4) n=41	6 ( %14.6)	35 ( %85.4)	51.3 ± 15.7	14 ( %8.1)
p-değeri	<b>0.026</b>		<b>0.019</b>	0.561
Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar				
Cinsiyet	Gr1- Gr2 (p=0.013), Gr1-Gr3 (p=0.013), Gr1-Gr4 (p=0.007), Gr2-Gr3 (p=0.711), Gr2-Gr4 (p=0.949) Gr3-Gr4 (p=0.690)			
Yaş	Gr1- Gr2 (p=0.221), Gr1-Gr3 (p=0.249), Gr1-Gr3 (p=0.005), Gr2-Gr3 (p=0.906), Gr2-Gr4 (p=0.203) Gr3-Gr4 (p=0.148)			

OUAS; obstrüktif uyku apne sendromu, Gr; Grup

## Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

**Tablo II-** Hastaların AHI değerlerinin hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve stroke'a göre dağılımı.

OUAS GRUPLARI	Hipertansiyon	Diyabetes Mellitus	Hiperlipidemi	Koroner Arter Hastalığı	Stroke
Basit Horlama (Gr1) n=50	10 (%20)	9 (%18)	14 (%28)	5 (%10)	1 (%2)
Hafif şiddette OUAS (Gr2) n=38	16 (%42.1)	8 (%21.1)	15 (%39.5)	4 (%10.5)	3 (%7.9)
Orta şiddette OUAS (Gr3) n=43	35 (%81.4)	12 (%27.9)	28 (%65.1)	10 (%23.3)	2 (%4.7)
Ağır şiddette OUAS (Gr4) n=41	25 (%61)	15 (%36.6)	16 (%39)	10 (%24.4)	6(%14.6)
p-değeri	p<0.001	0.199	0.003	0.128	-
Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar					
Hipertansiyon	Gr1- Gr2 (p=0.04), Gr1-Gr3 (p<0.001), Gr1-Gr4 (p<0.001), Gr2-Gr3 (p<0.001), Gr2-Gr4 (p=0.146), Gr3-Gr4 (p=0.06)				
Hiperlipidemi	Gr1- Gr2 (p=0.365), Gr1-Gr3 (p<0.001), Gr1-G4 (p=0.374), Gr2-Gr3 (p=0.037), Gr2-Gr4 (p=0.849), Gr3-Gr4 (p=0.029)				
Stroke	Gr1- Gr2 (p=0.311), Gr1-Gr3 (0.594), Gr1-Gr4 (p=0.042), Gr2-Gr3 (p=0.661), Gr2-Gr4 (p=0.484), Gr3-Gr4 (p=0.151)				

OUAS; obstrüktif uyku apne sendromu, Gr; Grup

## Tartışma

Uyku apnesi sendromu için çeşitli risk faktörleri tarif edilmiştir. Üst solunum yolu genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'na eğilimi arttırmaktadır. Yaş, cinsiyet, obezite, boyun çevresi, üst solunum yolu direnci, sigara, alkol ve sedatif kullanımı ile eşlik eden bazı hastalıklar ileri sürülen başlıca risk faktörleridir<sup>6</sup>. Erkek cinsiyet ve obezite en belirgin risk faktörleridir. Erkeklerdeki androjenik yağ dağılımının merkezi niteliktedir. Merkezi obezite üst solunum yolu çevresinde ve abdominal bölgede yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığını ve solunum paternini etkileyerek, obstrüktif uyku apne sendromuna eğilimi arttırmaktadır<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda da, literatür verileri ile uyumlu olarak, ağır şiddette OUAS grubunda erkek cinsiyet ve artmış VKİ daha belirgin olarak izlendi.

OUAS'nun hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, başta diyabet olmak üzere çeşitli endokrinolojik hastalıklar ve inme ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır<sup>8</sup>. OUAS olan hastaların kardiyovasküler ve endokrinolojik hastalıklar açısından riskini artıran mekanizma apne ataklarına verilen direkt veya indirekt nörohümorale yanıtın kardiyovasküler ve endokrin sistem üzerindeki birikici etkisinden kaynaklandığı

düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar uyku apneli hastalarda kardiyovasküler ve endokrinolojik hastalıklarla bağlantılı olan C-Reaktif Protein, leptin, homosistein ve insulin rezistans sendromu gibi bazı durum ve belirteçlerin artış gösterdiğini tespit edilmiştir<sup>9</sup>.

