

Tıkayıcı uyku apne sendromlu hastaların sistemik hastalık birlikteliği açısından değerlendirilmesi

Evaluation of patients with obstructive sleep apnea syndrome in terms of systemic disease association

Buğra Subaşı¹, Saadet Sayan²

¹Sakarya Hendek Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Sakarya, Türkiye

²Sakarya Hendek Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) olan hastalarda sık izlenen sistemik hastalıklar araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Ocak 2017 - Ocak 2018 tarihleri arasında uyku laboratuvarında horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk hali gibi şikayetler nedeniyle polisomnografi (PSG) yapılmış ve TUAS tanısı konmuş toplam 142 hastanın (110 erkek, 32 kadın; ort. yaş: 49.2±10.5 yıl; dağılım 25-77 yıl) tıbbi dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların öyküleri, kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar tetkikleri incelendi.

Bulgular: Hastaların PSG sonuçlarına göre 22'sinde (%15.5) hafif TUAS, 25'inde (%17.6) orta TUAS ve 95'inde (%66.9) ağır TUAS tespit edildi. Hafif TUAS'lı hastaların dokuzunda (%40.9), orta TUAS'lı hastaların 18'inde (%72) ve ağır TUAS'lı hastaların 51'inde (%53.7) en az bir sistemik hastalık izlendi. Bu hastalarda en sık izlenen sistemik hastalıklar, %28.2'sinde hipertansiyon, %20.4'ünde diabetes mellitus ve %15.5'inde depresyon idi.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız, TUAS'ın yüksek komorbiditeye sahip, ciddi bir hastalık olduğunu ve bu hastaların multidisipliner olarak değerlendirilmelerinin uygun bir yaklaşım olacağını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Tıkayıcı uyku apne sendromu, polisomnografi, sistemik hastalık.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to investigate systemic diseases that are frequently seen in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Patients and Methods: Medical files of a total of 142 patients (110 males, 32 females; mean age: 49.2±10.5 years; range, 25 to 77 years) who had polysomnography (PSG) due to complaints such as snoring, witnessed apnea, and excessive daytime sleepiness and were diagnosed with OSAS at the sleep laboratory between January 2017 and January 2018 were retrospectively reviewed. Medical history of the patients, medications used, and laboratory tests were examined.

Results: According to the PSG results, mild OSAS was found in 22 (15.5%), moderate OSAS in 25 (17.6%), and severe OSAS in 95 (66.9%) patients. At least one systemic disease was observed in nine (40.9%) of patients with mild OSAS, 18 (72%) of patients with moderate OSAS, and 51 (53.7%) of patients with severe OSAS. The most frequent systemic diseases in these patients were hypertension in 28.2%, diabetes mellitus in 20.4%, and depression in 15.5%.

Conclusion: Our study results show that OSAS is a serious disease with high comorbidity, and it is an appropriate approach to evaluate these patients in a multidisciplinary manner.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, polysomnography, systemic disease.

Geliş tarihi: 11 Ekim 2020 Kabul tarihi: 21 Ocak 2021 Online yayın tarihi: March 02, 2021

İletişim adresi: Dr. Buğra Subaşı, KSBÜ, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, 43000 Kütahya, Türkiye.
e-posta: drbugrasubasi@hotmail.com

Atf:

Subaşı B, Sayan S. Tıkayıcı uyku apne sendromlu hastaların sistemik hastalık birlikteliği açısından değerlendirilmesi. KBB Uygulamaları 2021;9(1):26-30.

Tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) bir saatlik uyku sırasında beş ya da daha fazla apne veya hipopnenin; yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk hali, kognitif bozukluk gibi semptomlarla birlikte göstermesi veya semptom olmadan bir saatlik uykuda 15 ya da daha fazla tıkayıcı apne ve hiponelerin izlenmesi olarak tanımlanır.^[1] Orta yaş grubunda erkeklerde %4, kadınlarda %2 oranında izlenmekle birlikte ülkemizde prevalansının %0.9-1.9 oranında olduğu tahmin edilmektedir.^[2,3] Asfiksi ve tıkalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması, intraplevral basınç dalgalanmasına, intratorasik negatif basınç artışına ve sonuç olarak hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.^[4] Meydana gelen bu değişiklikler metabolik, solunum yolu ve kardiyovasküler hastalıklara, bilişsel işlevlerde, ruh halinde ve yaşam kalitesinde azalmaya, iş performansında düşmeye, gündüz aşırı uykululuğa, trafik kazalarına ve ani ölümlere neden olabilir.^[4-6] Bu çalışmada TUAS tanısı konulan hastalarda sistemik hastalık birlikteliğini araştırmak amaçlandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Sakarya Hendek Devlet Hastanesi Uyku Laboratuvarında Ocak 2017 ve Ocak 2018 tarihleri arasında horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk hali gibi şikayetler nedeniyle polisomnografi (PSG) yapılmış ve TUAS tanısı konmuş 142 hastanın (110 erkek, 32 kadın; ort. yaş: 49.2±10.5 yıl; dağılım, 25-77 yıl) dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların kardiyovasküler, solunumsal, endokrinolojik, psikolojik, nörolojik hastalıklarının not edildiği uyku kartları incelendi. Kan tahlilleri ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Tüm hastalara 64 kanal PSG sistemiyle (Neurosoft Neuron spectrum-5/Rusya) tüm gece PSG yapıldı. Polisomnografi; 6 kanal elektroensefalografi (EEG), 2 kanal elektrookülografi (EOG), 2 kanal tibiyalis anterior kas elektromiyografisi (EMG), 2 kanal submental kas EMG'si, 1 kanal horlama için mikrofon, 1 kanal termistör, 1 kanal nazal basınç ölçer, 1 kanal göğüs ve 1 kanal karın hareketleri için

indüktif pletismografi, 1 kanal pulse oksimetre parmak probu, 2 kanal elektrokardiyografi (EKG), 1 kanal vücut pozisyon sensörü ve eş zamanlı video kaydını içermekteydi. On sekiz yaş altı hastalar, basit horlaması olan hastalar ve uyku etkinliği düşük olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Uyku evreleri deneyimli uyku laboratuvarı hekimi tarafından manuel olarak skorlandı. Apne hipopne indeksi (AHİ) 5-15 olanlar hafif TUAS, AHİ 15-30 olanlar orta TUAS, AHİ >30 olanlar ağır TUAS olarak sınıflandırıldı. Tıkayıcı uyku apne sendromu ve sistemik hastalık birlikteliği araştırıldı. Çalışma Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2020/12-09, tarih: 24.07.2020). Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 versiyon (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisherin exact testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Polisomnografi sonuçlarına göre 142 hastanın 22'sinde (%15.5) hafif TUAS, 25'inde (%17.6) orta TUAS, 95'inde (%66.9) ağır TUAS tespit edildi. Tıkayıcı uyku apne sendromlu 142 hastanın 78'inde (%54.9) sistemik hastalık birlikteliği vardı. Hafif TUAS'lı hastaların dokuzunda (%40.9), orta TUAS'lı hastaların 18'inde (%72), ağır TUAS'lı hastaların 51'inde (%53.7) en az bir sistemik hastalık birlikteliği izlendi (Tablo 1).

Tüm hastaların 40'ında (%28.2) hipertansiyon (HT), 29'unda (%20.4) Diyabetes mellitus (DM), 22'sinde (%15.5) depresyon, dokuzunda (%6.3) panik atak, sekizinde (%5.6) aritmi, yedisinde (%4.9) astım, dördünde (%2.8) hipotiroidi, dördünde (%2.8) iskemik kalp hastalığı, dördünde anksiyete (%2.8), üçünde

	TUAS	Ek hastalık	TUAS + Ek hastalık
	Sayı	Sayı	Yüzde
Hafif TUAS	22	9	40.9
Orta TUAS	25	18	72
Ağır TUAS	95	51	53.7
Toplam	142	78	54.9

TUAS: Tıkayıcı uyku apne sendromu.

Tablo 2
TUAS şiddetine göre sistemik hastalık dağılımı

	Hafif TUAS		Orta TUAS		Ağır TUAS		TUAS + Ek hastalık	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Hipertansiyon	3	13.6	10	40	27	28.4	40	28.2
Diyabetes mellitus	-	-	6	24	23	24.2	29	20.4
KOAH	-	-	-	-	3	3.2	3	2.1
SVH	-	-	-	-	1	1.1	1	0.7
Astım	1	4.5	2	8	4	4.2	7	4.9
Depresyon	3	13.6	6	24	13	13.7	22	15.5
Panik atak	2	9.1	1	11.1	6	6.3	9	6.3
Hipotiroidi	1	4.5	2	8	1	1.1	4	2.8
Anksiyete	-	-	2	8	2	2.1	4	2.8
Aritmi	-	-	5	20	3	3.2	8	5.6
İskemik kalp hastalığı	-	-	3	12	1	1.1	4	2.8

TUAS: Tıkayıcı uyku apne sendromu; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; SVH: Serebro vasküler hastalık.

