

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

*Prof.Dr. Talantbek Batyraliev, **Dr.Özgül Avşar, ***Prof.Dr. Erhan Ekinci

*Sani Konukoğlu Hastanesi, Ali Fuat Cebesoy Bulvarı Gaziantep, **İbn-i Sina Hastanesi, Musa Şahin Bulvarı Osmaniye, ***Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şehitkamil/Gaziantep

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), sık görülen bir sağlık sorunudur. Yapılan çalışmalarda, tanım olarak apne-hipopne indeksi (AHİ) > 5 alındığında OUAS prevalansı erkeklerde % 24, kadınlarda % 9 olarak bildirilmiştir. Laboratuarda uyku-solunum çalışması ile OUAS tanı oranı 30-60 yaş arası erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 bulunmuştur. Erişkinlerde, astım ve diyabetes mellitustan daha sık görülen bir hastalık olduğu bildirilmiştir. Uyku apnesinin Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 38.000 kardiyovasküler nedeni ölüm ve 42 milyon dolarlık hastaneye yatış maliyetinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. AHİ > 20/saat olan OUAS' lu hastaların apne indeksi < 20/saat olanlara göre vasküler olaylarla ilişkili olarak yüksek mortalite ve morbidite oranıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Hipertansiyon, kardiyak aritmi, miyokard enfarktüsü, pulmoner hipertansiyon, inme gibi kardiyovasküler komplikasyonların OUAS' lu hastalarda arttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Birçok epidemiyolojik çalışmada)

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları ve genellikle kan oksijen satürasyonunda azalma ve uyanma dönemleri ile karakterize bir sendromdur. OUAS 30-60 yaş arası erkeklerde %4, kadınlarda %2 sıklığındadır^{1,2}. Diyabetes mellitus ve astımlı hastalarda sık görüldüğü bildirilmiştir³⁻⁵. Hipertansiyon, kardiyak aritmi, miyokard infarktüsü, pulmoner hipertansiyon, inme gibi kardiyovasküler komplikasyonların OUAS'lu hastalarda arttığı saptanmıştır⁶⁻¹⁰. Birçok epidemiyolojik çalışmada yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol

yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol ve sigara gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltildiğinde uyku-solunum bozuklukları ile özellikle hipertansiyon arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir.

Kalp yetersizliği, bütün kalp hastalıklarının ortak sonucudur. Kalp yetersizliği vakaları, sistolik ve diyastolik disfonksiyon nedeniyle oluşmaktadır. Sistolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi %18,9 iken diyastolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi %8,7'dir. OUAS olan hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, bu durumun erken tanımlanması hastalığın progresyonunun belirlenmesi ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, Kalp yetmezliği, Hipertansiyon

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 170-180)

ve sigara gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltildiğinde uyku-solunum bozuklukları ile özellikle hipertansiyon arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir¹¹⁻¹⁵. Sistolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi %18,9 iken diyastolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi %8,7'dir^{16,17}.

Uykuda kısa süreli solunum durması veya solunum azalması tek başına hastalık tanısı için yeterli değildir. OUAS tanısı, AHİ'nin 5 veya üstünde olması ile gündüz uykulu olma veya aşağıda sıralanan yakınmalardan en az ikisinin olması varlığında konur¹⁸.

1. Uyku sırasında boğulur gibi olma, 2. Uykudan sık uyanma, 3. Dinlendirici olmayan uyku, gündüz yorgunluk ve konsantrasyon güçsüzlüğü gibi bilişsel bozukluk.

Apne ve hipopne en az 10 saniye süresince sırasıyla solunum durması ve azalması olarak tanımlanmıştır. Hastalık tanısı için seçilen eşik AHİ değeri

Yazışma adresi: Dr. Özgül AVŞAR
İbni Sina Hastanesi
Musa Şahin Bulvarı
OSMANIYE
Tel: +90 328 813 50 10
e-mail: drozguravsar@yahoo.com

olan "5", epidemiyolojik araştırmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. İzlem araştırmalarında, AHI'si 5 ve üstünde olan hastalarda gündüz uykululuk, hipertansiyon ve motorlu araç kaza riskinde artış gösterdiği görülmüřtür¹⁹. Hastalık derecesi sınıflandırılırken AHI'inden yararlanır. Hastalık derecesini belirlemede kabul edilen AHI düzeyleri hafif düzey için 5-14, orta düzey için 15-30, ağır düzey için ise > 30 şeklindedir¹⁸.

Uyku, elektrofizyolojik olarak hızlı göz hareketlerinin olduğu 'rapid eye movement' (REM) dönemi ile hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) dönemi olarak incelenmektedir. NREM uyku ise dört evre içinde incelenir. Evre 1 ve 2 hafif uyku, evre 3 ve 4 ise derin uykudur. REM dönemi beyin elektrik dalgalarının uyanıklıktakini andıran şekilde düzensiz olduğu (paradoksal uyku), rüya görülen dönemdir. REM döneminde solunum düzensizleşmekte, iskelet kaslarında hipotoni gelişmekte ve solunum diyaframa bağımlı hale gelmekte, solunum merkezinin kandaki karbondioksitle olan duyarlılığı azalmaktadır²⁰.

