

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMUNUN  
SUBKLİNİK KORONER ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**DR. ALPER KEPEZ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2007**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMUNUN SUBKLİNİK  
KORONER ATEROSKLEROZ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**DR. ALPER KEPEZ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. NASİH NAZLI**

**ANKARA  
2007**

## TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın gerçekleşmesi için gerekli ortam ve desteği sağlamaları ve öğrenim dönemime önemli katkıda bulunmaları nedeniyle başta tez danışmanım Prof. Dr. Nasıh Nazlı olmak üzere Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kudret Aytemir ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında görev yapan diğer tüm hocalarıma; çalışma boyunca desteklerini esirgememeleri nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalından Doç. Dr. Ahmet Demir, Dr. Yelda Niksarlıoğlu, Dr. Ortenca Ranci ve Dr. Sema Demir'e; çalışma boyunca tomografik tetkikleri büyük bir özveri ile yapan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalından Uzm. Dr. Tuncay Hazırolan'a; çalışmanın istatistiksel analizinde önemli katkıda bulunmasından dolayı Hacettepe Onkoloji Enstitüsünden Yrd. Doç. Dr. Mutlu Hayran'a; çalışmanın yürütülmesinde emekleri geçen eko teknisyenleri Celal Kartal, Seda Tekkol ve Ramazan Kaleli'ye ve hayatımın her döneminde desteklerini arkamda hissettiğim sevgili aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

## ÖZET

**Kepez A., Obstrüktif Uyku Sendromunun Subklinik Koroner Ateroskleroz Gelişimi Üzerine Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2007.**

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) solunumla ilgili uyku bozuklukları içinde incelenen ve vücuttaki birçok sistemi ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Çeşitli çalışmalarda bu sendromun hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmi, kalp yetersizliği ve inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışma obstrüktif uyku apnesi sendromunun koroner ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkilerini doğrudan gözlemek için planlanmıştır. Çalışmaya çeşitli nedenler ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümü uyku laboratuvarında uyku testi yapılan 110 hasta (72 erkek, 38 kadın; yaş: 48 (9,5)) dahil edildi. Tüm hastaların kardiyovasküler risk faktörleri, kullanmakta oldukları ilaçlar ile uyku testi sonuçları kaydedildi ve tüm hastalardan tomografik koroner kalsiyum skorlaması tetkiki istedi. On üç hasta tomografik kalsiyum skorlaması tetkiki yapılmasını kabul etmediği için toplam 97 hastanın (64 erkek, 33 kadın; yaş: 49,17 ± 0,86) tetkik sonuçlarına ulaşıldı. Hastalar uyku testinde saptanan apne-hipopne indekslerine (AHİ) göre obstrüktif uyku apnesi şiddetine göre 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında basit horlama grubundan ağır OUAS grubuna gidildikçe tomografik koroner kalsiyum skorlamasına göre öngörülen koroner arter hastalığı riskinin anlamlı derecede arttığı görüldü (p=0,036). Gruplar arasında hipertansiyon, bozulmuş açlık glukoz toleransı/diyabet, hiperlipidemi ve sigara içiciliği prevelansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmez iken basit horlama grubundan ağır OUAS grubuna gidildikçe hastaların beden-kitle indekslerinin anlamlı derecede arttığı saptandı (p<0,001). OUAS ile ilişkili hipoksiyi yansıtan tüm parametreler ile hipertansiyon prevelansı ve beden-kitle indeksli arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olduğu bulundu. Hastalar cinsiyete göre ayrıldıklarında AHİ ve uyku apnesi ile ilişkili hipoksiyi yansıtan parametrelerin yalnızca bayanlarda koroner arter hastalığı riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptandı. Çok değişkenli regresyon analizinde uyku boyunca oksijen satürasyonunun %10'dan fazla düştüğü epizod sayısının saatte ortalama 5'ten fazla olmasının (derin oksijen desatürasyon

indeksi) koroner arter hastalığı riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulundu ( $p=0,037$ ). Çok değişkenli analizde de koroner arter hastalığı riski açısından kadın cinsiyet ile ağır OUAS varlığı arasındaki etkileşimin anlamlılık sınırına yakın olduğu saptandı ( $p=0,078$ ). Bu sonuçlar obstrüktif uyku apnesi sendromunun koroner arter hastalığı için uyku apnesi şiddeti ile orantılı olarak risk oluşturduğunu ve bu riskin kadınlarda daha kuvvetli olduğunu düşündürmektedir. Buna göre, orta veya ağır şiddette obstrüktif uyku apnesi tanısı almış olan ('özellikle kadın') hastaların koroner arter hastalığı açısından, ağır koroner arter hastalığı olup metabolik sendrom tanımına uyan hastaların ise obstrüktif uyku apnesi sendromu açısından araştırılması faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner ateroskleroz, obstrüktif uyku apnesi, hipoksi, tomografik koroner kalsiyum skorlaması.

## ABSTRACT

**Kepez A. The Effects of Obstructive Sleep Apnea on Progression of Subclinical Coronary Atherosclerosis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara, 2007.**

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a chronic respiratory sleep disorder associated with multi-system disorders in the body. Numerous studies have highlighted the association of this syndrome with cardiovascular complications as hypertension, coronary artery disease, arrhythmia, congestive heart failure and stroke. This study is designed to evaluate the direct effects of OSAS on coronary atherosclerosis progression. Study population consisted of 110 patients (72 male, 38 female; age: 48 (9.5)) who had been evaluated for OSAS by sleep study in Hacettepe University Faculty of Medicine Chest Diseases Department sleep laboratory for suspected symptoms. Cardiovascular risk factors, current medications and sleep study recordings of all patients were recorded. After baseline examination, all patients were invited for tomographic coronary calcium scoring test. Thirteen patients refused the test and tomographic recordings of 97 patients (64 male, 33 female; age:  $49.17 \pm 0.86$ ) were obtained. Patients were classified into 4 groups according to the apnea-hypopnea index (AHI) reflecting the severity of obstructive sleep apnea syndrome. Coronary artery disease risk of patients (estimated by tomographic coronary calcium scoring) were observed to increase significantly from simple snoring group to severe OSAS group in a gradual fashion ( $p=0.036$ ). There were no significant differences between groups regarding prevalence of hypertension, impaired fasting glucose tolerance/diabetes, hyperlipidemia and smoking habitude. However, body-mass index of patients were observed to increase significantly from simple snoring group to severe OSAS group ( $p<0.001$ ). All parameters reflecting severity of OSAS related hypoxia were significantly correlated with hypertension prevalence and body-mass index. When patients were classified according to their sex, AHI and parameters reflecting severity OSAS related hypoxia were found to correlate with coronary artery disease risk significantly in women but not in men. Multivariate regression analysis revealed severe oxygen desaturation index (average number of desaturation episodes per hour in which desaturation

exceeds %10) more than 5 to be independent predictor of degree of coronary artery disease risk ( $p=0.037$ ). The interaction between female gender and severe OSAS for coronary artery risk were also observed to persist in multivariate analysis at near borderline statistical significance ( $p= 0.078$ ). These results suggest OSAS to contribute coronary artery disease risk in association with its severity. This contribution is more significant for women patients. Accordingly, it may be reasonable to evaluate patients with moderate or severe OSAS (especially women) for presence of coronary artery disease and evaluate patients with severe coronary artery disease possessing features of metabolic syndrome for possible co-existence of obstructive sleep apnea syndrome.

**Keywords:** Coronary atherosclerosis, obstructive sleep apnea, hypoxia, tomographic coronary calcium scoring

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2. Patofizyoloji .....	6
2.2.1. Uyku.....	7
2.2.2. Üst Havayolu.....	7
2.3. Obstrüktif Uyku Apnesi Tanısı .....	9
2.3.1. Risk Faktörleri.....	9
2.3.2. Klinik Belirtiler .....	11
2.3.3. Fizik İnceleme Bulguları .....	13
2.3.4. Tanı .....	14
2.3.5. Ayırıcı Tanı .....	15
2.3.5.1. Santral Uyku Apnesi.....	16
2.4. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromunda Tedavi.....	16
2.5. Obstrüktif Uyku Apnesinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Akut Fiziyojik Etkileri .....	17
2.5.1. Otonomik Aktivite .....	17
2.5.2. Hemodinamik Etkiler .....	18
2.6. Obstrüktif Uyku Apnesinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Kronik Fiziyojik Etkileri .....	19
2.6.1. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi .....	19
2.6.2. Periferik Endotel Fonksiyonu .....	19
2.7. Obstrüktif Uyku Apnesi ve İlişkili Olduğu Kardiyovasküler Hastalıklar.....	20
2.7.1. OUAS ve Hipertansiyon .....	20



2.7.2. OUAS ve Ateroskleroz Risk Faktörleri .....	23
2.7.3. OUAS ve Kalp Yetmezliği .....	23
2.7.4. OUAS ve Aritmiler .....	24
2.7.5. OUAS ve Pulmoner Hipertansiyon .....	26
2.7.6. OUAS ve Koroner Arter Hastalığı .....	26
2.8. Tomografik Koroner Kalsiyum Skorlaması İle Sublinik Aterosklerozun Öngörülmesi .....	29
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM .....</b>	<b>31</b>
3.1. Hastalar .....	31
3.2. Polisomnografi .....	31
3.3. Tomografik Kalsiyum Skorlama .....	32
3.4. İstatistiksel Yöntem .....	34
3.5. Etik Kurul Onayı .....	35
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6.SONUÇLAR .....</b>	<b>55</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>56</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
AHI	Apne-hipopne indeksi
AF	Atriyal fibrilasyon
ASDA	<i>American Sleep Disorders Association</i>
BKİ	Beden kitle indeksi
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
E	Erkek
EEG	Elektroensefalogram
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromiyogram
EOG	Elektrookulogram
EUÖ	Epworth Uykululuk Ölçeği
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin-6
IQR	<i>Interquartile range</i>
K	Kadın
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MI	Miyokard infarktüsü
MSLT	<i>Multiple sleep latency test</i>
MWT	<i>Maintenance of wakefulness test</i>
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NO	Nitrik oksit
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OSAS	<i>Obstructive sleep apna syndrome</i>
OUAS	Obstrüktif uyku apnesi sendromu

PaCO <sub>2</sub>	Parsiyel karbondioksit basıncı
PSG	Polisomnografi
RAS	Renin anjiyotensin sistemi
REM	<i>Rapid eye movement</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TNF- $\alpha$	Tümör nekrotizan faktör-alfa
WISE	<i>Women's Ischemia Syndrome Evaluation</i>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1	Uyku apnesi sırasında görülen döngüsel kalp hızı varyasyonunun mekanizması.....	25
2.2	Obstrüktif uyku apnesi sendromunun ateroskleroz ile sonuçlanan süreçte vasküler düzeydeki olumsuz etkileri.....	28
3.1	Yaş ve cinsiyete göre tomografik kalsiyum skorlarının yüzdeliklere (persentil) dağılımı (128) .....	34
4.1	OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arası yaş dağılımı ...	37
4.2	OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arası beden-kitle indeksi (BKİ) dağılımı .....	38
4.3	OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arası koroner arter hastalığı riski dağılımı.....	38
4.4	Apne-hipopne indeksi ile bazal oksijen satürasyonu arası korelasyon grafiği.....	39
4.5	Apne-hipopne indeksi ile uyku sırasındaki ortalama oksijen satürasyonu arası korelasyon grafiği.....	40
4.6	Apne-hipopne indeksi ile uyku sırasında oksijen satürasyonunda %10'dan fazla düşüşün izlendiği epizod sayısı arası korelasyon grafiği.....	40
4.7	Ağır OUAS'lı hastalarda cinsiyetlere göre tomografik kalsiyum skorlaması sonucu risk skoru $\geq 3$ olan hasta oranlarının dağılımı.....	46

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
4.1	OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada grupların yaş, beden kitle indeksi ve polisomnografik parametreleri.....	36
4.2	OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada grupların tomografik kalsiyum skorlamasına göre koroner arter hastalığı riskleri .....	37
4.3	OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arası kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımları .....	41
4.4	OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada grupların plazma HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri.....	41
4.5	Çalışmaya alınan hasta popülasyonunun kullanmakta olduğu ilaçların gruplara göre dağılımı .....	42
4.6	Obstruktif uyku apnesi ve ilişkili hipoksinin şiddetini yansıtan parametreler ile klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki tek yönlü ('univariate') korelasyon analizi tablosu.....	43
4.7	Koroner kalsiyum skoruna göre belirlenen koroner arter hastalığı riski açısından düşük ve düşük-orta riskli olan hastalar (GrupA) ile koroner arter hastalığı riski açısından orta ve üzerinde riskli (Grup B) hastaların klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin ve OUAS'a bağlı hipoksi parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
4.8	Koroner kalsiyum skoruna göre belirlenen koroner arter hastalığı riskine etki eden faktörlerin saptanması için yapılan tek yönlü ('univariate') korelasyon analizi tablosu.....	45
4.9	Tomografik koroner kalsiyum skorlaması yapılan erkek ve kadın hastalarda eş zamanlı bulunan kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırılması .....	47
4.10	OUAS hastalarında tomografik kalsiyum skorlamasına etki edebilecek faktörlerin bağımsız etkilerini öngörmek için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları .....	48

## 1. GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) solunumla ilgili uyku bozuklukları içinde incelenen ve vücuttaki birçok sistemi ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur (1). Uykuda üst havayolunda tekrarlayan tıkanıklıklar nedeniyle oksijen desatürasyonu ve uyanma dönemleri olarak tanımlanan obstrüktif uyku apnesi sendromu erişkin dönemdeki en yaygın uykusuzluk (insomnia) nedenidir (2). Yapılan toplumsal taramalarda orta yaş grubunda OUAS prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak bulunmuştur (3).