Normal kişilerde sistemik kan basıncı uyku esnasında % 20-23 oranında azalmasına ve uyanma ile birlikte normal günlük seviyesine dönmesine rağmen, şiddetli horlaması ve OUAS olan hastalarda gün içerisinde ve uyku esnasında sistemik kan basıncında progresif artış olduğu saptanmıştır<sup>10</sup>. Bu duruma ek olarak yapılan çalışmalarda ilaca dirençli hipertansiyon tanısı olan hastaların %83'ünde OUAS'u saptanmıştır<sup>11</sup>. Geceleri olan hipoksi, arousallar ve OUAS 'na bağlı intratorasik basınçtaki değişiklikler, sempatik tonus artışı, baroreseptör fonksiyonlarındaki değişiklikler, renin-anjiyotensin ve vazoaaktif peptidlerdeki değişiklikler ve özellikle kilolu uyku apneli hastalarda görülen insülin rezistans sendromu ve hiperlipidemi hipertansiyon oluşumunu artırabilir<sup>12</sup>. Biz çalışmamızda hipertansiyon ve hiperlipideminin orta şiddetli OUAS'lu hastalarda VKİ'in ağır şiddette OUAS'u olan hastalarda daha fazla olduğunu gördük. Ağır şiddette OUAS grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi daha az olmasına rağmen AHI'nin daha yüksek olmasının nedeni artan diyabet sıklığına bağlanabilir. Burada mekanik basya neden olan VKİ'nin bu grup hastalarda daha yüksek olmasına ek olarak diyabetin çeşitli etkileri neden olabilir. Diyabete bağlı farinks gibi çizgili kaslarda sinir ve kasların uyarılabilirlik eşiğinin artması<sup>13</sup>, sinirlerin ileti hızlarının yavaşlaması<sup>14</sup>, hızlı kasılan kasların yavaş kasılan kaslara transforme olması<sup>15</sup> ve nöromuskuler iletide gecikmeye<sup>16</sup> neden olabilmektedir. Çizgili kaslarda diyabete bağlı gelişen bu yetersizlik hava akımında artan VKİ nin yaptığı dış basıncın mekanik olarak telafi edilmesinde zaafiyete neden olabileceği düşünülmektedir.

Orta şiddette OUAS grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi fazla saptandı ama VKİ düşüktü. Bu gelişmekte olan metabolik sendromun bileşenleri olabilir. Yukarıda diyabetin sinir ve kaslar üzerindeki etkileri bu hastaların patogeneziindeki temel mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Literatürde OUAS'nun metabolik sendromunun bir parçası olabileceği belirtilmektedir<sup>17</sup>. OUAS insülin rezistans arştı ile tip 2 Diyabet gelişimini kolaylaştırırken diyabette OUAS gelişimini kolaylaştırmaktadır. Yapılan çalışmalarda Diyabetik otonomik nöropatisi olan hastaların %26'sında OUAS saptanmıştır<sup>18</sup>.

Hastaların üst solunum yolunun durumuna ait klinik bulguların dikkate alınmaması çalışmamızın eksik tarafıdır.

Sonuç olarak; metabolik sendrom gelişimi sinir ve kaslar üzerinde yarattığı fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hafif ve orta şiddette OUAS gelişimine neden

olabilir. Buna ek olarak artan VKİ OUAS şiddetinin ağırlaşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bazı kardiyolojik, ve endokrinolojik hastalıkların OUAS'ndan kaynaklanabileceği ya da OUAS sebebi ile daha ciddi bir seyir izleyebileceği akılda tutulmalı ve bu hastalıklarla ilgilenen uzmanlar hasta değerlendirmesinde OUAS sendromunu da dikkate almalıdır. Prospektif planlanan çalışmalar ile bu ilişki daha doğru olarak ortaya çıkarılacaktır.

## Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual, Westchester, IL 2005.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5
3. Strauss RS, Browner WS. Risk for Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med* 2000;132:758-9
4. National commission on sleep disorders research: Wake up America: A national sleep alert. (Volume 1). Bethesda MD 1995.
5. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 895-8
6. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:193-201
7. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. *Obes Res* 1998;6:51-209.
8. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet*. 1984;1(8369):126-31. (Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291:2013-6.
9. Philips BG, Somers VK. Sleep disordered breathing and risk factors for cardiovascular disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(6):516-20.
10. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res*. 2009 Jun;32:428-32.
11. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271-7.
12. Sharabi Y, Dagan Y, Grossman E. Sleep apnea as a risk factor for hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:359-64.25.
13. Misawa S, Kuwabara S, Kanai K, Tamura N, Nakata M, Sawai S. Aldose reductase inhibition alters nodal Na<sup>+</sup> currents and nerve conduction in human diabetics. *Neurology*. 2006;66:1545-4
14. Feldman EL, Russel JW, Sullivan KA, Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999;12(5):553-63.
15. Larsson H, Daugaard JR, Kiens B, Richter EA, Ahren B. Muscle fiber characteristics in postmenopausal women with normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1999;22:1330-8.
16. Stalberg E. Macroelectromyography in reinnervation. *Muscle Nerve* 1982;5: 135-8.
17. Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouveleakis A, Skarlatos A, Konsta M, Vasdekis V, Maltezos E, Bouros D. Predictors of obstructive sleep apnea in males with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 May 6;6:281-6.
18. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Resp J* 1998; 11:14-19.