PATOFİZYOLOJİ

Obstrüktif uyku apne sendromu, üst havayolunda tekrarlayan tıkanma ile karakterizedir. Uykuda üst havayolunda gelişen tıkanıklıkların hipoksemi, hiperkapni, otonomik sinir sisteminde değişiklikler ve uykuda bölünmeye yol açması OUAS fizyopatolojisinde belirleyicidir. Obstrüktif uyku apnede üst havayolu kollapsı en sık anatomik faktörlerin, nefes alma sırasında hava yolunun kollapsa yatkınlığı ile nöromusküler kompensasyonun, hava yolu açıklığını sürdürmedeki yetersizliğinin kombinasyonu sonucunda gelişmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromunun fizyopatolojisinde, temel etkenin anatomik olarak küçük ve kapanmaya uygun farinks olduğu düşünölmektedir. Farinksin insanlarda yerine getirdiği birçok fonksiyon arasında çiğneme, solunum ve konuşma sayılabilir. Farinks kemik çatıdan yoksun bir tüp gibi düşünölebilir ve açıklığı kapanma yönündeki kuvvetler (negatif intraluminal basınç ve dışarıdan bası yapan yağ dokusu gibi) ile dilatör kaslar arasındaki denge ile belirlenir. İnsanda farinks açıklığının sağlanması büyük oranda üst havayolunu dilate eden kasların etkinliğine bağılıdır. Solunumun kontrolü, beyin sapındaki santral solunum paterni ayarlama merkezinde yapılır. Bu merkez, pH'yı, karbondioksit basıncı ve oksijen basıncı düzeylerini algılayan kemoreseptörlerden gelen eksitator uyarılar sonucu hareket eder. Uyanıklık sırasında nöromusküler kompensasyon mekanizması farinks dilate edici kasların etkinliğini arttırarak farinks açıklığının korunmasını sağlar. Uykuya geçişle bu koruyucu mekanizma kay-

bolur, farinkste kapanma oluşur. Gelişen hipoksemi ve hiperkapni solunumu uyarır, solunum çabasında artışla uyanma ve solunumda düzelme meydana gelir. Hasta uykuya daldıktan sonra döngü devam eder. Sık uyku bölünmesi ve tekrarlayan hipoksemi ve hiperkapni sonuçları hastalık tablosunu oluşturur²¹.

Uyku, somatik ve otonom sinir sistemini etkileyerek; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, renal, seksüel ve termoregülasyon sistemlerinin fonksiyonlarında fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır²².

Uyku sırasında, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerindeki değişiklikler, otonom sinir sisteminde sempatik-parasempatik dengelerin değişmesine bağılıdır. Uykuda parasempatik aktivasyon artışı ile kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi ve periferik damar direnci, NREM ve REM fazlarında azalmaktadır²³. Ancak REM fazında aralıklarla oluşan, vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlar nedeniyle kalp hızı ve kan basıncı değişkenlik gösterir. Derin uyku olarak adlandırılan NREM evre 3 ve 4'de kan basıncı % 10-15, kalp hızı ise % 5-10 oranında düşer. REM döneminde ise NREM dönemine kıyasla kan basıncı % 5 oranında daha yüksek olmasına rağmen genellikle uyanıklık dönemindeki kan basıncından düşüktür. REM döneminde, sempatik aktivasyon ve hemodinamikteki tüm bu değişiklikler ve trombosit agregasyonunda artma nedeniyle, miyokard enfarktüsü, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler sıklıkla uykunun REM fazında görölmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda oluşan apnenin kardiyovasküler sistem üzerinde akut kompleks hemodinamik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir²²⁻²⁶. Bu etki 3 fazda incelenmektedir. Faz I'de normal oksijen düzeyi veya hafif hipoksi olup kan basıncı ve kalp hızı düşer. Faz II apnenin geç dönemidir. Burada hipoksi belirginleşir, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları artar, kardiyak debi ise azalır. Faz III'de apne sonlanır. Bu fazda "arousal" (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş) gelişimi ile solunum tekrar başlar, oksijen satürasyonu yükselir, kalp hızı ve kan basıncı ise en yüksek seviyesine ulaşır. Apne REM uykusu sırasında ortaya çıkarsa bu değişiklikler daha da belirginleşir²⁶⁻²⁸.

Apneye bağılı oluşan negatif intratorasik basınç, transmiyokardiyal gradient oluşturur. Buda LV ard-yükü arttırır. Ayrıca, negatif intratorasik basınç venöz dönüş artışına, interventrikülerseptumun sola deviyeye olmasına, LV kompliyansında azalmaya ve LV diyastol sonu hacimde azalmaya neden olur²⁹. Artmış ard-yük ve azalmış LV diyastol sonu hacim kardiyak atım