Kardiyovasküler sistem hastalıkları ile OUAS arasındaki ilişki farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Obstrüktif uyku apnesi sendromu prevalansı hipertansiyon için %50, konjestif kalp yetmezliği için %30, inme için %60 olarak saptanmıştır (4). Bu sendromda kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesinin arttığını gösteren çalışmaların çoğu kesitsel, retrospektif ve kısa izlem sürelidir (5). Önemli bir diğer nokta da OUAS hastalarında kardiyovasküler hastalık için ana risk etkenlerinin (obezite, hipertansiyon vb.) sıkça eş zamanlı olarak bulunmasıdır. OUAS hastalarında kan basıncı değişkenliği ve sirkadiyen ritimde bozulma olmakta, fizyolojik olarak gece sırasında gözlenen kan basıncı düşüklüğü kaybolmakta, gece içinde tekrarlayan apne, uyanma, solunumun düzelmesi döngüsüne sempatik sistem aktivitesinde çıkışlar eşlik etmekte, sempatik sinir sistemi tonüsü artışı gün içinde de sürmektedir. Bazı çalışmalarda OUAS tedavisi ile kan basıncında düşme izlenmiştir (5). Bunun yanında insulin direnci ile OUAS arasında ilişki varlığını bildiren çalışmalar vardır. Ancak OUAS ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi belirlemek, hastalarda yaygın obezite olması nedeniyle güçtür (6).

OUAS sendromu ile ateroskleroz ilişkisi için obesite, yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, sigara gibi pek çok risk faktörü ortaktır. Ayrıca, OUAS sendromunda serum CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinde ve insulin direncinde artış olduğu ve bunların da her birinin ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinmektedir (7) Son yıllarda OUAS sendromunun eş zamanlı bulunan kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (8). OUAS

sendromunda oluşan hipoksinin oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve LDL oksidasyonuna yol açması ile ilgili ciddi veriler vardır (8). Buna karşın, bu sendromun eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz gelişimini artırıp artırmadığı ise şüphelidir (9).

Koroner arter kalsifikasyonu ateroskleroz gelişiminin bir parçası olup normal damar duvarında gözlenmez (10). Günümüzde çeşitli tomografik teknikler ile koroner arter kalsifikasyonları belirlenebilmekte, tomografik kalsiyum skorlaması ile koroner kalsifikasyonunun alanı ve yoğunluğu ölçülebilmektedir. Koroner arter kalsifikasyonları luminal daralma oranlarından ziyade plak büyüklüğü ile ilişkilidir. Tomografik plak görüntüleme yöntemleri saptanan kalsifikasyon oranları aterosklerotik yük hakkında bilgi verir (10).

Tomografik koroner kalsiyum skorlaması asemptomatik kimselerde koroner kalp hastalığı gelişim riskinin belirlenmesinde ve semptomatik hastalarda koroner kalp hastalığı tanısının konulmasında artan sıklıkta kullanılmaktadır. Tomografik kalsiyum skorunun kullanımı özellikle yaşlı hastalarda ve Framingham risk belirlemede göre orta risk sınıfında yer alanlardaki ileri risk belirlenmesinde değerlidir (10). Böylece iskemisi olmayan hastalarda subklinik ateroskleroz miktarının belirlenmesi ve hastaların gelecekteki kardiyovasküler olay geçirme riskinin daha net öngörülmesi mümkün olmaktadır.

Yapılan bu çalışmada amacımız obstrüktif uyku apnesi nedeniyle takip edilmekte olan hastalar üzerinde çalışarak obstrüktif uyku apnesi şiddeti ile subklinik koroner ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olup olmadığını tomografik koroner kalsiyum skorlaması yöntemiyle belirlemek ve obstrüktif uyku apnesinin eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) solunumla ilgili uyku bozuklukları içinde incelenen, bir çok vücut sistemini ilgilendiren önemli bir sağlık sorunu olup erişkin dönemdeki en yaygın uykusuzluk (insomnia) nedenidir (1,2). Gerek uyku fiziolojisinin gerekse uyku apnesinin anlaşılmasında son 30-50 yılda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Uykunun bilimsel olarak incelenmesinde önemli dönüm noktaları 1950'lerde REM (rapid eye movement: hızlı göz hareketi) döneminin tanımlanması, 1960'larda üst havayolunda tıkanma ile uyku bozukluğunun ilişkilendirilmesi, 1970'lerde uyku apne sendromunun tanımlanması, 1980'lerde uyku apne sendromunun tedavisinde çığır açıcı bir gelişme olan basınç tedavisinin keşfedilmesidir (11).

OUAS, uykuda üst havayolunda tekrarlayan tıkanıklıklar nedeniyle oksijen desaturasyonu ve uyanma dönemleri olarak tanımlanmıştır. Uykuda kısa süreli solunum durması (apne) veya solunum azalması (hipopne) tek başına hastalık tanısı için yeterli değildir. Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı, apne-hipopne indeksinin (AHİ: uykuda saat başına düşen toplam apne ve hipopne sayısı) 5 veya üstünde olması ile gündüz uykulu olma veya aşağıda sıralanan yakınmalardan en az ikisinin varlığında konur (12):

- i. uyku sırasında boğulur gibi olma,
- ii. uykudan sık uyanma,
- iii. dinlendirici olmayan uyku, gündüz yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü gibi bilişsel bozukluk.

Apne ve hipopne en az 10 saniye süresince sırasıyla solunumun durması ve azalması olarak tanımlanmıştır. Hastalık tanısı için seçilen eşik apne-hipopne indeksi (AHİ) değeri olan 5 rakamı epidemiyolojik araştırmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. İzlem araştırmalarında AHİ'si 5 ve üstünde olan hastalarda gündüz uykululuk, hipertansiyon ve motorlu araç kaza riskinin artış gösterdiği görülmüştür (13). Hastalık derecesi sınıflandırılırken de AHİ'nden yararlanır. Hastalık şiddetini



belirlemede kabul edilen AHİ düzeyleri hafif düzey için 5-14, orta düzey için 15-30, ağır düzey için ise >30 şeklindedir (12).

İlk hastalık tanımlarında apne üzerinde durulurken hipopnenin de apneye benzer şekilde oksijen saturasyonunda düşme (desatürasyon) ve uyanmaya neden olduğu gösterilmiş ve OUAS tanımına hipopne de eklenmiştir (14). Literatürde OUAS'la eşdeğer şekilde kullanılan 'Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu' veya 'uyku apne hipopne sendromu' tanımlarına rastlanılabilir.

Üst havayolunda direnç artışı sonucu apne-hipopne olmaksızın uyanma oluşması gece boyunca sık uyku kesilmelerine ve klinik olarak OUAS benzeri sonuçlara yol açabilir. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından 'upper airway resistance syndrome (Üst havayolu direnç artışı sendromu)' olarak adlandırılmış, ancak bunun OUAS'dan farklı bir sendrom olduğu genel kabul görmemiştir (15). Uzlaş raporları ve tanı tedavi rehberleri, üst havayolunda direnç artışı sonucu oluşan uyanma durumunu OUAS spektrumu içinde kabul etmektedirler (12).

## 2.1. Epidemiyoloji

OUAS için prevalans bildirimleri büyük oranda toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak apne hipopne indeksi (AHİ)  $AHİ \geq 5$  alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda: %9 olarak bildirilmiştir (3). Amerika Birleşik Devletlerinden bildirilen verilere göre uykulu olma semptomuna ek olarak laboratuvarında uyku solunum çalışması yapılarak tanı konan OUAS oranı 30-60 yaş arası erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (3). Türkiye'de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %0,9-1,9 olarak saptanmıştır (16). İleri yaş döneminde (65 yaş ve üstü) hastalık prevalansının arttığı tahmin edilmektedir (17). Bazı çalışmalarda, cinsiyet ile OUAS prevalansı arasındaki ilişkinin de yaş ile değişim gösterdiği saptanmıştır. Resta ve arkadaşları (18) post-menopozal dönemdeki kadınlarda OUAS prevalansının aynı yaş grubundaki erkek olgulardakine benzer, ancak pre-menopozal dönemdeki kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde uyku apnesinin yılda 38 000 kardiyovasküler sistem nedenli ölüm ve 42 milyon dolarlık hastaneye yatış maliyetinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (19). Tedavi edilmemiş, apne indeksi >20 olan ağır hastaların 8-yıllık mortaliteleri, daha düşük düzeyde apne indeksli hastalardaki 8 yıllık mortalite ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (%38'e karşı %4) (19). Ağır düzeydeki hastaların morbidite, mortalite ve sağlık harcamaları da artacaktır.

Hastalık epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda kullanılan hipopne tanımları ve hastalık tanısı için kullanılan AHİ eşik değerleri farklılık gösterdiğinden çalışma sonuçlarının karşılaştırılması güçtür. Yaygın olarak kullanılan OUAS eşik AHİ değerleri 5, 10, 15, 20 şeklindedir. Klinik semptomlarla uykudaki solunum bozuklukları (apne, hipopne, solunum çabası nedeniyle uyanma) arasında tam bir paralellik kurulamamıştır (20). Bu durum araştırılması ve tedavi görmesi yararlı olacak hasta grubuna ulaşmada güçlük yaratabilir. Semptomların genelde kişiye bağlı, zamanla gelişen, ilerleyen tarzda olması da diğer bir güçlük kaynağıdır. Hastaların semptom bildirmemesi, çoğunlukla horlamalarından rahatsız olan eşleri veya yakınları tarafından doktora götürülmeleri sık rastlanan bir durumdur.

Huzurevinde 65 yaş üstü yaşlılarda yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %62 olarak bildirilmiştir (21). Ancak, yaşın tek başına OUAS riskini artırıp artırmadığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Apne hipopne indeksine göre yapılan karşılaştırmalarda yaşlılarda daha sık bozukluk saptanmakta, ancak bunun gündüz uykululuk sonucu gelişen morbidite ve mortalite ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar yaşla birlikte tanı kriteri olarak kullanılan AHİ normal sınırının da değiştirilmesi (artırılması) gerektiğini ileri sürmektedir (22).

Orta yaş dönemindeki erkeklerde OUAS sıklığının kadınlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda 8/1'e dek yükselen erkek/kadın OUAS hasta oranı epidemiyolojik çalışmalarda 2/1- 3/1 gibi bildirilmiştir (23). Bu farklılık kadınların apne, horlama, boğulurcasına uyanma gibi OUAS semptomlarını daha az bildirmeleri, bu semptomlarla doktora daha az sıklıkla başvurmaları,

doktorların aynı yakınma ile gelen kadın hastada OUAS tanısını erkek hastaya göre daha az düşünmelerinden kaynaklanabilir. Yatak arkadaşları kadınlardaki horlama ve boğulur gibi olma semptomlarını daha az bildiriyor da olabilir. Bir araştırmaya göre erkeklerde OUAS'ın menapoz öncesi üreme dönemindeki kadınlara göre daha sık görülmesinde temel neden hormonlar nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasıdır (20).

Çocuklarda OUAS, erişkin dönemdekinden ayrı bir durum olarak incelenmelidir. Semptomlar, tanı kriterleri, tedavi yaklaşımları erişkin dönemdekinden farklıdır. Çocukluk döneminde OUAS hakkında, erişkinlerdeki kadar çok araştırma yapılmamıştır. Ancak 2 ay 6 yaş arası dönemde bildirilen prevalans %2,9 ve üzerindedir. Çocuklukta en sık OUAS görülen dönem, tonsillerin farinks içindeki hacımsal oranının fazla olduğu 2-6 yaş arası dönemdir. Çocukluk döneminde obezite ile OUAS ilişkisi, erişkin dönemdeki kadar belirgin değildir, cinsiyet dağılımı eşittir ve tekrarlayan apneler uyku yapısında bozulmaya yol açmaz. Çocuklarda OUAS ile kilo alamama, gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği sendromu arasında ilişki bildirilmiştir. Bu durum büyüme hormonu salgısının bozulmasından kaynaklanabilir. Çocuklarda OUAS gelişiminde anatomik faktörlerin rolü daha belirgindir. Down sendromu, orak hücreli anemi, nöromusküler hastalıklar, maltaz eksikliği ve genetik bozukluklarla OUAS birlikteliği bildirilmiştir (20).

## **2.2. Patofizyoloji**

Obstrüktif uyku apne sendromu üst havayolunda tekrarlayan tıkanma (kollaps) ile karakterizedir. Uyku sırasında üst havayolunda (farinkste) gelişen tıkanıklıkların hipoksemi, hiperkapni, otonomik sinir siteminde değişiklikler ve uykuda bölünmeye yol açması gibi sonuçları OUAS patofizyolojisinde belirleyicidir. Genetik ve çevresel etkenlerin yüz yapısı, üst havayolundaki yumuşak dokular, vücut yağ dağılımı, üst havayolunun nörolojik kontrolü, solunumun merkezi düzenlenişi gibi süreçleri ve OUAS gelişimini belirlediği söylenebilir (24).

### 2.2.1. Uyku

Uyku elektrofizyolojik olarak hızlı göz hareketlerinin olduğu REM dönemi ile hızlı göz hareketlerinin olmadığı non-REM (NREM) dönemi olarak incelenmektedir. NREM uyku ise dört evre içinde incelenir. Evre 1 ve 2 hafif uyku, evre 3 ve 4 ise derin uykudur. Derin uykunun beyin bir sonraki güne hazırlanması için gerektiği düşünülmektedir. EEG dalga aktivitesi yavaşladığı için derin uyku yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılmaktadır. Gece boyu tekrarlayan 90-120 dakika süreli döngülerle hafif uykudan derin uykuya geçilmekte, uykunun ikinci yarısında ise sıklaşan REM dönemleri yaşanmaktadır. REM dönemi beyin elektrik dalgalarının uyanıklıktakini andıran şekilde düzensiz olduğu (*paradoksal uyku*), rüya görülen dönemdir. REM döneminde solunum düzensizleşmekte, iskelet kaslarında hipotoni gelişmekte (dolayısıyla solunum diyaframa bağımlı hale gelmekte), solunum merkezinin kandaki karbondioksit oranındaki duyarlılığı azalmaktadır (23).

### 2.2.2. Üst Havayolu

Obstrüktif uyku apne sendromu patofizyolojisinde temel etkenin anatomik olarak küçük veya kapanmaya uygun farinks olduğu düşünülmektedir. Uyanıklıkta farinks açıklığını sağlayan refleksler uyku başlangıcı ile birlikte zayıflamakta, apne hipopne gelişimi kolaylaşmaktadır (25).

Farinks nazofarinks, orofarinks, hipofarinks olmak üzere anatomik olarak üç kısma ayrılmaktadır. Nazofarinks nazal turbinatlarla sert damak arasında, orofarinks nazal koana ile epiglot arasında, hipofarinks ise epiglot tabanı ile larinks arasındadır. Orofarinks retropalatal ve retrolingual olarak iki kesimde incelenebilir. Retropalatal kesim velofarinks olarak da adlandırılır, sert damak seviyesi ile yumuşak damak alt kısmı arasındadır. Retroglossal kesim ise yumuşak damak alt kısmı ile epiglot tabanı arasındadır. Farinkteki kapanma genelde kemik çatıdan yoksun olan velofarinkste (yumuşak damağın arkası) ve/veya orofarinkste (yumuşak damağın ucu ile epiglotis arasındaki kısım) oluşmaktadır (26,27).