(%2.1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), birinde (%0.7) geçirilmiş serebrovasküler hastalık (SVH) saptandı (Tablo 2).

Tıkayıcı uyku apne sendromu şiddeti ile HT, KOAH, astım, depresyon, panik atak, hipotiroidi, SVH ve anksiyete arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Orta ve ağır TUAS'da DM varlığı hafif TUAS'a kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek izlendi ($p<0.05$). Orta ve ağır TUAS arasında DM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Orta TUAS'da aritmi varlığı hafif ve ağır TUAS'a kıyasla istatistiksel olarak yüksek izlendi ($p<0.05$). Ağır ve hafif TUAS'da aritmi varlığı açısından istatistiksel fark izlenmedi. Orta TUAS'da iskemik kalp hastalığı varlığı ağır TUAS'a kıyasla istatistiksel olarak yüksek izlendi ($p<0.05$). Hafif TUAS ve orta TUAS arasında iskemik kalp hastalığı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hafif TUAS ve ağır TUAS arasında iskemik kalp hastalığı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

TARTIŞMA

Tıkayıcı uyku apne sendromu sistemik HT, kardiyovasküler hastalıklar, inme ve anormal glikoz metabolizması dahil olmak üzere ciddi klinik rahatsızlıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^[6] Tıkayıcı uyku apne sendromunda kardiyovasküler morbidite insidansının genel nüfustan daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Tıkayıcı uyku apne sendromunda aralıklı hipoksi, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırır. Oksidan-antioksidan denge

bozulur ve oksidatif stres meydana gelir. Oluşan reaktif oksijen türleri endoteli yaralayarak aterosklerotik sekel oluşumunu başlatır ve çoğaltır. Enflamatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin salınımı artar. Endotel disfonksiyonunu destekleyen ve aterosklerozun altta yatan mekanizmalarının temel bir bileşenini oluşturan bu hücrel etkileşimler, aralıklı hipoksi ile çoğalabilir ve bu nedenle uyku apnesi hastalarında kardiyovasküler olayları artırabilir.^[7] Bayram ve ark.^[8] yaptıkları bir araştırmada 209 TUAS'lı hastanın 56'sında (%26.8) HT tespit etmişlerdir. Araştırmacılar TUAS'lı grupta TUAS olmayan gruba kıyasla daha fazla HT izlendiğini ve TUAS şiddeti arttıkça HT sıklığının da arttığını vurgulamışlardır. Lavie ve ark.^[9] uyku apnesi şüphesiyle 20-85 yaş arası 2677 erişkin hastaya PSG uygulamışlar ve hafif TUAS'lı hastalarda %36.5, orta TUAS'lı hastalarda %46 ve ağır TUAS'lı hastalarda %53.6 oranında HT olduğunu tespit etmişlerdir. Tıkayıcı uyku apne sendromunun ilgili tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak HT ile derinden ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda tüm hastaların 40'ında (%28.2) HT tespit edildi. Peker ve ark.^[10] yaptıkları çalışmada horlaması olan orta yaş grubu 308 hastanın yedi yıllık takiplerinde TUAS'lı hastalarda %16.2 oranında ve basit horlaması olanlarda %5.4 oranında koroner arter hastalığı meydana geldiğini tespit etmişler ve orta yaş grubu TUAS hastalarının etkin tedavi edilmemeleri durumunda koroner arter hastalığı gelişmesi açısından yüksek risk taşıdıklarını belirtmişlerdir. Tıkayıcı uyku apne sendromlu hastalarda iskemik kalp hastalığı riski genel nüfusa oranla 1.2 ile 6.9 oranında daha yüksektir.^[11] Tıkayıcı uyku apne sendromunda prematür

ventriküler atımdan yaşamı tehdit eden aritmilere kadar geniş yelpazede kalp iletim bozuklukları izlenmektedir.^[1] Guilleminault ve ark.^[12] yaptıkları araştırmada 400 TUAS hastasının %48'inde ventriküler taşikardi, sinüs arresti, ikinci derece atriyoventriküler blok gibi aritmiler tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda TUAS'lı hastalarda %5.6 oranında aritmi, %2.8 oranında iskemik kalp hastalığı saptandı.