hacminde azalmayla sonuçlanır³⁰⁻³². Spontan solunumdaki deney hayvanlarında yaratılan dönemsel uyku apnesinde, ortalama pulmoner ve sistemik arter basınçlarında, apne dönemlerinde, diğer dönemlere kıyasla artış görülmüştür. Ayrıca, kardiyak debi, apne sırasında, kalp hızındaki düşmenin bir sonucu olarak azalmış, atım hacmi korunmuştur. "Arousal" ve solunumun tekrar sağlanması ile kalp hızı ve kardiyak debide ani bir artış saptanmıştır³³. Hipoksi, kan basıncını birçok mekanizma nedeniyle etkilemektedir³⁴. Akut hipoksemi refleks vazokonstriksiyona yol açar, kalp atım hızı artar ve otonom sinir sistemi aktivitesi artar³⁵. Apnenin sonlanmasındaki kan basıncı yükselmesi, apne sırasında yaşanan hipoksinin derinliği ile ilişkilidir. Sağlıklı gönüllüler, akut hipoksi ile karşılaştırıldıklarında, noradrenalinin hem salınımı, hem de yıkılması hızlanmaktadır. Periferik sempatik aktiviteyi yansıtan kas sempatik sinir sistemi trafiği, obstrüktif apnenin erken evrelerinde inhibe edilmekte, ikinci dönemde progresif olarak artmakta ve son dönemde güçlü bir şekilde durmaktadır³⁶. Sempatik sinir trafiğindeki bu değişim; direkt olarak vasküler direnç ile ilişkilidir ve bu nedenle, obstrüktif apnelerin ikinci dönemindeki kan basıncı yükselmeleri üzerine etkili olabilir³⁴. Sağlıklı kişilerde akut hipoksiye yanıt olarak; apne ve hipoksiye karşı sempatik sistem trafiğinde 12 kat artmış bir cevap vardır³⁷. Ek olarak hiperkapni de sempatik sistem stimülasyonuna katkıda bulunur. Obstrüktif apnenin son döneminde yaşanan "arousal", sempatik sistem aktivitesini artırarak total periferik direnci daha da artırır³⁶.

Normal uykudan uyanmada da apne ile indüklenmiş "arousal" da olduğu gibi kan basıncı yükselir. NREM ve REM uyku fazları da kan basıncı değişikliklerini ve obstrüktif apnelere hemodinamik yanıtı etkilemektedir³⁸. REM uykusunda NREM uykusuyla kıyaslandığında daha yüksek bir bazal kan basıncı değeri ve obstrüktif apnelere yanıt olarak oluşan daha ciddi bir hemodinamik cevap görülür. Bu da REM uykusu sırasındaki daha yüksek sempatik sinir sistemi aktivitesiyle açıklanır³⁴.

Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine kısa ve uzun dönem etkilerini açıklamak üzere bir dizi nörohumoral değişiklik tarif edilmiştir. Apne ilişkili kan basıncı yükselmelerinin ana nedeni olan sempatik sistem aktivitesi, bu olgularda sadece uyku sırasında değil, uyanıklılık sırasında da artar³⁹.

Apneler sırasında atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar⁴⁰. Bu artışın; venöz dönüşü artıran toraks içi basınç dalgalanmaları (geçici merkezi hipervolemi), apnelerin oluşturduğu hipoksi ve buna

bağlı pulmoner vazokonstriksiyon, RV içi basınç artışı ve sağ atriyum (RA) gerilmesi ile ANP salınımının uyarılması gibi birçok açıklaması olabilir⁴¹. Apneler sırasındaki diüzezi bu ANP yükselmeleri açıklayabilir. OUAS patofizyolojisini ilgilendiren diğer kardiyovasküler modülatörler de eikosanoidler ve endotelindir⁴². Endotelin-1 (ET-1)' in OUAS vakalarında, normal kişilere göre 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁴³. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom sıklığı arttığı gösterilmiştir⁴⁴. Baroreseptör fonksiyonu, apneler sırasında oluşan aralıklı kan basıncı yükselmelerinden etkilenebilir. Baroreseptörlerin sürekli uyarılması, teorik olarak, sempatik akım ve noradrenalin salınımındaki artışı ve bu da arteryel basınçtaki yükselmeyi açıklayabilir⁴⁵.

KLİNİK BULGULAR

Horlama, uyku apne sendromunun en sık görülen bulgusudur. Horlama şikayeti bulunanların % 35' inde uyku apne sendromu vardır⁴⁶. Horlama her iki cinstede görülmekte ancak erkeklerde daha sık oranda izlenmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, orta yaşlı erkeklerin % 9-24' ünün, orta yaşlı kadınların ise % 4-14' ünün horladığını göstermektedir⁴⁷. Uyku apne sendromu, süt çocuklarında da görülmekte olup, ani çocuk ölümü sendromuna yol açabilmektedir⁴⁸. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalar, uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle bunlara tanık olarak hekime başvurmasını sağlayan genellikle eşleri veya yakınlarıdır. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren de 2 dakikaya kadar uzayabilir. Apnenin, hasta veya hasta yakını tarafından tarif edilmesi OUAS' u düşündüren en önemli veridir⁴⁸. Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler^{48,49}. Bir çalışmada gündüz aşırı uyku hali olan hastalar arasında OUAS prevalansı erkeklerde % 84, kadınlarda % 60 bulunmuştur. Bu çalışma OUAS' lular da gündüz uyku halinin sık görülen, ancak spesifik olmayan bir semptom olduğunu göstermektedir⁴⁹. Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem Epworth uykululuk skalasıdır. Subjektif bir testtir. OUAS' un major semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku halini objektif olarak ortaya koyan test " Multipl Sleep Latency Test (MSLT) "dir. Bu test ile uykuya dalmak için geçen süre ölçülür. Normal insanlarda bu süre 10-15 dakika iken obstrüktif uyku apneli olgularda bu süre 1-2 dakikadır.