Farinksin insanlarda yerine getirdiği bir çok fonksiyon arasında çiğneme, solunum, konuşma sayılabilir. İleri sürölen bir hipoteze göre evrimleşme sırasında konuşma için gerekli mobilizasyon larinksin hyoid kemiği desteğini yitirmesi ile sonuçlanmıştır. Farinks kemik çatıdan yoksun bir tüp gibi düşünölebilir ve açıklığı kapanma yönündeki kuvvetler (negatif intraluminal basınç ve dışardan bası yapan yağ dokusu gibi) ile dilatör kaslar arasındaki denge ile belirlenir. İnsanda farinks açıklığının sağlanması büyük oranda üst havayolunu dilate eden kasların etkinliğine bağlıdır (25).

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda farinksin kapanma eğiliminin arttığı ileri sürölmüş, horlayan asemptomatik kişiler ile tekrarlayan apne ve hipopnesi olan hastalarda yapılan çalışmada OUAS hastalarında üst havayolu kapanma eğilimi arttıka havayolu obstrüksiyonu derecesinin de arttığı gösterilmiştir (28). Farinks lümeni içindeki basınç ile duvar çevresindeki basınç farkı olan transmural basıncın azalması, farinksin dar olması anlamına gelir. Başka bir deyimle, farinks alanının sıfır olduğu transmural basınç farinksin kapanma basıncıdır. Obstrüktif uyku apne sendromunda kapanma basıncının normale göre artmış olduğu (farinksin normalden erken kapandığı), tedavi ile apnedeki düzelmeye uyku sırasında kritik basınç düşmesinin eşlik ettiği gösterilmiştir (29,30).

Burun tek başına OUAS nedeni olmasa da hastalık patofizyolojisinde önemli yere sahiptir. Gece uyku sırasında ağız içi direnç burundakinden yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, burunda meydana gelecek herhangi bir tıkanıklık üst havayolunda sağlam bir çatıya sahip olmayan farenksin kapanmasını da kolaylaştıracaktır (25).

Uyanıklık sırasında nöromusköler kompensasyon mekanizmaları, farinkste dilate edici kasların etkinliğini artırarak farinks açıklığının korunmasını sağlar. Uykuya geçişle bu koruyucu mekanizma kaybolur, farinkste kapanma oluşur. Gelişen hipoksemi ve hiperkapni solunumu uyarır, solunum çabasında artışla uyanma (arousal) ve solunumda düzelme meydana gelir. Hasta uykuya daldıktan

sonra döngü tekrar eder. Sık uyku bölünmesi ve tekrarlayan hipoksemi ve hiperkapni sonuçları hastalık tablosunu oluşturur (25).

Artmış solunum çabası göğüs kafesindeki sinir uçları ile birlikte farinkteki reseptörleri uyarıp uyanmaya yol açar (31). Uyanma sonucu üst havayolu dilatör kas etkinliğindeki artış, apneyi sonlandırır. Gece içinde defalarca (yüzlerce) tekrarlanan bu döngü uyku yapısını bozmakta, gündüz uykululuk, trafik ve iş kazası gibi sonuçları beraberinde getirmektedir (32,33).

Uyku ile birlikte üst havayolunun kapanmasındaki önemli mekanizma, üst havayolu dilatör kasları ile inspiratuar kaslar arasındaki uyumsuzluktur (31). Normalde üst havayolu dilatörleri inspiryum sırasında üst havayolunu açık tutmak için inspiratuar kaslardan önce kasılır. Uyku sırasında üst havayolu dilatörlerine giden uyarının azalması ile bu kasların etkinliği azalır. Bir anlamda uyku sırasında diyaframa göre üst havayolu dilatörlerinin pasif konuma geldiği söylenebilir. Negatif inspiratuar basınca karşı koyamayan üst havayolu, en zayıf noktasından kapanmaktadır (34).

### **2.3. Obstrüktif Uyku Apnesi Tanısı**

Her hastalıkta olduğu gibi OUAS tanısı için de klinik özellikler, öykü, fizik inceleme ve sonrasında laboratuvar yöntemlerinin kullanımı önem taşımaktadır.

#### **2.3.1. Risk Faktörleri**

Obstrüktif uyku apne sendromu için bilinen başlıca risk faktörleri obezite, geniş boyun çevresi, kraniyofasial anomaliler, hipotiroidizm ve akromegalidir. Bu etkenler üst havayolu açıklığını farinks çevresindeki yağlı dokuda artış (obezite) veya farinks içindeki dokuda artış (hipotiroidizm, akromegali) nedeniyle daraltmakta, uyku sırasında yineleyen solunum bozukluklarını (apne ve hipopne) kolaylaştırmaktadır (20).

Hastalık patofizyolojisinde temel yere sahip olan havayolu büyüklüğü kemik yapısını, dil büyüklüğünü ve tonsilleri etkileyen genetik faktörlerle, obezite gibi (kısmen) kazanılmış etkenler tarafından belirlenmektedir (25).

Obezite havayolu çevresinde yağ birikimi ve kasların etkinliğini azaltma şeklinde etki ederek üst havayolu kapanma eğilimini artırmaktadır. Obezite ile OUAS riski yaklaşık 10-14 kat artmakta, en belirgin artış orta yaş erişkinlerde görülmektedir (35). Bazı araştırmacılar boyun bölgesinde yağ dokusu artışının daha önemli olduğunu, bu nedenle OUAS riskini belirlemede boyun çevresi ölçümünün vücut kitle indeksine göre daha geçerli olduğunu belirtmişlerdir. Boyun çevresinin <37 cm ve >48 cm olması düşük ve yüksek OUAS riski olarak tanımlanmıştır (36).

Aynı aileden OUAS'lı olguların bildirilmesi ve OUAS hastalarının çocuklarında uyku sırasında gösterilen solunumsal bozukluklar, OUAS gelişiminde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (24,27). Hastalığın multigenetik, hastalıkla ilişkili ara fenotiplerin (AHI, boyun çevresi, vücut kitle indeksi, posterior havayolu, intermaksiller uzunluk vb.) ise oligogenik olarak belirlendiğini düşündüren bulgular vardır. Aday genler arasında solunum, metabolizma ve uyku fenotiplerini etkileyen proteinler bulunmaktadır (37). Tarama yöntemi ile kraniyofasiyal anomalilerin önceden saptanması bugün için değilse de gelecekte risk altındaki ailelere yardımcı olabilir (38).

Alkol ve benzodiyazepinler gibi sedatifler farinksteki kas tonusunu azaltarak horlamaya, horlayan kişilerde obstrüktif apneye yol açabilir. Bu nedenle uyku apnesinden şüphelenilen hastalara alkol ve sedatif kullanımının sakıncaları hakkında bilgi vermek önemlidir (27).

Klinik olarak OUAS tahmininde bulunmak her zaman başarılı olmayabilir. Uyku uzmanlarının sadece öykü ve fizik inceleme ile yaptıkları hastalık tahmininde %50 oranında yanlışları saptanmıştır. Hastalık semptomları ve bulguları nonspesifik olduğundan tanı tahmininde başarıyı artırmak için bunların kombine edilmesi önerilmektedir (39). Üst havayolunda retropalatal, retrolingual alanda veya

nazal pasajda darlıklar tek başına OUAS'dan sorumlu olmaktan çok, hastalığın aşık hale gelmesini kolaylaştırıcı etkenler olarak düşünölmelidir. Tipik OUAS hastası görünümü taşımayan, obez olmayan, kraniyofasiyal yapısı normal, bilişsel sorunu olmayan kadın hastalar uykusuzluk yakınmaları ile hekime başvurduğunda gerekli incelemeler sonunda OUAS tanısına ulaşılabilir (20).

### 2.3.2. Klinik Belirtiler

Obstrüktif uyku apne sendromunda sıkça bildirilen semptomlar gürültü horlama, gündüz uykululuk hali, gece boğulacakmış gibi nefes darlığı hissetme, sabah yorgun dinlenmemiş uyanma, huzursuz uyku, sabah başağrısıdır. Uykusuzluk nedeniyle kişide çabuk sinirlenme, uyumsuzluk gibi değişiklikler izlenebilir. Noktüri, enürezis, libidoda azalma, gastroözofagial reflü semptomları daha az sıklıkla bildirilen yakınmalardır. Hastanın eşi tanık olduğu apneler nedeniyle endişelenebilir. Tanıklı apne ve horlamanın sorgulanması açısından eşlerin bildirimini önemlidir. Hastanın eşinin (veya uykusuna tanık olan kişinin) uyku ile ilgili gözlemleri öğrenilmeden alınan öykü eksik olacaktır (5).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastaları hem uyku hem de uyanıklık durumunu etkileyen semptomlara sahiptir. Gürültü horlama ve gündüz aşırı uykulu olma hali en sık bildirilen semptomlardır. Ancak, semptomların nonspesifik olması tanıda gecikmelere yol açabilir. Temel semptomlar hastaların farkında olmadıkları, algılamada güçlük çektikleri veya bildirmekten kaçındıkları horlama, gündüz uykulu hal ve konsantrasyon güçlüğüdür. Hastalar uykulu olma ile ilgili yakınmalarını yorgunluğa bağlayabilir veya uykulu olduklarını sosyal nedenlerle saklayabilir. Tanıklı apnenin OUAS olmayan kişilerin %6'sında bildirildiği de saptanmıştır (40).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastaları psikiyatri (depresyon, anksiyete, davranış sorunları), nöroloji (epilepsi, inme, sabah başağrısı), gastroenteroloji (gastroözofagiyal reflü), göğüs hastalıkları (noktürnal dispne, solunum yetmezliği), kardiyoloji (hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, noktürnal anjina, myokard infarktüsü, bradiaritmiler başta olmak üzere aritmiler, kalp yetmezliği, kor pulmonale, artmış pulmoner basınç), kulak burun boğaz (horlama, boğaz ağrısı, seste



kabalaşma), üroloji (noktüri, empotans, erektil disfonksiyon), endokrinoloji (hipotiroidizm, akromegali, diyabetes mellitus), hematoloji (polisitemi), anestezi (entubasyon güçlüğü) gibi bir çok farklı uzmanlık alanının karşısına çıkabilir (40).

Horlama OUAS'da en sık görülen semptom (%70-95) olmasına karşın hastalık tahmininde pek yararlı değildir, çünkü toplumda da sık görülmektedir. Erişkin toplumda yapılan araştırmalarda erkeklerde %35-45, kadınlarda %15-28 oranında horlama bildirilmiştir (3). Çok basit gibi görünmesine karşın horlama için üzerinde anlaşılmış objektif bir tanım yoktur. Obstrüktif uyku apne sendromunda horlama genellikle gürültüdür, hemen her gece olmakta, gecenin çoğunu kapsamakta, yan yatar pozisyonunda azalmakla birlikte her yatış pozisyonunda gözlenebilmektedir. Hastanın yatak arkadaşının horlama gürültüsünden rahatsız olması nedeniyle ayrı bir odaya taşınması nadir değildir (20). Horlama ile OUAS ilişkisini inceleyen 1409 hasta içeren bir çalışmada, horlama bildirim ve tanıklı apne sıklığı ile OUAS riskinin artış gösterdiği bulunmuştur (41).

Hastalar panik içinde boğulma hissi ile uyanmaktan yakınabilirler. Bu durum gece nefes darlığına yol açabilen paroksizmal noktürnal dispne, noktürnal astma, akut laringeal stridor, kalp yetmezliği ile birlikte olan Cheyne-Stokes solunum gibi durumlarla karışabilir. OUAS'da boğulurcasına uyanma ve nefes darlığının kısa (birkaç saniye) sürmesi ve eşlik eden diğer nedenlerin başka belirtilerinin olması ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda semptomların çoğu uyku bölünmesine bağlıdır. Zihinsel semptomların gelişiminde hipokseminin rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı bilişsel bozuklukların uyku bölünmesinden çok hipoksemiden kaynaklandığı düşünülmektedir (20). Libido azalması ve erektil disfonksiyonun nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Olası nedenler içinde testosteron düzeyinin azalması, uykunun bozulması, horlama, uykuda solunum bozukluğu ve yetersiz uyku sonucu eşlerin birbirine ilgisinin azalması sayılabilir (20). Noktüri nedeni apne ve hipopnelerle birlikte solunum çabasının artması ile

göğüs kafesi içindeki basınç değişiklikler oluşması ve sonuçta atrial natriüretik faktör salgısı artışı ve renin anjiotensin sisteminin bozulmasıdır (20).

Obstrüktif uyku apne sendromu ile birlikte insomnia (uykuya başlamakta ve sürdürmede güçlük, “uykuyu alamama”, uykusuzluk) görülebilir. Amerikan Uyku Hastalıkları Birliği (ASDA) uykulu olma düzeyini dikkat gerektirmeyen durumlarda (hafif), dikkat gerektiren durumlarda (orta), aktif olmayı gerektiren durumlarda (ağır) olarak sınıflamıştır (40). Ağır düzeyde insomniası olan hastanın dikkat gerektiren işlerde çalışıyor olması sağlık açısından riskli olacaktır.

Gündüz uykululuk hali çeşitli standart anket formları ile ölçülebilir. En yaygın olarak kullanılan değerlendirme formlarından Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) gün içi çeşitli durumlarda kişinin uykuya eğilimini ölçmeye çalışmaktadır. Bu ölçek hasta tarafından doldurulan, değişik durumda uykuya dalma olasılığını içermektedir. Subjektif bir yöntem olması nedeniyle EUÖ'nin tek başına gündüz uykululuk şiddetini ölçmekten çok, aynı hastada uykululuk durumunun gidişini izlemek için yararlı olacağı düşünülmektedir. Uykulu olma halini objektif olarak ölçmek için kullanılan MSLT ('multiple sleep latency test': tekrarlanan uyku latansı testi; gün içi kayıt alınan bir odada herhangi bir uyarı olmadan hastanın uykuya dalma zamanının ölçülmesine dayanır) ve MWT ('maintenance of wakefulness test': uyanıklığı sürdürme testi; uyumayı sağlayıcı uyarıların varlığında hastanın uyanık kalabildiği sürenin ölçümüne dayanır) gibi testler, iş koşulları kaza yapma riski taşıyan hastalarda gerekli olabilir (20). MSLT uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde, özellikle narkolepsi tanısında kullanılan standardize edilmiş bir testtir. MWT daha objektif olabilir, ancak uygulama güçlüklerinden dolayı sık kullanılmamaktadır (3).