Gün boyu sersemlik, apati, letarji, obezite, depresif ruh hali, horlama, halsizlik gibi şikayetler hem TUAS'da hem de hipotiroidide izlenebilmektedir.^[13] Hipotiroidi hem TUAS semptomlarını taklit edebilmekte hem de TUAS için bir risk faktörü oluşturmaktadır.^[14] Tıkayıcı uyku apne sendromu ve hipotiroidi birlikteliği %1.2-11 arasında bildirilmiştir.^[13,14] Literatürde hipotiroidisi olan TUAS'lı hastalara verilen hormon tedavisi ile AH'nin düştüğü gösterilmiştir.^[15] Tıkayıcı uyku apne sendromlu hastalarda Karakaş ve ark.^[13] %5.37 oranında, Doğan ve ark.^[14] %5.59 oranında hipotiroidi tespit etmişler ve TUAS'lı hastalarda hipotiroidiyi gözden kaçırmamak için TUAS şüphesi olan hastalarda hipotiroidi taraması yapılmasını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda %2.8 oranında hipotiroidi tespit edildi.

Tıkayıcı uyku apne sendromu diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak DM gelişme riskini artırmakta ve TUAS'ın şiddeti arttıkça DM gelişme riski de artmaktadır.^[16] Meslier ve ark.^[17] 494 TUAS'lı erkek hastaya ve sadece horlaması olan 101 erkek hastaya iki saatlik oral glikoz tolerans testi uygulamışlar ve TUAS'lılarda %30.1 oranında, horlaması olanlarda %13.9 oranında tip 2 DM tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda hafif TUAS'lılarda DM izlenmezken, orta TUAS'lılarda %24, ağır TUAS'lılarda %24.2 oranında DM tespit edildi. Orta ve ağır TUAS'da DM varlığı hafif TUAS'a kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek izlendi ($p < 0.05$).

Tıkayıcı uyku apne sendromu ve psikiyatrik hastalık ilişkisi incelendiğinde TUAS'da depresyon %7-63, anksiyete %11-70 oranında izlenmiştir.^[18] Sharafkhaneh ve ark.^[19] emekli askerler üzerinde yaptıkları geniş serili araştırmalarında TUAS'lı hastalarda %21.8 depresyon, %16.7 anksiyete, %11.9 posttravmatik stres bozukluğu, %5.1 psikoz, %3.3 bipolar bozukluk tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda psikiyatrik hastalıklar incelendiğinde TUAS'lı hastalarda %15.5 oranında depresyon, %6.3 oranında panik atak, %2.8 oranında anksiyete izlendi.

Tıkayıcı uyku apne sendromu inme için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, ateroskleroz ve TUAS serebrovasküler hastalık oluşumunda önemli rol oynar.^[1] Ayrıca TUAS beyin kan akımını bozabilir. Literatürde tıkayıcı apneler sırasında intrakraniyal basıncın arttığı^[20] ve %20'nin

üzerinde orta serebral arter kan akımının azaldığı gösterilmiştir.^[21] Bizim çalışmamızda SVH sadece bir ağır TUAS'lı hastada %0.7 oranında tespit edildi.

Tıkayıcı uyku apne sendromu ve KOAH'ın birlikte izlenmesine overlap sendromu denmektedir.^[22] Tıkayıcı uyku apne sendromlu hastalarda Rizzi ve ark.^[23] %19.5, Köktürk ve ark.^[24] ise %6.1 oranında overlap sendromu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda TUAS'lı hastalarda %2.1 oranında KOAH izlendi. Gruplar arasında istatistiksel fark izlenirse de KOAH'lı hastaların tamamının ağır TUAS'lı olduğu tespit edildi.

Astımda izlenen havayolu mukoza enflamasyonu üst havayolunda daralmaya neden olarak TUAS gelişmesi için ortam sağlar.^[25] Salles ve ark.^[26] TUAS'ın astımlı hastalarda sık izlendiğini ve astım şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Pinto ve ark.^[27] TUAS'lı hastalarda %4 oranında astım bulmuşlardır ve astımlı hastaların tamamının ağır TUAS'lı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda astım %4.9 oranında izlendi.