Sabah baş ağrıları, unutkanlık, hafıza kusurları, dikkat azlığı ve konsantrasyon bozukluğu gibi nöropsikolojik bozukluklar genellikle hastanın

önemsemediği belirtilerdir. Uyku fragmantasyonuna bağlı olarak uykunun kalitatif ve kantitatif olarak bozulması, anksiyete, sinirlilik ve hatta depresyon gibi bozukluklara yol açabilir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, libido azalması gibi cinsel problemler sıktır. Bir çalışmada libido azalması ve impotans görülme sıklığı % 28 olarak saptanmıştır⁴⁹.

RISK FAKTÖRLERİ

Obstrüktif uyku apne sendromu için bilinen başlıca risk faktörleri obezite, geniş boyun çevresi, kraniyofasiyal anomaliler, hipotiroidizm ve akromegalidir. Bu etkenler üst havayolu açıklığını farinks çevresindeki yağ dokuda artış (obezite) veya farinks içindeki dokuda artış (hipotiroidizmi akromegali) nedeniyle daraltmakta, uyku sırasında yineleyen solunum bozukluklarını kolaylaştırmaktadır⁵⁰. Hastalık fizyopatolojisinde temel yere sahip olan hava yolu büyüklüğünü, kemik yapısını, dil büyüklüğünü ve tonsilleri etkileyen genetik faktörler olduğu gibi obezite gibi kazanılmış faktörlerde mevcuttur ve önemlidir²². Obezite, havayolu çevresinde yağ birikimi ve kasların etkinliğini azaltma şeklinde etki ederek üst havayolu kapanma eğilimini arttırmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, OUAS' lu hastalarda, özellikle yumuşak damak seviyesinde üst havayolunun posterolateralinde olmak üzere faringeal havayolunun komşuluğunda yağ depolanmasında artış gösterilmiştir⁵². Yine MRG çalışmalarında yumuşak damağın kendisinde de yağ depolanmasında artış gösterilmiştir⁵³. Morfolojik çalışmalarda da OUAS' lu hastaların uvulasında, yumuşak damağında yağ depolanmasında artış gösterilmiştir⁵⁴.

İlk vaka-bildirim çalışmalarında aile bireyleri arasında grup halinde OUAS saptanmıştır⁵⁵. Bununla birlikte bunun yalnızca ailesel obeziteye bağlı olduğu düşünülmüştür. Daha sonra yapılan obez olmayan ailesel grup halinde saptanan OUAS' lular da benzer yaş, kilo ve boylu kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anormal yüz yapısı, üst havayolu darlığı ve geniş uvula saptanmıştır⁵⁶. Tarama yöntemi ile kraniyofasiyal anomalilerin önceden saptanması bugün için değilse de gelecekte risk altındaki ailelere yardımcı olabilir⁵⁷.

Alkol ve benzodiyazepinler gibi sedatifler farinkteki kas tonusunu azaltarak horlamaya, horlayan kişilerde obstrüktif apneye neden olabilir.

TANI YÖNTEMLERİ

Polisomnografi: Uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek tanı aracı polisom-

nografidir (PSG). PSG' de temel olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedilir. Standart bir PSG kaydı hem REM hem de NREM evrelerini içermelidir. Uyku kaydı ve evrelemesi için standart bir PSG'de EEG (elektroensefalografi), EOG (elektrookülografi), EMG (elektromiyografi), EKG (elektrokardiyografi), oksijen satürasyonu, torako-abdominal solunum hareketi, vücut pozisyonu, oronazal hava akımı, özefagus basınç monitörizasyonu parametreleri bulunmalıdır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda karakteristik PSG bulguları⁵⁸:

-Yüzeyel uykuda (NREM evre 1, 2) artma, derin uykuda (nREM evre 3, 4) ve REM periyodunda azalma

-Sık tekrarlayan apneler, hipoapneler ve "arousal" lar (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler) saptanır.

-Klinik önemi olan olgularda AHİ > 20'dir.

-Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları

-REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini ve oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini arttırmaktadır.

-Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.

-Apne sırasında kalp hızı yavaşlar, postapneik dönemde ise hızlanır, aritmiler görülebilir.

Diğer yöntemler: Bu yardımcı tanısal yöntemler ise sefalometri, bilgisayarlı tomografi, MRG, floroskopi gibi üst havayollarının görüntülenmesini içeren yöntemlerdir. OUAS fizyopatolojisinde ve predispozisyonunda önemli yeri olan birçok kraniyofasiyal ve üst solunum yolu yumuşak doku anatomisine ait anomaliler bu yöntemler ile saptanabilir.

TEDAVİ

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde amaç; hastanın yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın ilerlemesini engellemek ve ek sağlık sorunlarının (hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, solunum yetersizliği) gelişimini önlemek ve gidermektedir⁵⁹.