### 2.3.3. Fizik İnceleme Bulguları

Fizik incelemede OUAS tanısını koyduracak bir bulgu yoktur. Hastalarda sıklıkla sistemik hipertansiyon saptanır. Tipik olarak obez, kısa boyunlu morfoloji tanımlanmıştır. Hastalık daha çok orta yaş erkeklerde görülmektedir. Ancak fizik inceleme bulgularının hiç biri hastalık tanısı için şart değildir (20). Fizik incelemede

üst havayolu ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septal deviasyon, tonsiller hipertrofi, retrognati gibi) araştırılmalıdır (42).

#### 2.3.4. Tanı

Uyku apnesi de dahil olmak üzere uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek tanı aracı polisomnografidir (PSG). Obstrüktif uyku apnesi sendromu tanısı için laboratuvar tek başına yeterli değildir. Bu konuda laboratuvar sonuçlarını doğru yorumlayabilecek deneyimli uzmanlara gereksinim vardır (3).

Polisomnografide temel olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedilir. Uyku kaydı ve evrelemesi EEG (elektroensefalogram), EOG (elektrookulogram) ve EMG (elektromiyogram) ile yapılır. Uyku evrelemesi için EEG elektrodları kullanılır. Ek olarak hızlı göz hareketlerini izlemek için EOG elektrodları ve azalmış kas aktivitesini kaydetmek için çeneye yapıştırılan EMG elektrodu REM dönemini tanımaya yardımcı olur. Horlama boyun üzerine yerleştirilen küçük bir mikrofon ile kaydedilir. EKG elektrodları kalp ritmindeki değişiklikleri izlemek için kullanılır. Parmak üzerine yerleştirilen pulse (nabız) oksimetresi oksijen saturasyonu ve kalp hızını izlemede yararlıdır. Apne ve hipopne tanısı için hava akımında veya “tidal volüm”de belirgin azalma (apne için hava akımı sinyalinin tamamen düzleşmesi, hipopne için bazal dalga amplitüdünde en az %30 azalma) ve sıklıkla O<sub>2</sub> saturasyonunda düşme (desaturasyon) ve/veya uyanma kaydedilir (3).

Solunum çabası obstrüktif apnede santral karın ve göğüs çevresine kuşak şekilde sarılan elektrodlarla anlaşılır. Tanım olarak obstrüktif apne sırasında solunum çabası izlenir, ancak karın ve göğüs hareketi normal solunumda olduğu gibi eş zamanlı değil, düzensiz ve uyumsuzdur (paradoksal solunum). Santral apnede ise solunum çabası kaybolur. Üçüncü bir tür olan mikst apnede ilk başta solunum çabası yokken apnenin son kısmında solunum çabası izlenir. Bacak hareketi tibialis anterior kası üzerinde bağlanan EMG elektrodu ile kaydedilir, uyanma sırasında kas aktivitesinin artışının izlenmesine ve periyodik bacak hareketi sendromu tanısına yardımcı olur (3). Solunumsal bozuklukların -özellikle hipopne- tanımı tam

belirlenmemiştir. Çeşitli hipone tanımları içinde tekrarlanabilirliği en yüksek olanın oksijen desaturasyonunu içeren tanım olduğu kaydedilmiş, hipopne tanımı için “torakoadominal hareket veya hava akımında normale göre %30’luk azalma ile birlikte en az %4’lük oksijen desaturasyonu bulunması” önerilmiştir (14).

Hastalık tanı kriterlerinden olmasına karşın polisomnografi sırasında saptanan AHİ’nin geçerli bir hastalık göstergesi olup olmadığı tartışmalıdır. Otuz dört OUAS hastası üzerinde yapılan çalışmada üç OUAS bileşeninin (oksijen desaturasyonu, uyanma (arousal) ve solunum çabası) birbirleriyle olan ilişkileri incelenmiş, hafif-orta şiddetteki hastalarda oksijen desaturasyonu olmaksızın solunum çabasına bağlı uyanma gözlenmiş, benzer AHİ değerine sahip hastalarda oksijen desaturasyonu ile uyanma sıklığının farklılık gösterdiği bulunmuş ve AHİ’nin artmış solunum çabası ile negatifleşen özofagus basıncını yeterince yansıtmadığı kaydedilmiştir. OUAS tanımlaması ve anlaşılması için hastalığın üç bileşeninin (oksijen desaturasyonu, uyanma ve solunum çabası) ayrı ayrı incelenmesi gerektiği belirtilmiştir (24).

Apne hipopne indeksinin gecedan geceye tekrarlanabilirliği iyi düzeyde olmasına karşın laboratuvarlar arası ölçümler farklılıklar gösterebilir. Ayrıca AHİ solunum bozukluğunun süresi, hipoksemi ve uyanma hakkında bilgi vermez. Altta yatan periyodik solunum, Cheyne Stokes solunumu ile birlikte santral apne/hipopne bulunabilir. Solunumla ilgili diğer bozukluklar kalp yetmezliği ve merkezi sinir sistemi hastalığı ile görülür ve özellikle yaşlı hastalarda daha siktir. Bu nedenle apne hipopne indeksinin yaşlı bir hastada taşıdığı anlam genç bir hastadakinden farklı olacaktır (37). Laboratuvarda kesitsel olarak bir gecede yapılan ölçüm hastanın normal uyku düzenini yansıtmayabilir. Bu nedenle test sonucu hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik olarak OUAS’dan şüphelenilen hastalarda test sonucu normal çıksa da ikinci gece tanı amaçlı test tekrarı düşünülebilir.

### **2.3.5. Ayırıcı Tanı**

Obstrüktif uyku apne sendromu uyku hastalıkları sınıflamasındaki 88 hastalık arasında iyi tanımlanmış 13 intrinsik dissomnia nedeninden birisidir. Ayırıcı tanıda santral uyku apnesi yanında en sık görülen intrinsik dissomni nedenleri olan periyodik

bacak hareket bozukluğu (periodic leg movement disorder), narkolepsi, post-travmatik hipersomniler de göz önünde bulundurulmalıdır (20).

### **2.3.5.1. Santral Uyku Apnesi**

Uyku sırasında solunum güdüsünü geçici olarak bozan değişik bir çok durum santral uyku apne sendromuna neden olabilir. Nedenler arasında kalp yetmezliği (Cheyne Stokes solunumu), serebral dejenerasyon, beyin sapının infeksiyon veya infarktüs ile etkilenmesi sayılabilir. Bu durumda uyanıklık solunum güdüsünün kaybı önemlidir. Solunum çabasının zayıf olduğu bazı OUAS hastalarında, obezite, muskuler distrofi vb., solunum kaydının bozulduğu durumlar santral apne ile karışabilir. Göğüs duvarının restriktif hastalıkları da (skolyoz, torakoplasti vb.) nöromuskuler hastalıkların bir kısmında olduğu gibi noktürnal hipoventilasyona yol açabilir. Başka bir nedene bağlı olmaksızın santral uyku apnesi görülmesi oldukça azdır. Patogeneizde önemli nokta, uyanıklık sırasında solunuma yardımcı olan mekanizmaların uyku sırasında özellikle REM döneminde işlevsiz olmasıdır. Noktürnal hipoventilasyonla beliren hastalıklarda tedavi, gece nazal maske yardımıyla ventilasyondur. REM dönemini baskılayan protriptilin vb., ilaçlar geçici yarar sağlayabilir (43).

### **2.4. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromunda Tedavi**

Tedavide ilk aşamada OUAS için geri dönüşümlü nedenler mutlak araştırılmalıdır. Örneğin adenotonsiller hipertrofi gibi anatomik bozukluklar OUAS' na neden olabilir. Hava yolu açıklığını sağlamak için mandibuler ve dilin geriye düşmesini engelleyen cihazlar kullanılarak retroglossal kollaps önlenir. Keza uvulopalatofaringoplasti ve lazerle uvulopalatoplasti gibi cerrahi yöntemleriyle bu kollaps önlenir. Fakat bu yöntemler olguların sadece yarısında etkin olup horlamayı azaltabilirler (44). OUAS tedavisinde kilo verilmesi ve alkol alımından kaçınılması önemlidir (45).

OUAS tedavisinde en çok kullanılan tedavi yöntemi Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP) uygulamasıdır. Bu yöntemle 3,7 mmHg basınç düzeylerinde

hava verilir. Bazı hastaların bunu tolere etmeleri zor olabilir. Bu yöntem ile intratorasik basınç artar ve böylece afterload, preload ve diyastolik doluş basıncı azalır ve kardiyak performans artar (45-47). CPAP ile atelettazik akciğer alanları iyileşir ve akciğerlerde oksijen transferi iyileşir. Pulmoner hipertansiyon gelişimi önlenir. Hastanın solunumu stabilize olur, apne ve hipopne atakları ve uyanma sayıları azalır. Ortalama kan oksijen saturasyonu artar. Sempatik aktivasyon geriler. Gündüz uyuklamaları ve yorgunluk azalırken efor kapasitesi ve ejeksiyon fraksiyonu artar. Koroner arter hastalığı olanlarda gece gelen angina nöbetleri sıklığı azalır (48). Ventilasyonun düzelmesinin en önemli etkilerinden birisi de oksidatif stresin azalması ve böylece endotel fonksiyonunun iyileşmesidir. Uykü apne sendromlarında sıklıkla gözlenen dirençli hipertansiyonun kontrolü sağlanır. Kalp yetmezlikli olgularda CPAP tedavisinin etkisi beta-bloker tedavinin kronik etkilerine benzerdir. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı azalır, miyokardiyal oksijen temini artar, sempatik aktivasyon baskılanır (46,49).

## **2.5. Obstrüktif Uykü Apnesinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Akut Fizyolojik Etkileri**

### **2.5.1. Otonomik Aktivite**

İnspirasyon ile akciğerlerin şişirilmesinin sempatik deşarj üzerine inhibitör etkisi vardır (50). Nefes tutma veya obstrüktif apne episodü nedeniyle respirasyonun durması sempatik aktivite artışına neden olmaktadır. Bununla birlikte nefes tutma veya obstrüktif apne episodü sırasında dışarıdan oksijen uygulanması ile sempatik aktivite artışı engellenmektedir (51). Bu gözlemler apne sırasında izlenen sempatik aktivite artışından hipoksinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli çalışmalarda hipoksinin sempatik aktivite artırıcı etkisinin periferik kemoreseptörler aracılığı ile olduğu ortaya konmuştur (52,53). Apne sırasında oluşan hiperkapninin de sempatik aktivite artışına neden olduğu gösterilmiştir. Deney hayvanlarında karotid cisimciğinin cerrahi yolla çıkartılması ile kronik aralıklı hipoksinin hipertansiyon gelişimi üzerine olan etkisinin azaldığı saptanmıştır (54).

Ekspirasyon sonunda sempatik aktivitede ani düşme gözlenir. Sempatik aktivitedeki düşüşün oksijen desatürasyonunun periferik reseptörler tarafından henüz algılanmadığı inspirasyonun başlama zamanı ile kesişmesi, akciğerlerin gerilmesi veya baroreseptör kaynaklı reflekslerin bu gözlemden sorumlu olduğunu düşündürmektedir (55).

Hipoksemi normalde hiperpne ve kalp hızında artışa yola açmaktadır. Obstrüktif uyku apnesi sendromunda apne epizodu başlangıcında akciğerlerde genişleme olmadan hipoksemi ile birlikte karotid cisimciklerinin uyarısı vagal tonusu artırmaktadır. Apnenin sonunda arousal ve hipoksemi ile birlikte sempatik sinir sistemi uyarılmakta, adrenerjik deşarj ile kalp hızı, kan basıncı ve myokard kontraktilitesi artmaktadır (56). Solunum uyarısı ile hiperventilasyon gerçekleşmekte, PaCO<sub>2</sub> düşmekte, vagal tonus uyarılmaktadır (57). Apne süresince artan sempatik sinir sistem aktivitesi apne sonlanması ve uyanma (arousal) ile tepe noktasına varır, solunumun tekrar normale gelmesi ile kaybolur. Sempatik aktiviteyi artıran nedenler arasında kandaki oksijen basıncı, üst havayolu ve solunum çabası ve kortikal veya subkortikal bölgeden gelen doğrudan uyarılar sorumlu tutulmaktadır. Apne sonunda kardiyak output düşmesi olduğu, kalp hızındaki artışın bunu yeterince karşılayamadığı, bu değişikliğin uyku evresine bağlı olduğu bildirilmiştir (11).

### **2.5.2. Hemodinamik Etkiler**

Obstrüktif apne epizodları kapalı havayoluna karşı soluma gayreti ile ilişkilidir. Hava akımı olmadan akciğerlerin şişirmeye çalışılması intratorasik basınçta düşme ile sonuçlanır. Tekrarlayan solunumsal çabalar sırasında intratorasik basınçta meydana gelen değişikliklerin kardiyak önyük (preload) ve ardyük (afterload) üzerine olumsuz etkileri vardır (58). Sol ventrikül ardyüğü sol ventrikül transmural basıncı tarafından belirlenir. Tanım olarak sol ventrikül transmural basıncı intratorasik basınç ile sol ventrikül sistol sonu basıncı arasındaki farktır (59). Obstrüktif uyku apnesinde apne epizodları sırasında kapalı havayoluna karşı soluma gayreti ile abartılı olarak düşen intratorasik basınç sol ventrikül ardyükünde artış ile sonuçlanır. Eş zamanlı olarak santral venöz basınçtaki düşmeye bağlı olarak venöz dönüş artar. Sonuç olarak artan sağ ventrikül diyastol sonu hacmi sol ventrikül

dolumunu azaltır. Artan ardyük ve azalan önyük nedeniyle intratorasik basınç düşmesiyle orantılı olarak kardiyak atım hacminde azalma izlenir (60,61).

## **2.6. Obstrüktif Uyku Apnesinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Kronik Fizyolojik Etkileri**

### **2.6.1. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesi**

Tekrarlayan hipoksi sempatik sinir sistemi aktivitesinde kronik artış ile sonuçlanmaktadır (55). Sempatik tonüs artışından hiperkapniden çok hipoksi sorumlu tutulmaktadır (62). Hipoksik uyarının sürekli olması yanında obstrüktif uyku apnesi sendromundaki gibi aralıklı olmasının da sempatik tonüs artışına neden olabileceği bildirilmiştir (52,63). Bu gözlemler obstrüktif uyku hastalarında sık olarak gözlenen hipertansiyonun ve çeşitli aritmilerin nedenini açıklayabilir.