Yılmaz ve Çiledağ^[28] ülkemizde yaptıkları çalışmada 304 TUAS'lı hastanın 124'ünde (%40.7) ikinci bir kronik hastalık birlikteliğinin olduğunu göstermişlerdir. En sık izlenen ek hastalıkların sırasıyla %24.1 oranında HT, %21.7 oranında KOAH, %13.7 oranında kronik kalp hastalıkları, %11.2 oranında DM olduğunu tespit etmişlerdir. Karakoç ve ark.^[29] yaptıkları çalışmada basit horlaması olan hastaların %33.8'inde, hafif TUAS'ı olan hastaların %34.8'inde, orta TUAS'ı olan hastaların %42.5'inde, ağır TUAS'ı olan hastaların %56'sında devamlı ilaç kullanmalarını gerektiren bir veya birden fazla ek hastalık olduğunu tespit etmişlerdir. Yine ülkemizde yapılan 90 TUAS hastasının incelendiği bir başka çalışmada %36.6 oranında ek hastalık birlikteliği bulunmuştur.^[30] Hastaların %18.6'sında HT, %32.4'ünde koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği ve hiperlipidemi, %14.7'sinde DM, %10'unda gastroözefageal reflü, %6.2'sinde astım, %5'inde interstisyel akciğer hastalığı, %4.6'sında depresyon, %3.1'inde KOAH, %3.1'inde hipotiroidi, %3.1'inde karaciğer yetmezliği olduğunu tespit etmişlerdir.^[30] Bizim çalışmamızda 142 TUAS'lı hastanın 78'inde (%54.9) en az bir sistemik hastalık birlikteliği vardı. En sık izlenen ek hastalıklar sırasıyla %28.2 oranında HT, %20.4 oranında DM, %15.5 oranında depresyon idi.

Tıkayıcı uyku apne sendromu toplumda sık görülen ve ciddi komorbiditeye neden olabilen önemli bir rahatsızlıktır. Tıkayıcı uyku apne sendromlu hastalarda bir veya birden fazla sistemik hastalık görülebilmektedir. Bu sistemik hastalıklar TUAS'a bağlı oluşabilir veya TUAS sistemik hastalıkların şiddetinin artmasına neden olabilir. Sistemik hastalığı olan kişilerin ilgili klinikte

TUAS yönünden sorgulanmasının yanı sıra TUAS hastalarının da kulak burun boğaz, dahiliye, endokrin, nöroloji, psikiyatri, kardiyoloji hekimleri tarafından multidisipliner olarak değerlendirilmeleri toplumda sık görülen bu hastalıkların erken tanı ve tedavisinde önemli rol oynayacaktır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med* 2012 ;23:586-93.
- 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.
- Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997;45:7-11.
- Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:273-89.
- Chan AS, Phillips CL, Cistulli PA. Obstructive sleep apnoea--an update. *Intern Med J* 2010;40:102-6.
- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43.
- Lavie L. From oxidative stress to cardiovascular risk in obstructive sleep apnoea. *Somnologie* 2006;10:113-9.
- Bayram NA, Ciftçi B, Güven SF, Bayram H, Diker E. Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:378-82.
- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
- Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596-602.
- Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744-9.
- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
- Karakaş MS, Altekin RE, Baktır AO, Er A, Özbek SC, Yanıkoğlu A ve ark. Obstrüktif uyku sendromu olan hastalarda hipotiroidi taraması yapılmalı mı? İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011;18:228-31.
- Doğan D, Öcal N. Obstrüktif Uyku Apne Ön Tanısında Tiroid Fonksiyon Testlerinin Önemi ve Gerekliliği. *Konuralp Tıp Dergisi* 2019;11:36-40.
- Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29:1031-5.
- Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009;122:1122-7.
- Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-60.
- Saunamäki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007;116:277-88.
- Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 2005;28:1405-11.
- Jennum P, Børgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989;95:279-83.
- Loepky JA, Voyles WF, Eldridge MW, Sikes CW. Sleep apnea and autonomic cerebrovascular dysfunction. *Sleep* 1987;10:25-34.
- Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6:651-61.
- Rizzi M, Palma P, Andreoli A, Greco M, Bamberga M, Antivalle M, et al. Prevalence and clinical feature of the "overlap syndrome", obstructive sleep apnea (OSA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in OSA population. *Sleep Breath* 1997;2:68-72.
- Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Fırat H, Çetin N. 'Overlap Sendromu' kronik obstrüktif akciğer hastalarında obstrüktif sleep apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks* 1996;44:187-92.
- Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: associations and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2014;18:165-71.
- Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A, Cruz AA. Obstructive sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol* 2013;39:604-12.
- Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AF, Duarte C, Freitas GS. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: A retrospective study. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2016;20:145-50.
- Yılmaz A, Çiledağ A. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olgularımızda Sistemik Hastalık Birlikteliği. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2015;3:65-8.
- Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M, Birkent H. Obstrüktif uyku apnesi ve kronik hastalıklar. *KBB-Forum* 2008;7:15-20.
- Mutlu P, Mirici NH. Systemic comorbidities in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Vigilance* 2018;2:135-40.