Hastaların kilo vermeye özendirilmeleri, alkol, benzodiyazepin, sigara gibi uykuda üst hava yolunun açıklığını engelleyen ajanlardan kaçınmaları, yan yatmalarının önerilmesi koruyucu önlemlerdir ve hafif OUAS olgularında yeterli olabilir⁶⁰.

Obstrüktif uyku apne sendromu için geriye döndürülebilir nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Adenotonsiller hipertrofi gibi anatomik bozukluklar OUAS' na neden olabilir. Hava yolu açıklığını sağlamak için mandibüler ve dilin geriye düşmesini engelleyen cihazlar ile retroglossal kollaps önenebilir. Ayrıca bu

retroglossal kollaps, UPFP gibi cerrahi yöntemlerle de önlenbilir. Cerrahi yöntemler, düzeltilebilecek bir anatomik obstrüksiyon dışında n-CPAP tedavisi önerilmeyen veya kullanamayan OUAS hastalarına da önerilmektedir⁶¹.

Tedavi yöntemleri arasında, etkinliği gösterilmiş ve yaygın olarak kullanılan yöntem n-CPAP'dır. Hangi hastaya nasıl tedavi seçileceği konusunda yeterli kanıt yoksa da kabul edilen n-CPAP tedavi endikasyonu, ağır OUAS hastaları ve AHİ değerinden bağımsız olarak gündüz uyku hali olan ve/veya hipertansiyonu olan OUAS hastalarıdır⁶¹.

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde n-CPAP kullanımı 1981'de Sullivan ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. Etki mekanizması üst hava yoluna basınç uygulanması ile intraluminal basıncı artırma, açıklığı sağlama ve koruma şeklindedir. Basınç sürekli aynı düzeyde inspirasyonda ve ekspirasyonda veriliyorsa CPAP, inspirasyon ve ekspirasyonda farklı veriliyorsa BPAP (bilevel positive airway pressure: çift düzeyli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi adı verilmektedir. n-CPAP tedavisi ile solunum çabası azalır, horlama ortadan kalkar, oksijen desatürasyonu azalır, nabız hızı dengelenir, kan basıncındaki oynamalar azalır, uyku yapısı düzelir, uyku apnesi kaybolur veya azalır, artmış sempatik aktivite azalır ve artmış enerji harcaması azalır⁶¹⁻⁶³. Solunum merkezini uyaran veya REM dönemini baskılayan ilaçlar tedavide denenmiş olmasına rağmen, bugün için OUAS' na etkili farmakolojik bir tedavi yoktur⁶¹. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile kalp yetersizlikli OUAS hastalarında klinik düzelme sağlandığı gösterilmiştir⁶⁴.

İlişkili Olduğu Kardiyovasküler Hastalıklar

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; sistemik hipertansiyon, inme, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmiler, pulmoner hipertansiyondur.

Sistemik hipertansiyon: Obstrüktif uyku apne sendromunun en sık görülen kardiyovasküler sistem komplikasyonudur. OUAS' nun sistemik hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu yaş, cinsiyet, VKİ, alkol kullanımı, sigara gibi hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan ortak faktörler olması nedeniyle tartışmalıdır⁶⁵. OUAS ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada bu değişkenler yeterli kontrol edilememiştir⁶⁶. Etkisi az veya orta derecede olmakla birlikte son yapılan popülasyon temelli çalışmalarda OUAS' nun hipertan-

siyon için bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur^{13,14,15,67}. Sistemik hipertansiyon gelişme riskinde OUAS şiddeti ile doğru orantılı bir ilişki mevcuttur¹³. Wisconsin Sleep Cohort çalışmasında AHİ > 15 olan hastalarda hipertansiyon gelişme riskinin uyku apnesi olmayan hastalara göre 4,5 kat arttığı saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, VKİ, sigara, alkol kullanımı gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltilme yapıldığında, artmış risk 2,9 kat olarak saptanmıştır¹⁵. Günümüzde ilk kez OUAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında sayılmaktadır⁶⁸.

İnme: İnme geçiren hastalarda OUAS insidansı artmış olarak gözlenmiştir. Bir vaka-kontrol çalışmada horlaması olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında inme rölatif riskinde 10,3 artış bulunmuştur⁶⁹. Hipertansiyon, obezite, alkol, koroner arter hastalığı gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltilme yapıldığında, OUAS öyküsü olan bireylerde inme riskinde 8 kat artış olduğu gözlenmiştir⁷⁰. Springgs ve arkadaşları, horlama öyküsü olanlarda inme rölatif riskinde 3,2 artış olduğunu bildirmişlerdir⁷¹. Yine Neau ve arkadaşları, habitüel horlaması olanlarda inme rölatif riskinde 3,37 artış olduğunu bildirmişlerdir⁷². Obstrüktif uyku apne sendromu ile inme arasındaki ilişkinin nedenleri arasında birçok faktör öne sürülmektedir. Apne sırasında serebral kan akımında dalgalanmalar olmaktadır. Birçok çalışmada, obstrüktif apne sırasında intrakraniyal basınç artışı olduğu ve serebral perfüzyonun azaldığı gösterilmiştir⁷³⁻⁷⁵. Bir transkraniyal doppler çalışmasında, orta serebral arter kan akımında obstrüktif apne sırasında % 15 ila % 20 arasında azalış saptanmıştır⁷⁶. Apne sonlanmasında ise kan akımında % 15 artış, takipte ise bazal seviye ile karşılaştırıldığında % 23 azalış saptanmıştır⁷⁷. Hiperkapniye cevap olan serebral vazodilatasyonda azalma olduğu ve bunun n-CPAP tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır⁷⁸.