### **2.6.2. Periferik Endotel Fonksiyonu**

Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile yakından ilişkilidir. Obstrüktif uyku apnesinin ve neden olduğu tekrarlayan hipoksik atakların vasküler fonksiyonlar üzerine olan etkileri yoğun araştırma konusu olmayı sürdürmektedir. Kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olabilirken; kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda düz kas proliferasyonu ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açabilmektedir (64).

Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, OUAS'lı hastalarda ön kol damarlarında asetil kolin uyarısına vazodilatör yanıtın azalmış olduğu gösterilmiştir (65,66). Ayrıca OUAS'ın şiddeti ile de endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (67).

OUAS'da tekrarlayan apne ve hipoksi atakları vasküler duvarda çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin artışı ile belgelenen



inflatuvar yanıtı neden olmaktadır (64). Vasküler inflamatuvar yanıt ve vasküler oksidatif stres NO sentezini azaltıp NO yıkımını artırmakta ve sonuçta NO biyoyararlanımını azaltmaktadır (68-71). OUAS hastalarında nitrik oksit biyoyararlanımındaki azalma, serum nitrit/nitrat konsantrasyonlarının ölçümleri ile çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (72-74). Nazal CPAP tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP düzeylerinde azalma ve NO seviyelerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (69,70,72,74). OUAS'lı hastalarda ekspresyonunun arttığı gösterilen CD15 ve CD11c monosit adezyon moleküllerinin CPAP tedavisi ile ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir (68). Başka bir çalışmada endotel fonksiyonlarının bozulmasında önemli etkileri olan “endotelin-1” düzeylerinin OUAS hastalarında arttığı ve nazal CPAP tedavisinden sonra düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (75).

## **2.7. Obstrüktif Uyku Apnesi ve İlişkili Olduğu Kardiyovasküler Hastalıklar**

### **2.7.1. OUAS ve Hipertansiyon**

Günümüzde obstrüktif uyku apnesi kronik hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. OUAS ve hipertansiyon arasındaki ilişki, bir seri toplum bazlı çalışmalar ile hipertansiyon ve uyku bozuklukları kliniklerine başvuran hastalar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalarda ortaya konmuştur (76,77). OUAS'ın gece uykusu sırasında kan basıncını akut şekilde yükseltme yeteneği çoğunlukla 24 saatlik dönemde “non-dipper” bir kan basıncı seyriyle sonuçlanır (78). Non-dipper hipertansif hastalarda OUAS prevalansı çok yüksek (yaklaşık % 90) bulunmuştur (79,80).

Bu güne kadar OUAS'ın doğal seyri ve eşlik eden hipertansiyon insidansı konusunda yapılmış en geniş longitudinal araştırma, 709 olgunun 4 yıl, 184 olgunun 8 yıl takip edildiği Wisconsin Uyku Grubu Çalışmasıdır (81). Bu çalışmada, uyku solunum bozukluğu ile başlangıçta ve 4 yıl sonra gelişen yeni hipertansiyon arasında bağımsız bir doz-yanıt ilişkisinin olduğunu gösterilmiştir. İzlemde hipertansiyon

gelişmesi için saptanan odds oranları, başlangıç AHİ değeri <5, 5 ile 15 arası ve >15 olanlar için sırasıyla 1,42; 2,03 ve 2,89 olarak bildirilmiştir.

OUAS ve hipertansiyon arasındaki ilişki konusunda yeni kanıtlar, Duran ve arkadaşlarının (82) gerçekleştirdikleri bir çalışmadan gelmiştir. Bu çalışmada, yaşları 30-70 arasında toplam 2148 olgu uyku solunum bozukluğu açısından elektrokardiyogram, arteriyel oksijen saturasyonu ve respirasyon kayıt sistemi kullanılarak evlerinde taranmış, 442 olgunun (taranan grubun % 21' i) olası OUAS' lu olduğu saptanmıştır. Bunların 390'ına (% 82) ve 165 kontrol katılımcıya uyku laboratuvarında polisomnografi uygulanmıştır. Erkeklerin % 19' unda ve kadınların ise % 15' inde 10 veya daha yüksek AHİ değerleri saptanmıştır. OUAS prevalansının yaş ile arttığı ve her 10 yıllık artış için risk oranının 2,2 olduğu belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve sigara/alkol kullanım alışkanlıklarındaki farklılıklar gözetildikten sonra hipertansiyon ile olan ilişkisi için düzeltilmiş risk oranı, farklı AHİ kesim noktalarına göre 1,30 ile 2,47 arasında yer almıştır. Çalışmada, OUAS ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösteren risk oranı AHİ kategorisine göre yükselmemiştir; bunun nedeni çalışma grubunun nispeten küçük olması olabilir.

Örneklem boyutunun yüklediği sorun, Lavie ve arkadaşlarının (83) yapmış oldukları bir çalışmada giderilmiştir. OUAS şüphesiyle uyku kliniğine başvurmuş, yaşları 20-85 arasında olan, toplam 2677 yetişkinin polisomnografi ile incelendiği bu çalışmada yaş ve cinsiyetin etkisi dışlanarak yapılan çok değişkenli regresyon analizlerinde AHİ, diyastolik ve sistolik kan basıncıyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Çalışmada boyun çevresi, kan basıncı değerlerinin artışıyla bağlantılı en önemli vücut ölçüsü parametresi olmasına rağmen, bu parametrenin regresyon analiz modeline ilave edilmesi dahi, AHİ' nin hipertansiyon için bağımsız bir belirleyici olduğunu dışlamamıştır. Sonuç olarak; (1) Şiddetli OUAS' lu olgularda normal olgulara göre sabahları daha yüksek sistolik (6 mmHg) ve diyastolik (4,2 mmHg) kan basıncı değerleri olduğu, (2) AHİ değerlerinin artmasıyla ve gece oksijen saturasyon düzeylerindeki düşmeyle paralel olarak hipertansiyonun arttığı, (3) uyku saati başına düşen her bir apneik nöbetin, hipertansiyon riskini yaklaşık % 1 arttırdığı görülmüştür.

OUAS ile hipertansiyon arasındaki ilişki konusunda inandırıcı kanıtlar Nieto ve arkadaşları (84) tarafından yapılmış topluma dayalı geniş bir çalışmada da bildirilmiştir. Bu çalışmada, 39 yaşın üstünde toplam 6132 olgu, oksihemoglobin saturasyonu ve uyanıklık indeksi (uyku saati başına ortalama uyanma sayısı) saptanması dahil gece boyu polisomnografiye alınmıştır. Kan basıncının, AHİ ve uyanma indeksi ile doğrusal ilişkili olduğu saptanmıştır. Uyku zamanının % 12' sinden çoğu % 90'dan daha az bir arteriyel oksijen saturasyonu ile geçirildiğinde, hipertansiyon için rölatif risk 1,45 olarak belirtilmiştir. Sonuç olarak toplumdaki orta ve ileri yaşlı kişilerde, uyku solunum bozukluklarının hipertansiyon ile bağımsız bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir.

Uyku solunum bozuklukları ile hipertansiyon arasında bir neden-sonuç ilişkisinin varlığı iki çalışma ile daha desteklenmiştir. Ohayon ve arkadaşlarının (85) gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmada, yaşları 15-100 arası 13.057 olgu incelenmiş ve OUAS prevalansı % 1,1-1,9 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, kan basıncını etkileyebilen faktörlerin dışlandığı çok değişkenli analizlerde OUAS' nun hipertansiyon için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, uyku esnasında horlama ve nefesin durması ile hipertansiyon insidansı arasında anlamlı ilişkili gösterilememiştir. İkinci çalışma Logan ve arkadaşlarının (86) ilaca dirençli hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda yaptıkları OUAS prevalansı çalışmasıdır. Çalışmada 41 olgu polisomnografi ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile incelenmiş olup OUAS prevalansı erkeklerde %96, kadınlarda %65 oranında bildirilmiştir. Bu hastalardaki olağanüstü yüksek OUAS prevelansı, sendromun ilaca dirençli hipertansiyon patogenezindeki potansiyel rolünü desteklemektedir.

OUAS'ın CPAP ile tedavisinin ofis, intraarteriyel ve ambulatuvar kan basıncı değerlerinde düşmeye neden olduğu çeşitli küçük çaplı randomize olmayan çalışmalarda ortaya konmuştur (87,88). CPAP tedavisi apne ile ilişkili sempatik aktivasyonda da azalmaya yol açmaktadır. Yakın zamanlarda yayınlanan prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada da CPAP tedavisinin OUAS ile ilişkili hipertansiyonu düzeltici etkisi desteklenmiştir (89).

### 2.7.2. OUAS ve Ateroskleroz Risk Faktörleri

Obstrüktif uyku apnesi olan hastaların çoğunda eş zamanlı olarak sistemik hipertansiyon, santral obesite ve insülin direncini de kapsayan metabolik sendrom özellikleri bulunmaktadır (90,91). Atmış beş yaş altı OUAS hastalarında apne hipopne indeksinin vücut-kitle indeksi, bel/kalça oranı, hipertansiyon ve diyabet varlığı ve serum trigliserid düzeyleri ile pozitif yönde, serum HDL düzeyleri ile ise negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). OUAS ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiden büyük ölçüde obesitenin sorumlu olduğu öngörülse de bir çalışmada AHI'nin vücut-kitle indeksi için düzeltme yapıldıktan sonra insülin direnci için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (93). CPAP tedavisi alan obstrüktif uyku apnesi olan tip 2 diyabetli hastaların çalışıldığı bir çalışmada Brooks ve ark., vücut ağırlığı ve ilaç tedavisinde değişiklik olmadan insülin direncinde düzelme olduğunu bildirmişlerdir (94). OUAS ile insülin direnci artışı arasındaki ilişkiden sorumlu olabilecek potansiyel bir mekanizma OUAS hastalarında gözlenen kronik sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi olabilir (95).

### 2.7.3. OUAS ve Kalp Yetmezliği

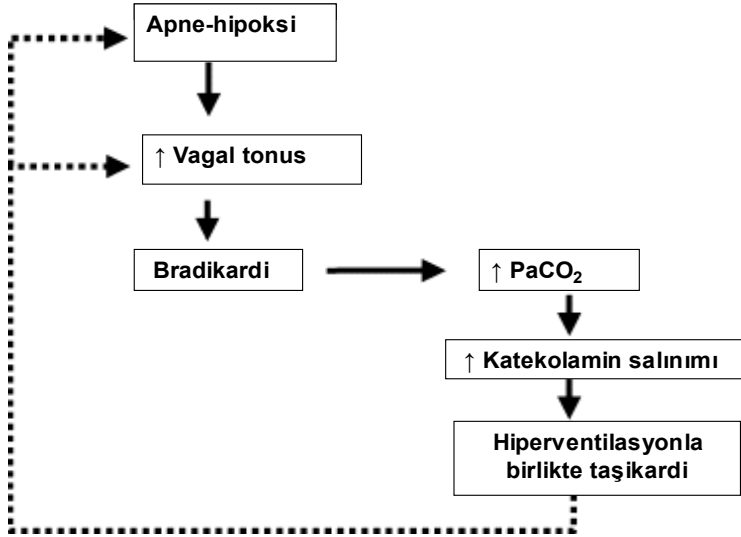
Obstrüktif uyku apnesi kalp yetmezliği hastalarında sık rastlanan bir bulgudur. Javaheri ve ark. 81 erkek kalp yetmezliği hastasına polisomnografi yapmışlar ve hastaların %11'inde OUAS olduğunu göstermişlerdir (96). Aynı çalışmada kalp yetmezliği hastalarının %40'ında santral uyku apnesi varlığı gösterilmiştir. Santral uyku apnesinde obstrüktif uyku apnesinden farklı olarak apne sırasında soluma çabası yoktur ve apneyi hiperventilasyon izler. Kalp yetmezliği hastalarında gözlenen periyodik solunumun mekanizmaları arasında artan kemoreflaks sensitivitesi, hipokapni ve özellikle uyku esnasında izlenen kararsız solunum kontrolü yer almaktadır (97,98). Kalp yetmezliği hastalarında hem santral hem de obstrüktif uyku apnesi bulunabilir. Bir çalışmada kalp yetmezliği hastalarında uyku başlangıcında obstrüktif tip apne episodlarının gözlemlendiği, ilerleyen süre içinde arteriyel karbondioksit seviyelerinin apneik eşik değer altına inmesi ile obstrüktif epizodların santral apne epizodlarına ilerlediği bildirilmiştir (99).

Kalp yetmezliği hastalarında uyku ile ilişkili solunum problemlerinin tanınması hastaların prognozları hakkında fikir vermesinin yanında potansiyel ek tedavi seçeneklerinin de ortaya konmasında yardımcıdır (100). Kalp yetmezliğinde AHI'nin 30'un üzerinde saptanmasının NYHA fonksiyonel sınıflama sistemi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan daha güçlü şekilde mortaliteyi öngördüdüğü bildirilmiştir (101). Kalp yetmezliği hastalarında OUAS'ın CPAP ile tedavisinin yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiş olmakla birlikte tedavinin mortalite üzerine etkisi hakkında henüz yeterli veri bulunmamaktadır (102).

Obstrüktif uyku apne hastalarında artan AHI değerleri ile birlikte, hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon geliştiğini öne süren ekokardiyografik çalışmalar bulunmaktadır (103,104). Bu gözlemlerin altında yatan potansiyel mekanizmalar arasında hipoksinin etkisi ve obstrüktif apneye eşlik eden tekrarlayan intratorasik basınç değişiklikleri sayılabilir (105). Negatif intratorasik basınç sol ventrikül ard-yükü artırır ve sol ventrikül relaksasyonunu bozar (106,107). Kardiyak kontraktilitede azalma ve diyastol- ve sistol-sonu hacimlerde artma gözlenir (108). Hipoksinin kendisi de enerji bağımlı işlemler olan miyosit kontraksiyonu ve relaksasyonunu baskılayabilir (109). Hipoksi ve uyanma tarafından uyarılan sempatik aktivite de taşikardi ve periferik vazokonstriksiyona neden olarak ventriküler ard-yük artışına neden olabilir (55).