İskemik kalp hastalığı: İskemik kalp hastalığı ile OUAS arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar vardır. Bir çalışmada önemli OUAS olan hastalarda % 50 oranında iskemik kalp hastalığı saptanmıştır⁷⁹. Moe ve arkadaşlarının çalışmasında anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilen olgularda polisomnografi ile erkeklerin % 37'sinde, kadınların % 30'unda OUAS (AHİ > 10) saptanmıştır^{80,81}. OUAS olan hastalarda OUAS' nun ciddiyeti ve noktürnal hipoksi ile korele gece ST-segment değişiklikleri mevcuttur⁸²⁻⁸⁴. Apne epizodlarına bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. OUAS' na bağlı koagülasyon anormalliklerinde art-

miş kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. OUAS' nda total serum fibrinojen ve kan vizkozitesinde artış saptanmıştır⁸⁵. OUAS olan hastalarda trombosit aktivasyonunda, trombosit agregasyonunda artış mevcuttur ve n-CPAP tedavisi ile normale dönmektedir⁸⁶. Doku-tipi plazminojen aktivatör inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitöründe artış ve fibrinolitik aktivitede azalma saptanmıştır⁸⁷.

Aterosklerozun önemli mekanizmalarından biride endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan inflamasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunun kanıtı olan asetilkolin ile yapılan kolinerjik stimülasyona vazodilatasyon cevabı, OUAS olan hastalarda azalmıştır^{88,89}. Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan birçok mediatör OUAS olan hastalarda da anormal bulunmaktadır. Örneğin, C-reaktif protein (CRP) OUAS olan hastalarda yüksek bulunmaktadır⁹⁰. Hem CRP hem de interlökin 6 (IL-6) seviyeleri (OUAS hastalarda artar) n-CPAP tedavisi ile azalmaktadır⁹¹. Reperfüzyon hasarlanmasına benzer şekilde tekrarlayan apne epizodlarına bağlı hipoksi ve ardından oluşan reoksijenizasyon vasküler endotelyumda oksidatif stresi indüklemektedir⁹². Oksidatif strese bağlı oluşan serbest oksijen radikalleri kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Nötrofil süperoksit jenerasyonu, OUAS olan hastalarda belirgin olarak artmıştır ve n-CPAP tedavisi ile azalmaktadır⁹³.

Konjestif kalp yetersizliği: OUAS konjestif kalp yetersizliği ile ilişkilidir⁹⁴. Uyku-solunum problemleri konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda primer olarak obstrüktif olabildiği gibi primer olarak santral (Cheyne-Stokes solunumu, santral uyku apne sendromu) olabilmektedir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumun sebebi artmış karbondioksit kemosensitivitesi ve hiperventilasyondur^{95,96}. Yine konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda artan santral venöz basıncı, üst hava yollarında ödem oluşturarak kollapsa neden olabilmektedir⁹⁷.

Primer nedenin obstrüktif apne olduğu hastalarda, konjestif kalp yetersizliğinin nedeni ise apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basıncın, eşlik edebilecek hipertansiyonun ve koroner arter hastalığının olabileceği düşünülmektedir⁹⁸. OUAS, hem sistolik fonksiyon hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Hedner ve ark. LV hipertrofinin normotansif OUAS' lu hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir⁹⁹.

Konjestif kalp yetersizliği olan santral uyku apne

sendromlu hastalarda n-CPAP tedavisinin LV fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmiştir¹⁰⁰. LV fonksiyon bozukluğu olan OUAS' lu hastalarda da n-CPAP veya UPFP ile düzelme olduğuna dair çalışmalar mevcuttur¹⁰¹.

Kardiyak aritmiler: Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda kardiyak aritmi ve ileti bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Bu konuda, 1977 yılından beri birçok araştırma yayınlanmıştır. Obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili en sık gözlenen aritmi kalp hızında görülen döngüsel varyasyondur. Bu varyasyon apne sırasında progresif bradikardi gelişimi ve apne dönem sonunda solunumun sağlanması ile taşikardi gelişimi ile karakterizedir. Apne sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basıncın artışı nervus vagusu ve hipokseminde karotid cisimciği uyarması ile bradiaritmiler oluşmaktadır. "Arousal" oluşumu ile apnenin sonlanması vagal stimülasyonu azaltmakta katekolamin salınımı artmakta ve böylece taşikardiler oluşmaktadır²⁶. Guilleminault ve arkadaşlarının 400 olguluğu geniş serisinde; % 7 sinüzal bradikardi, % 11 sinüzal arrest, % 8-20 AV blok saptanmıştır¹⁰². Bu bradiaritmiler OUAS' nun ciddiyeti ile ilişkilidir ve n-CPAP tedavisi ile normale dönebilmektedir¹⁰³⁻¹⁰⁴. En sık görülen taşikardiler ise ventriküler erken vurulardır. Prematür ventriküler vuru prevalansı, AHİ ve noktürnal desatürasyon derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Ventriküler taşikardi ve supraventriküler taşikardilerin OUAS ile ilişkili olduğu ve n-CPAP tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir¹⁰⁸.