#### **2.7.4. OUAS ve Aritmiler**

OUAS hastalarında bradiaritmi ve taşiaritmilere neden olabilecek pek çok otonomik değişiklik söz konusudur (şekil 2.1) (110,111).



**Şekil 2.1.** Uyku apnesi sırasında görülen döngüsel kalp hızı varyasyonunun mekanizması

Apne başlangıcında vagal tonüs baskın olup apne epizodunun sonunda uyanma ile sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış gözlenir. Otonomik değişiklikler yanında OUAS hastalarında izlenen intratorasik basınç değişikliklerine bağlı olarak gelişen miyokardiyal stres de potansiyel olarak aritmojeniktir (110, 111).

Obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili olarak en sık gözlenen aritmi kalp hızında görülen döngüsel varyasyondur (112, 113). Bu varyasyon apne sırasında progresif bradikardi gelişimi ve apne dönemi sonunda solunumun sağlanması ile taşikardi gelişimi ile karakterizedir. Bradikardi apnenin başlangıcı ile başlar ve derecesi hipoksinin derecesi ile ilişkilidir (114). Apne sırasında gözlenen bu döngüsel varyasyonun nedeni hipoksi ve otonomik tonustaki değişikliklerdir.

Apne sırasında 2 saniyeye kadar uzayan sinüs duraklamalarına sıkça rastlanmaktadır. Bununla birlikte OUAS hastalarının %10'una yakın bir kesiminde uyku sırasında geçici kalp blokları geliştiği bildirilmiştir (111). OUAS olan kalp yetmezliği hastalarında yüksek oranda ventriküler ektojik atımlar da gözlenmektedir. Obstrüktif uyku apnesinin CPAP ile tedavisi ile bradiaritmi ve ektojik atımların sıklığında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (111).

OUAS ile ilişkili olarak atriyal fibrilasyon gibi sürekli taşiaritmiler de gelişebilir. Mooe ve ark.(115) koroner by-pass cerrahisi sonrasında AF gelişimi için OUAS varlığının bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Kanagala ve ark.(116) tedavi edilmeyen obstrüktif uyku apnesi olan hastaların başarılı kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensi açısından uyku apnesi olmayan gruba göre daha fazla risk altında olduklarını bildirmişlerdir. Yakın zamanlarda yayınlanan bir çalışmada, Gami ve ark.(117) obstrüktif uyku apnesi olan hastaların, AF gelişimi açısından kontrol grubuna göre 2,19 kat risk altında oldukları hesaplanmıştır. AF ve obstrüktif uyku apnesi arasında saptanan bu güçlü ilişkiden dolayı obez veya hipertansif AF hastalarının obstrüktif uyku apnesi varlığı açısından araştırılması önerilmiştir.

Atriyal aritmilerin aksine altta yatan kardiyak veya pulmoner komorbiditesi olmayan obstrüktif uyku apnesi hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda uyku apnesi ve ventriküler aritmi gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki saptanamamıştır (112).

### **2.7.5. OUAS ve Pulmoner Hipertansiyon**

OUAS hastalarında obstrüktif apneler sırasında izlenen akut pulmoner hemodinamik değişikliklerin kronik pulmoner hipertansiyon gelişimi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmaların çoğunda hafif-orta düzeydeki pulmoner hipertansiyon prevalansının arttığı gösterilmiştir (118-120). Pulmoner hipertansiyon gelişiminin noktürnal desatürasyon düzeyi ile ilişkili olduğu gözlenirken, pulmoner hipertansiyon şiddeti ile AHİ düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır (95).

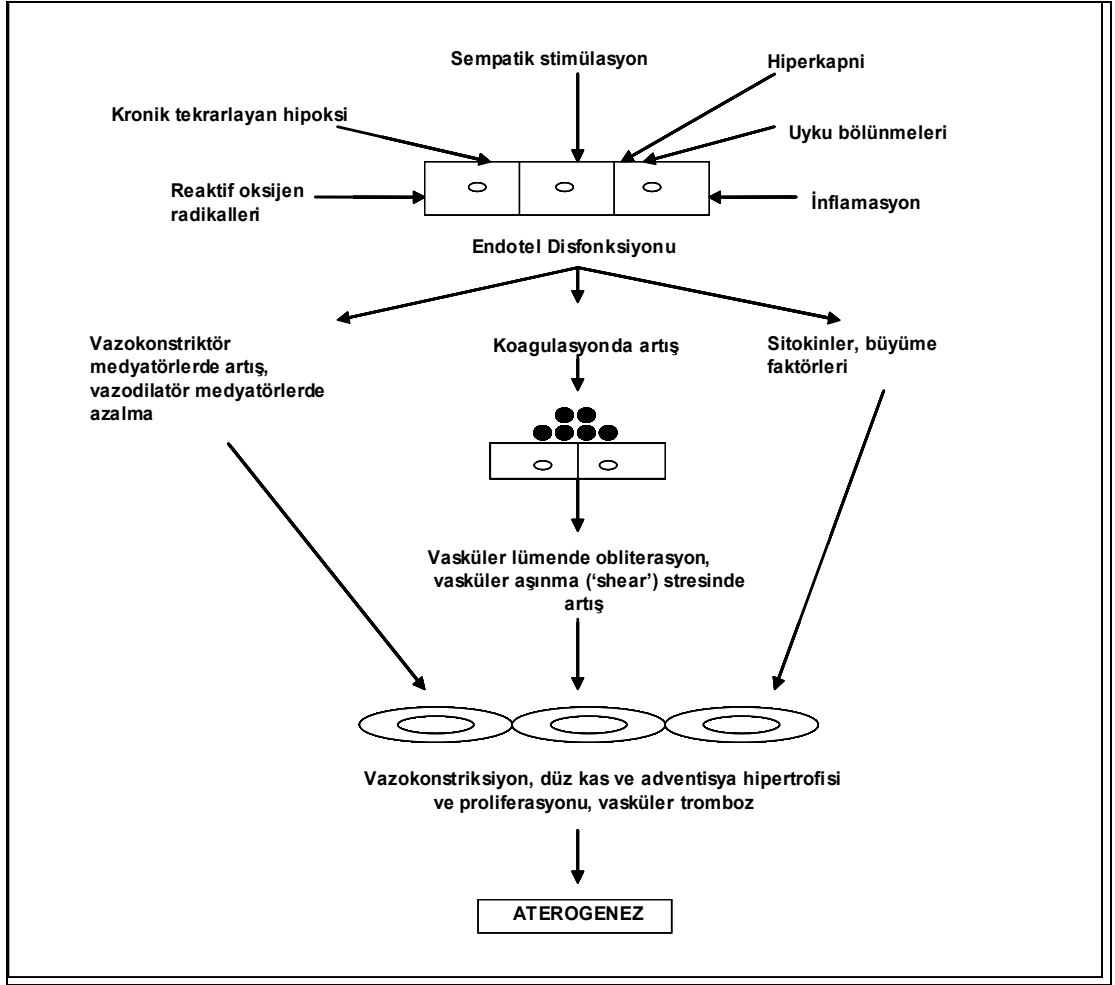
### **2.7.6. OUAS ve Koroner Arter Hastalığı**

Obstrüktif uyku apne sendromunda kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesinin arttığını gösteren çalışmaların çoğu kesitsel, retrospektif ve kısa izlem sürelidir. Önemli bir diğer nokta OUAS hastalarında kardiyovasküler hastalık için ana risk etkenlerinin (obezite, hipertansiyon vb.) sıkça bulunmasıdır. Dolayısıyla, OUAS ve kardiyovasküler hastalık ilişkisinin nedenselliğine şüphe duyulmaktadır (9).

OUAS sendromu ile ateroskleroz ilişkisi için obezite, yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom, sigara gibi pek çok risk faktörü ortaktır. OUAS sendromunun kalıcı arteriyel hipertansiyona yol açtığı konusunda genel bir uzlaşma vardır (121,122) ve bunun da ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu açıktır. Ayrıca, OUAS sendromunda serum CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinde ve insulin direncinde artış olduğu ve bunların da her birinin ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinmektedir (69). Nazal sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisiyle tedavi edilenlerde kan basıncında, CRP ve IL-6 düzeylerinde ve insulin direncinde düşmeler de sağlanmaktadır (69). Son yıllarda, OUAS sendromunun eş zamanlı bulunan kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. OUAS sendromunda oluşan hipoksinin oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve LDL oksidasyonuna yol açtığına dair ciddi veriler vardır (69) (Şekil 2.2).

OUAS sendromunda ani hemodinamik değişiklikler miyokard oksijen tüketimini belirgin bir şekilde artırırken, hipoksemi, sorunu daha da büyütmektedir. Sempatik tonusta artış trombosit kümeleşmesi ve fibrinolizde bozulmaya yol açabilir (Şekil 2.2). Bu mantıklı görünen hipotezlere rağmen, OUAS sendromu ile MI arasında neden sonuç ilişkisini açıklayabilen az sayıda çalışma vardır. Çalışma popülasyonları genellikle, OUAS sendromu hastalarını bulmak zor olduğu için horlama kriteri ile oluşturulmaktadır (123).





**Şekil 2.2** Obstrüktif uyku apnesi sendromunun ateroskleroz ile sonuçlanan süreçte vasküler düzeydeki olumsuz etkileri

## 2.8. Tomografik Koroner Kalsiyum Skorlaması İle Subklinik Aterosklerozun Öngörülmesi

Koroner arter kalsifikasyonu ateroskleroz gelişiminin bir parçası olup normal damar duvarında gözlenmez (10). Günümüzde çeşitli tomografik teknikler ile koroner arter kalsifikasyonları belirlenip kantifiye edilebilmektedir. Tomografik kalsiyum skorlaması ile koroner kalsifikasyonunun alanı ve yoğunluğu ölçülebilmektedir. Koroner arter kalsifikasyonları luminal daralma oranlarından ziyade plak büyüklüğü ile ilişkilidir. Tomografik plak görüntüleme yöntemleri ile saptanan kalsifikasyon oranları, aterosklerotik yük hakkında bilgi verir (10).

Tomografik koroner kalsiyum skorlaması ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda koroner kalsiyum miktarının (çoğunlukla Agatston skoru olarak ifade edilmektedir) koroner olayları öngörmeye standart risk faktörlerine kıyasla daha üstün olduğu bildirilmiştir (10). Bu çalışmalar sonucunda koroner kalsiyum miktarının kardiyak olayları öngörmeye klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak ek bilgi verdiği gösterilmiştir (10). Greenland ve ark.'larının (124) yaptıkları çalışmada Framingham risk skorlamasına göre orta risk grubunda yer alıp koroner kalsiyum skorları yüksek (koroner kalsiyum skoru >300) olan hastaların yıllık koroner olay oranı %2,8 olarak bulunmuş (10 yıllık oran %28) ve hastaların gerçekte koroner olay gelişim riski açısından yüksek riskli oldukları anlaşılmıştır. Aynı çalışmada koroner kalsiyum skorları 300'ün üzerinde olan hastaların kardiyak olay gelişim riskinin kalsiyum skorları 0 olan hastalara göre 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tomografik kalsiyum skorlaması asemptomatik kimselerde koroner kalp hastalığı gelişim riskinin belirlenmesinde ve semptomatik hastalarda koroner kalp hastalığı tanısının konulmasında artan sıklıkta kullanılmaktadır. Tomografik kalsiyum skorlaması kullanımı, özellikle yaşlı hastalarda ve Framingham risk belirlemede göre orta risk sınıfında yer alanlardaki ileri risk belirlenmesinde değerlidir (124). NCEP ATP III kılavuzlarında çoklu kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda yüksek koroner kalsiyum skorunun (yaş ve cinsiyete

göre 75 persentilin üzeri) koroner aterosklerozun ilerlediğine işaret ettiği belirtilmiş ve bu hastalara agresif LDL düşürücü tedavi uygulanması önerilmiştir (125).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya Mayıs 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine horlama, sık uykudan uyanma, gündüz yorgunluk ve hastaların eşleri tarafından uykuda solunum durmasının izlenmesi gibi şikayetler ile başvurup göğüs hastalıkları bölümü uyku laboratuvarında uyku testi yapılan 27-73 yaşları arasında 38'i kadın toplam 110 (ortanca=48, IQR=9,5) hasta dahil edildi. Koroner arter hastalığı öyküsü olan (geçmişte kardiyovasküler olay öyküsü olan ve/veya koroner revaskülarizasyon uygulanmış olan hastalar) ve aktif kardiyak iskemi belirtileri olan (eforla veya istirahatte tipik göğüs ağrısı, EKG'de iskemik tarzda değişiklikler, ekoda kasılma bozuklukları) hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm hastalar eş zamanlı bulunan kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri açısından sorgulandı, boy ile ağırlık ölçümleri ve kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Sigara içimi açısından hastalar, hiç sigara içmemiş veya herhangi bir zamanda sigara kullanım öyküsü olan hastalar olarak sınıflandırıldı. Daha önce hipertansiyon tanısı konan ve/veya antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Açlık kan şekeri 100 ile 126 mg/dL arası olan hastalar bozulmuş açlık glukoz toleransı olan hastalar olarak kaydedilirken, açlık kan şekeri 126 mg/dL üzeri olan ve/veya oral antidiyabetik veya insülin kullanan hastalar diyabetik olarak kabul edildi. Total kolesterolü 200 mg/dl üzerinde olan ve/veya lipid-düşürücü tedavi alan hastalar ise hiperlipidemisi olan hastalar olarak kaydedildi.

#### 3.2. Polisomnografi

Tüm hastalara HÜTF Göğüs Hastalıkları Bölümü uyku laboratuvarında polisomnografik çalışma (Somnologica software) yapıldı. Polisomnografide temel olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedildi. Uyku kaydı ve evrelemesi EEG (elektroensefalogram), EOG (elektrookulogram) ve EMG (elektromiyogram) ile yapıldı. Uyku evrelemesi Rechtschaffen ve Kales tarafından tanımlanan kriterlere uygun olarak EEG elektrodları kullanılarak gerçekleştirildi

(126). REM döneminin tanınmasında, hızlı göz hareketlerini izlemek için EOG elektrodları ve azalmış kas aktivitesini kaydetmek için çeneye yapıştırılan EMG elektrodları yardımcı olarak kullanıldı. Horlama, boyun üzerine yerleştirilen küçük bir mikrofon ile kaydedildi. Uyku sırasındaki hava akımı, havayolu alıcısı ('oronasal thermocouple sensor') kullanılarak takip edildi. EKG elektrodları kalp ritmindeki değişiklikleri izlemek için kullanıldı. Parmak üzerine yerleştirilen pulse (nabız) oksimetresi ile oksijen saturasyonu ve kalp hızı izlendi. Bacak hareketi tibialis anterior kası üzerinde bağlanan EMG elektrodu ile kaydedildi ve uyanma sırasında kas aktivitesinin artışının izlenmesi ve periyodik bacak hareketi sendromu tanısı için kullanıldı. Solunum çabası karın ve göğüs çevresine kuşak şekilde sarılan elektrodlar kullanılarak değerlendirildi. Hava akımının 10 saniye boyunca tamamen kesilmesi ve bu sırada düzensiz ve uyumsuz karın ve göğüs hareketlerinin izlenmesi obstruktif apne, 10 saniye boyunca torakoabdominal hareket veya hava akımında en az %30 azalma ile eşlik eden en az %4'lük oksijen desatürasyonu hipopne olarak kabul edildi (6). EEG kayıtlarında en az 3 saniye boyunca yüksek frekanslara ani sıçrayış uyanma (arousal) olarak kabul edildi. OUAS tanısı semptomlar ve uyku testi sonuçları birlikte değerlendirilerek konuldu (12). Toplam apne ve hipopne episodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile apne-hipopne indeksi (AHI) değeri hesaplandı.

Çalışmamız için tüm hastaların polisomnografik tetkik kayıtlarına ulaşılarak apne-hipopne indeksi, derin desatürasyon indeksi (oksijen saturasyonunda %10'dan fazla düşmenin izlendiği epizod sayısı), bazal oksijen saturasyonu, uyku sırasındaki ortalama ve en düşük oksijen saturasyon değerleri kaydedildi. Hastalar uyku testinde saptanan apne hipopne indeksine göre basit horlama ( $AHI \leq 5$ , n= 22 (Erkek =13, Kadın =9)), hafif şiddette OSA ( $AHI > 5$  ve  $AHI \leq 15$ , n=23 (E=17, K=6)), orta şiddette OSA ( $AHI > 15$  ve  $AHI \leq 30$ , n=23 (E=17, K=6)) ve ağır şiddette OSA ( $AHI > 30$ , n=42 (E=25, K=17)) gruplarına ayrıldı.

### 3.3. Tomografik Kalsiyum Skorlama

Tüm hastalardan tomografik koroner kalsiyum skorlaması tetkiki istendi. Hastaların 97'sinin koroner kalsiyum skorlaması kayıtları elde edilirken 13 hastanın kayıtlarına tetkik yapılmasını kabul etmedikleri için ulaşılamadı. Tomografik koroner

kalsiyum skorlaması tetkikleri, HÜTF Radyoloji Anabilim Dalı Tomografi laboratuvarında, retrospektif EKG rehberliğinde 16-kesitli multidedektörlü bilgisayarlı tomografi cihazı kullanılarak yapıldı (Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). İşlem sırasında karinadan kardiyak apekse kadar olan alan, karinyokaudal yönde tarandı. Koroner kalsiyum skorlaması sırasında tüp voltajı 120 kV, efektif tüp akımı zaman çarpımı 133 mAs<sub>eff</sub>, kolimasyon değeri 12x0.75mm ve tüp rotasyon zamanı 420 ms olacak şekilde ayarlandı. Rekonstrüksiyon yapılan tüm imajlar koroner kalsiyum skorlaması (Syngo Calcium Scoring CT, Siemens, Germany) için eksternal işlemciye transfer edildi (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Koroner kalsiyum skorları, tecrübeli bir radyolog tarafından, Agatston ve arkadaşlarının tarif ettikleri yöntem ile belirlendi (127).

Yaş ve cinsiyete göre kalsiyum skoru değerleri Hoff ve ark.(128) tarafından belirlenmiş yüzdellikler (persentil) kullanılarak sınıflandırıldı (Şekil 3.1). Buna göre koroner kalsiyum skoru değeri 0 ile 25. yüzdellik arasında yer alan hastalar koroner arter hastalık riski açısından düşük riskli, 25 ile 50. yüzdellik arasında yer alan hastalar düşük-orta riskli, 50 ile 75. yüzdellik arasında yer alan hastalar orta riskli, 75 ile 90. yüzdellik arasında yer alan hastalar orta-yüksek riskli, 90. yüzdelikte yer alan hastalar yüksek riskli ve 90. yüzdelik üzerinde yer alan hastalar çok yüksek riskli gruplar olarak kabul edildi. Buna göre düşük riskli gruba 1 puan, düşük-orta riskli gruba 2 puan, orta riskli gruba 3 puan, orta-yüksek gruba 4 puan, yüksek riskli gruba 5 puan, çok yüksek riskli gruba ise 6 puan verilerek, yaş ve cinsiyete göre standardize edilmiş olan puanlama sistemi analizlerde kullanıldı.

	Age (yrs)								
	<40	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	>74
Men (25,251)	3,504	4,238	4,940	4,825	3,472	2,288	1,209	540	235
25th percentile	0	0	0	1	4	13	32	64	166
50th percentile	1	1	3	15	48	113	180	310	473
75th percentile	3	9	36	103	215	410	566	892	1,071
90th percentile	14	59	154	332	554	994	1,299	1,774	1,982
Women (9,995)	641	1,024	1,634	2,184	1,835	1,334	731	438	174
25th percentile	0	0	0	0	0	0	1	3	9
50th percentile	0	0	0	0	1	3	24	52	75
75th percentile	1	1	2	5	23	57	145	210	241
90th percentile	3	4	22	55	121	193	410	631	709

**Şekil 3.1** Yaş ve cinsiyete göre tomografik kalsiyum skorlarının yüzdeliğe (persentil) dağılımı (128)

### 3.4. İstatistiksel Yöntem

Değişkenlerin dağılımlarının değerlendirilmesi *Kolmogorov-Smirnov* testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (çeyrek yüzdeler arası fark- 'interquartile range, IQR'), nominal veriler için oran (%) olarak ifade edildi. İki ya da daha fazla grupta oranların karşılaştırılması ki kare testi ile yapıldı. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (*Independent-samples-t*-testi), sağlanmadığında ise *Mann-Whitney U* testi kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenlerin çoklu gruplar arası lineer değişimlerinin önemi *Jonckheere-Terpstra* testi, oranların çoklu gruplar arası lineer değişimlerinin önemi ise *Mantel-Haenszel ki-kare* testi kullanılarak analiz edildi. İki değişken arasında doğrusal ilişki normal dağılan veriler için *Pearson* testi ve normal dağılmayan veriler için *Spearman* testi kullanılarak incelendi. Çeşitli değişkenlerin koroner kalsiyum skoruna göre öngörülen koroner arter riskine bağımsız etkilerinin öngörülmesi için lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık 0,05'in altında olan p değerleri olarak kabul edildi. Veri analizi için 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11,5 for Windows' istatistik programı kullanıldı.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından HEK 06/10 numara ile onay verilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Apne-hipopne indekslerine göre hastalar basit horlama ( $AHI \leq 5$ ,  $n=22$  (Erkek =13, Kadın =9)), hafif şiddette OSA ( $AHI > 5$  ve  $AHI \leq 15$ ,  $n=23$  (E=17, K=6)), orta şiddette OSA ( $AHI > 15$  ve  $AHI \leq 30$ ,  $n=23$  (E=17, K=6)) ve ağır şiddette OSA ( $AHI > 30$ ,  $n=42$  (E=25, K=17)) gruplarına ayrıldı.

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada uyku apnesi şiddeti arttıkça yaş ve beden-kitle indeksi değerlerinin arttığı görüldü (Şekil 4.1 ve 4.2). Gruplar arasında bazal oksijen saturasyonu, uykudaki ortalama oksijen saturasyonu ve derin desaturasyon indeksi parametreleri arasında önemli farklılık olduğu saptandı ve OUAS şiddeti arttıkça oksijen saturasyonlarının azaldığı gözlemlendi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada grupların yaş, beden kitle indeksi ve polisomnografik parametreleri

		<b>Grup 1 (n=22)</b>	<b>Grup 2 (n=23)</b>	<b>Grup 3 (n=23)</b>	<b>Grup 4 (n=42)</b>	<b>p değeri</b>
Yaş	Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	46,60 (4,59) 46,00 (4,50)	46,56 (9,54) 45,00 (9,00)	52,17 (7,20) 51,00 (14,0)	49,85 (10,60) 50,00 (12,0)	<b>0,012</b>
Beden-kitle indeksi (BKİ)(kg/m <sup>2</sup> )	Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	27,65 (4,01) 26,24 (6,83)	27,43 (3,14) 27,33 (6,03)	29,17 (3,54) 29,03 (5,06)	31,47 (4,83) 31,35 (6,42)	<b>&lt;0,001</b>
Bazal oksijen saturasyonu(%)	Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	94,49 (1,34) 94,00 (2,00)	94,38 (1,52) 94,00 (2,00)	93,54 (2,39) 93,00 (3,00)	92,55 (2,39) 93,00 (3,00)	<b>&lt;0,001</b>
Uykuda ortalama oksijen saturasyonu(%)	Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	94,45 (1,33) 94,00 (1,00)	94,12 (1,60) 94,00 (2,00)	92,93 (1,83) 93,00 (2,00)	91,05 (3,40) 92,00 (3,00)	<b>&lt;0,001</b>
Derin oksijen desaturasyon indeksi	Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	0,31 (0,56) 0,00 (1,00)	2,33 (2,17) 2,00 (2,00)	5,66 (7,06) 4,00 (6,50)	24,57 (26,75) 13,00 (27,75)	<b>&lt;0,001</b>

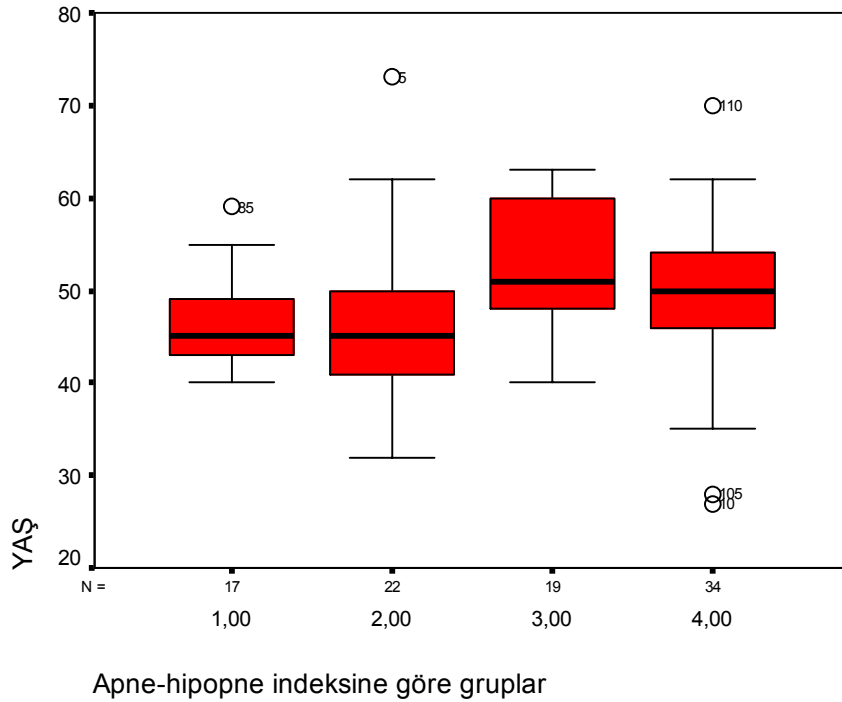
Grup 1: Basit horlama, Grup 2: Hafif şiddette OUAS, Grup 3: Orta şiddette OUAS, Grup 4: Şiddetli OUAS

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada uyku apnesi şiddeti arttıkça tomografik kalsiyum skorlamasına göre öngörülen koroner arter hastalığı riskinin arttığı gözlemlendi (Tablo 4.2) (Şekil 4.3).

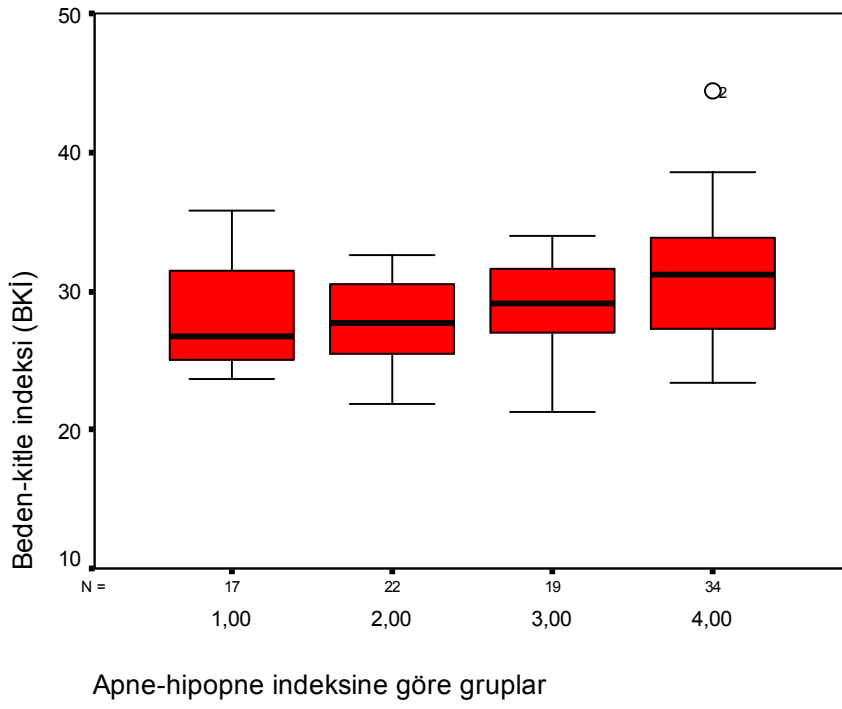
**Tablo 4.2** OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada grupların tomografik kalsiyum skorlamasına göre koroner arter hastalığı riskleri

		Grup 1 (n=17)	Grup 2 (n=22)	Grup 3 (n=21)	Grup 4 (n=37)	p değeri
Koroner kalsiyum skoruna göre koroner arter hastalığı riski	Ortalama (SD) Ortanca (IQR)	1,58 (1,32) 1,00 (0,00)	1,90 (1,57) 1,00 (1,50)	2,23 (1,64) 1,00 (3,00)	2,43 (1,72) 1,00 (3,00)	0,036