Pulmoner hipertansiyon: Yapılan ilk çalışmalarda pulmoner ve kardiyak hastalık varlığı kontrol edilmemesi nedeniyle OUAS' lu hastalarda, pulmoner hipertansiyon prevalansı % 60 olarak bildirilmiştir ve bu durum gece hipoksileriyle açıklanmıştır¹⁰⁹. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise OUAS' lu hastalarda pulmoner arter basıncında ani artışların sık olduğu, ancak, kanıtlanmış pulmoner hipertansiyonun yaklaşık % 20 oranında görüldüğü öne sürülmüştür¹¹⁰. Bu çalışmalarda OUAS' nun ciddiyeti ile pulmoner hipertansiyon ciddiyeti her zaman korele bulunmamıştır, fakat VKİ, parsiyel oksijen basıncının düşüklüğü gibi bazı faktörlerle orta derecede pulmoner hipertansiyonun ilişkili olduğu bildirilmiştir. İki çalışmada n-CPAP tedavisi ile pulmoner arter basıncının düştüğü saptanmıştır. OUAS' lu hastalarda pulmoner hipertansiyon siktir ve n-CPAP tedavisi ile düzelmektedir^{111,112}.

SONUÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu, sık görülen bir sağlık sorunudur. Erişkinlerde, astım ve diyabetes

mellitusdan daha sık görülen bir hastalık olduğu bildirilmiştir. Tedavi ve izlem maliyeti yüksek bir hastalıktır. Apne sıklığı ile yüksek mortalite ve morbidite oranı ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Hipertansiyon, kardiyak aritmi, miyokard enfarktüsü, pulmoner hipertansiyon, inme gibi kardiyovasküler komplikasyonların OUAS'lu hastalarda arttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Birçok epidemiyolojik çalışmada OUAS ile hipertansiyon arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir. OUAS olan hastalarda LV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, bu durumun erken tanımlanması hastalığın progresyonunun belirlenmesi ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. 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;328:1230-35.
2. Ip MS, Lam B, Lauder I, Lauder IJ, Ip TY, Law WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119:62-69.
3. Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-89.
4. National commission on sleep disorders research: Wake up America: A national sleep alert. (Volume 1). Bethesda MD 1995.
5. Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23:519-32.
6. He J, Kryger M, Zorick F, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
7. Shepard JW, Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992;13:437-58.
8. Hung, J, Whitford E, Parsons R, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-64.
9. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-39.
10. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000;247:41-47.
11. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
12. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1875-82.
13. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 1992; 320:479-82.
14. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
15. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
16. Mandinov L, Eberli FR, Seller C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45(4):813-25.
17. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reis CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
18. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
19. Fleetham J. Sleep disordered breathing awaken-Editorial. *Thorax* 2004;59:5-6.
20. Calverney PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998;10:9-27.
21. Fogel RB, Malhotra A, White DP, Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnea/hipopnea syndrome. *Thorax* 2004;59:159-63.
22. Chokroverty S. Sleep disorders. IN: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, Editors. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd Edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-1826.
23. McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*. 2007 Apr 27;
24. Khatiri IM, Freis ED. Hemodynamic changes du-

- ring sleep. *J Appl Physiol.* 1967; 22:867-73.
25. Chokroverty S. Physiological changes in sleep. In: Chokroverty S, Editor. *Sleep Disorders Medicine.* Boston: Butterworth-Henemann; 1999. p.95-126.
 26. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclic variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984;1: 126-31.
 27. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998;10:227-65.
 28. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-76.
 29. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea. *Chest* 1991;100:894-902.
 30. Scharf SM. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CF, editors. *Sleep and Breathing.* New York: Marcel Decker; 1994. p.221-39.
 31. Virolainen J, Ventilla M, Turto H, Kupari M. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. *Eur Heart J* 1995;16:1293-99.
 32. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, Daughters GT II, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Eng J Med.* 1979;301:453-59.
 33. Schneider H, Schaub CD, Andreoni KA, Schwartz AR, Smith PL, Robotmam JL, et al. Systemic and pulmonary hemodynamic response to normal and obstructed breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1671-80.
 34. Hedner J, Wilcox I, Sullivan CE. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing.* New York: Marcel Decker; 1994. p.823-46.
 35. Hedner J, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1240-45.
 36. Hedner J, Ejjnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988;6:529-31.
 37. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-307.
 38. Grote L, Heitmann J, Kohler U, Penzel T, Peter JH, Wichert P. Assessment of the nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Z Kardiol* 1996; 85: 112-14.
 39. Hedner J, Darpo B, Ejjnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-29.
 40. Krieger J, Laks L, Wilcox I, Grunstein RR, Costas LJ, McDougal JG, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989; 77: 407-11.
 41. Naruse K, Naruse M, Honda T, Obana K, Sakurai H, Demura H, et al. Atrial natriuretic peptide correlates with pulmonary arterial pressure and cardiac output. *Peptides* 1987; 8: 285-90.
 42. Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, Hasan J. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997; 5: 115-18.
 43. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-66.
 44. Peled N, Kassirer M, Shitrit D, Kogan Y, Shlomi D, Berliner AS, Kramer MR. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med.* 2007; 101: 1656-701.
 45. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1490-96.
 46. Fairbanks D. Snoring: An Overview with Historical Perspectives. In DN Fairbanks, S Fujita (ed) *Snoring and obstructive sleep apnea* (2nd ed) Washington Raven Pres. 1994; 1-16.
 47. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring Sleep Apnea Syndrome and Stroke. *Neurology* 1992; 42: 75-82.
 48. Çelikoğlu S. Uyku Apne Sendromu. *Göğüs Hastalıkları Klinik Muayene ve Tanı.* 2.Baskı 1991; 202-203.
 49. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Klinik Özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47(1):117-126.
 50. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Turgut Yayıncılık 2002, İstanbul.
 51. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnea.

- European Respiratory Monograph 1998;10:75-105.
52. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989, 2, 613-22.
53. Aldrich MS, Brower KJ, Hall JM. Sleep-disordered breathing in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, 23,134-40.
54. Davies RJO, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990, 3, 509-14.
55. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP. Studies in the genetics of obstructive sleep apnoea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145, 440-44.
56. Mathur R, Douglas NJ. A prospective case controlled study of the inheritance of the sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147, A233.
57. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *European Respiratory Monograph* 1998;10:28-62.
58. Köktürk O. Uyku İzlenmesi PSG. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;42240-54.
59. Verse T, de la Chaux R, Dreher A, Fischer Y, Grundmann T, Hecksteden K, Hormann K, Hohenhorst W, Ilgen F, Kuhnel T, Mahl N, Maurer JT, Pirsig W, Roth B, Siegert R, Stuck BA. Guideline: Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Laryngorhinootologie*. 2007 Apr 26;
60. Montserrat JM, Ballester E, Hernandez L. Overview of management options for snoring and sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998;10:144-78.
61. Demir AU. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Tedavisi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;6(4):631-37.
62. Caples SM, Somers VK. CPAP treatment for obstructive sleep apnoea in heart failure: expectations unmet. *Eur Heart J*. 2007 Apr 30.
63. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356:1751-58.
64. Oldenburg O, Faber L, Vogt J, Dorszewski A, Szabados F, Horstkotte D, Lamp B. Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing. *Eur J Heart Fail*. 2007 Apr 26.
65. Strandling J, Ravies RJ. Sleep apnea and hypertension-what a mess! *Sleep* 1997;20:789-93.
66. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997;20:794-806.
67. Bixler EO, Vgontas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*.2000;160:2289-95.
68. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
69. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985;2:1325-26.
70. Palomaki H, Partinen M, Juvela Si Kaste M. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. *Stroke* 1989;20:1311-15.
71. Springgs DA, French JM, Murdy JM, Curless RH, Bates D, James OF. Snoring increase the risk of stroke and adversely effects prognosis. *Q J Med* 1992;83:555-62.
72. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92:63-68.
73. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95:279-83.
74. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing; correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29:87-93.
75. Loeppky JA, Voyles WF, Eldridge MW, Sikes CW. Sleep apnea and autonomic cerebrovascular dysfunction. *Sleep* 1987;10:25-34.
76. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102:1402-406.
77. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1587-91.

78. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51:1051-56.
79. Andreas S, Schulz r, Werner G, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 541-45.
80. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
81. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. *Am J Med.* 1996; 101: 251-56.
82. Koehler U, Dubler H, Glaremin T, Junkermann H, Lubbers C, Ploch T, et al. Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary herat disease. *Klin Wochenschr* 1991;69:474-82.
83. Hanly P, Sason Z, Zuberi N, Lunn K. ST- segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-45.
84. 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;34:1734-49.
85. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-76.
86. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation: *Chest* 1995;108:625-30.
87. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleedrup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea. patients. *Sleep* 1995; 18:188-94.
88. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertens* 1996;14:577-84.
89. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-10.
90. Shamsuzzaman AS, Winnchi M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-64.
91. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.
92. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
93. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhance release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;162(2, pt 1):566-70.
94. Naughton MT. Impact of treatment of sleep apnea on left ventricular function in congestive heart failure. *Thorax* 1998;53(suppl 3):S37-S40.
95. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Amadi AA, Harrington D, Webb-Peploe K, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 1997;272:H438-H447.
96. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:330-38.
97. Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:250-54.
98. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2000;48:273-89.
99. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patient with obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 1990; 8: 941-46.
100. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99-113.
101. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E,

- Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Chest* 2002;122:1133-38.
102. 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: 490-94.
103. Koechler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmias during obstructive sleep apnea. *Am Heart J* 2000;139:142-48.
104. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleep-apnea associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:688-92.
105. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco C, Bonsignore C. The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur Resp J* 1994; 7: 786-805.
106. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:215-18.
107. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-58.
108. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2000;118:591-95.
109. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP, *Lancet* 1991; 338: 1480-84.
110. Chaoat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-86.
111. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglu JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566-72.
112. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:152-58.