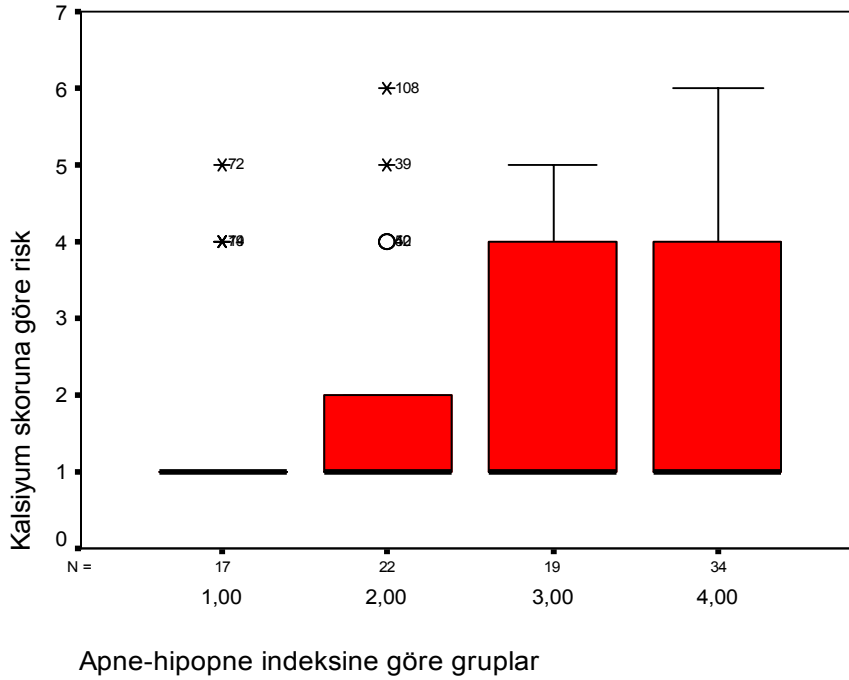
Grup 1: Basit horlama, Grup 2: Hafif şiddette OUAS, Grup 3: Orta şiddette OUAS, Grup 4: Şiddetli OUAS



**Şekil 4.1** OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arası yaş dağılımı

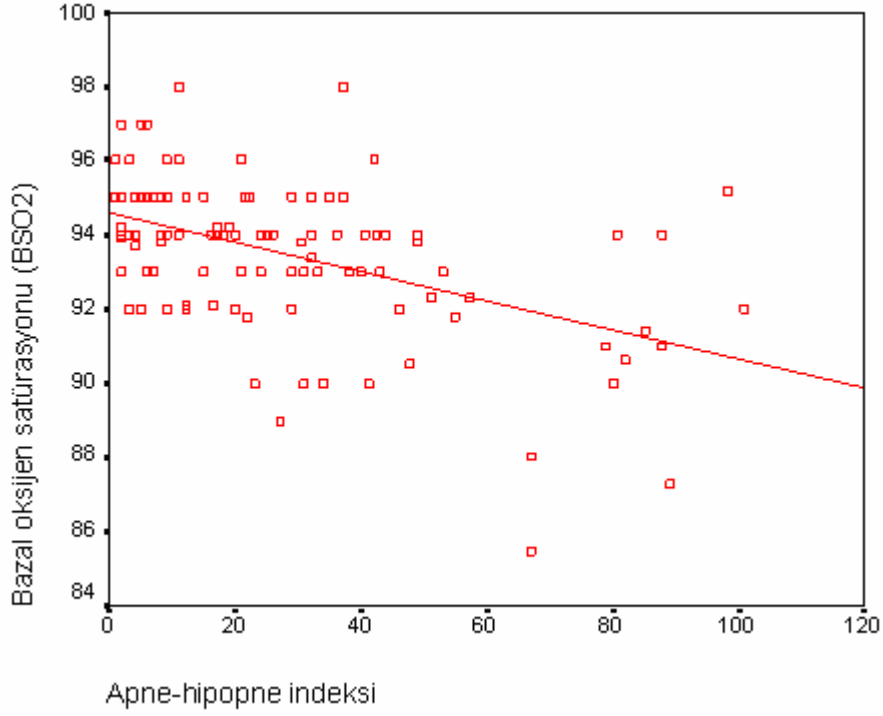


**Şekil 4.2** OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arası beden-kitle indeksi (BKİ) dağılımı

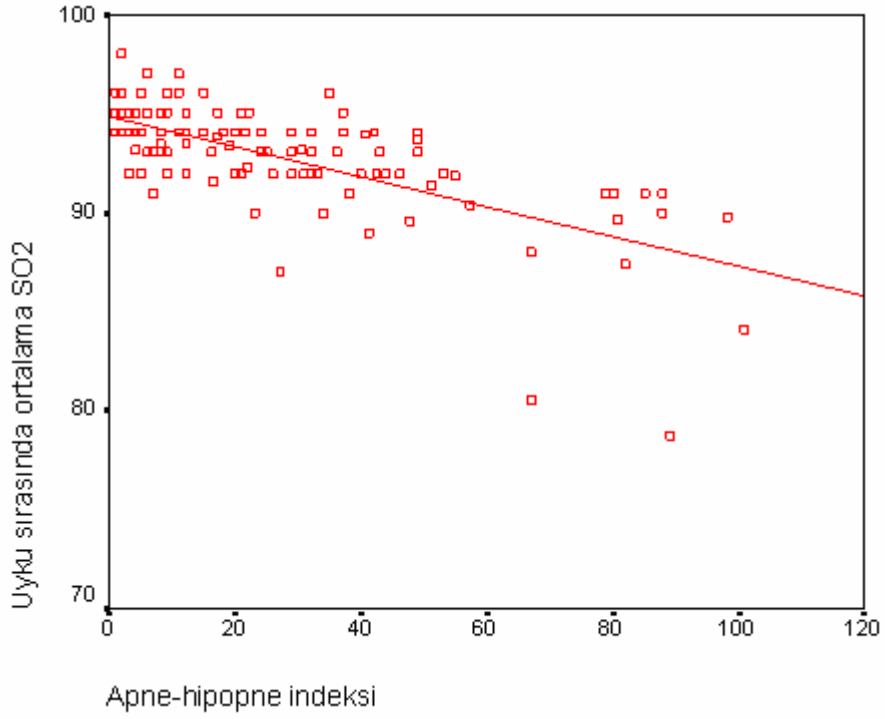


**Şekil 4.3** OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arası koroner arter hastalığı riski dağılımı

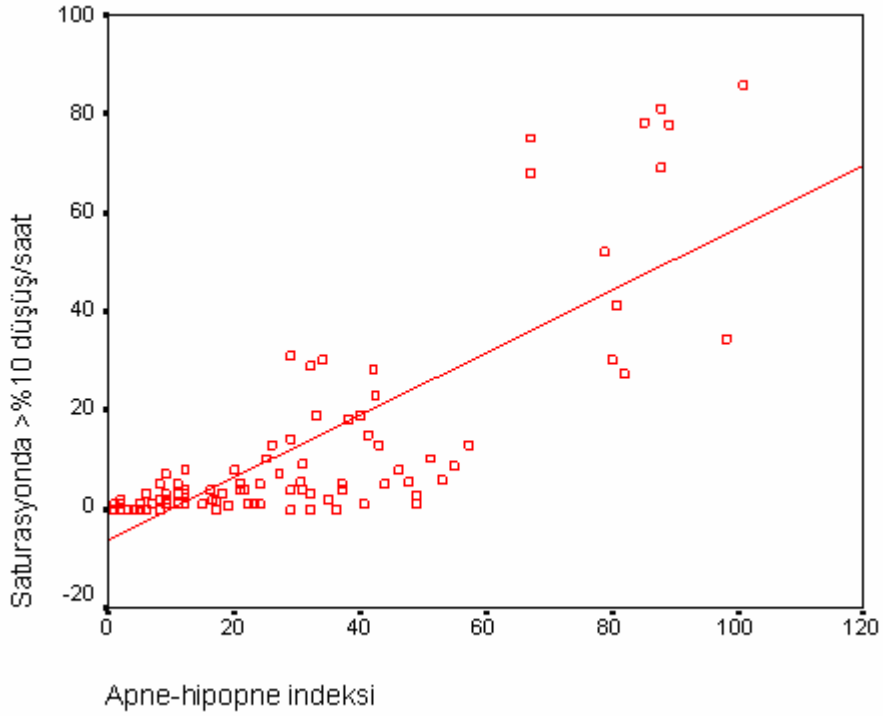
Apne-hipopne indeksi ile bazal oksijen satürasyonu (teste başlamadan uyank halde) ve uyku sırasında ortalama oksijen saturasyonu arasında negatif yönde (sırasıyla  $r=-0,436$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,653$ ,  $p<0,001$ ); derin oksijen desatürasyon indeksi arasında ise pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı ( $r=0,772$ ;  $p<0,001$ ) (Şekil 4.4, 4.5, 4.6).



**Şekil 4.4** Apne-hipopne indeksi ile bazal oksijen satürasyonu arası korelasyon grafiği



**Şekil 4.5** Apne-hipopne indeksi ile uyku sırasındaki ortalama oksijen satürasyonu arası korelasyon grafiği



**Şekil 4.6** Apne-hipopne indeksi ile uyku sırasında oksijen satürasyonunda %10'dan fazla düşüşün izlendiği epizod sayısı

Gruplar arasında koroner arter hastalığı gelişimi için risk faktörleri olan diyabet ve bozulmuş açlık glüköz toleransı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara içimi prevalansları açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3** OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arası kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımları

		Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=23)	Grup 3 (n=23)	Grup 4 (n=42)	p değeri
DM/ Bozulmuş açlık glüköz toleransı	Var	9 (%40,9)	7 (%30,4)	6 (%26,1)	17 (%40,5)	0,599
	Yok	13 (%59,1)	16 (%69,6)	17 (%73,9)	25 (%59,5)	
Hipertansiyon	Var	4 (%18,2)	7 (%30,4)	9 (%39,1)	16 (%38,1)	0,116
	Yok	18 (%81,8)	16 (%69,6)	14 (%60,9)	26 (%61,9)	
Hiperlipidemi	Var	3 (%14,3)	6 (%28,6)	6 (%26,1)	12 (%29,3)	0,236
	Yok	18 (%85,7)	15 (%71,4)	16 (%69,6)	29 (%70,7)	
Sigara	Var	8 (%36,4)	8 (%34,8)	11 (%47,8)	11 (%26,2)	0,394
	Yok	14 (%63,6)	15 (%65,2)	12 (%52,2)	31 (%73,8)	

Grup 1: Basit horlama, Grup 2: Hafif şiddette OUAS, Grup 3: Orta şiddette OUAS, Grup 4: Şiddetli OUAS

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada plazma HDL, LDL ve trigliserid düzeylerinin benzer olduğu izlendi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4** OUAS şiddetine göre yapılan sınıflamada grupların plazma HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri

		Grup 1 (n=17)	Grup 2 (n=22)	Grup 3 (n=21)	Grup 4 (n=37)	p değeri
Plazma HDL (mg/dl)	Ortalama (SD)	55,67 (10,13)	50,88 (12,20)	50,82 (11,80)	53,23 (14,79)	0,553
	Ortanca (IQR)	56,00 (12,82)	51,00 (20,85)	50,55 (13,40)	51,25 (14,05)	
Plazma LDL (mg/dl)	Ortalama (SD)	119,64 (29,24)	110,03 (37,11)	116,77 (31,31)	107,58 (36,50)	0,764
	Ortanca (IQR)	118,80 (33,60)	107,00 (50,55)	119,20 (53,97)	112,55 (49,95)	
Plazma trigliserid (mg/dl)	Ortalama (SD)	149,22 (102,16)	168,94 (106,78)	152,61 (84,74)	150,43 (61,50)	0,810
	Ortanca (IQR)	132,00 (66,75)	142,00 (106,00)	137,50 (94,75)	129,50 (88,50)	

Çalışma popülasyonun kullanmakta olduğu ilaçların gruplara göre dağılımı tablo 4.5'te gösterilmiştir. Gruplar arasında yalnızca statin kullanım oranları arasında anlamlı farklılık olduğu gözlenirken diğer tüm ilaçların kullanım oranlarının gruplar arasında benzer olduğu saptandı.

**Tablo 4.5** Çalışmaya alınan hasta popülasyonunun kullanmakta olduğu ilaçların gruplara göre dağılımı

	<b>Grup 1 (n=21)</b>	<b>Grup 2 (n=23)</b>	<b>Grup 3 (n=23)</b>	<b>Grup 4 (n=42)</b>	<b>p değeri</b>
Aspirin	0	19 (%82,6)	5 (%21,7)	9 (%21,4)	0,147
Beta bloker	0	4 (%17,4)	3 (%13)	4 (%9,5)	0,268
RAS blokerleri*	1 (%4,8)	6 (%26,1)	6 (%26,1)	14 (%33,3)	0,102
Diüretik	0	4 (%17,4)	3 (%13)	6 (%14,3)	0,290
Alfa bloker	1 (%4,8)	0	0	2 (%4,8)	-
Statin	0	2 (%8,7)	2 (%8,7)	10 (%23,8)	<b>0,040</b>
Fibrat	0	1 (%4,3)	0	0	-
Oral antidiyabetik	1 (%4,8)	2 (%8,7)	1 (%4,3)	4 (%9,5)	0,834
İnsülin	0	0	0	1 (%4,8)	-

\* ACE inhibitörü veya Anjiyotensin reseptör blokeri

Obstrüktif uyku apnesi şiddetini yansıtan apne-hipopne indeksi ve OUAS ile ilişkili hipoksinin şiddetini yansıtan bazal oksijen satürasyonu, uykuda ortalama oksijen satürasyonu ve derin desatürasyon indeksi ile klasik risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperlipidemi DM/açlık glukoz intoleransı ve beden-kitle indeksi arasındaki korelasyonlar tablo 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6** Obstruktif uyku apnesi ve ilişkili hipoksinin şiddetini yansıtan parametreler ile klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki tek yönlü ('univariate') korelasyon analizi tablosu

	Apne-hipopne indeksi	Bazal oksijen satürasyonu	Uykuda ortalama oksijen satürasyonu	Derin oksijen desatürasyon indeksi
Hipertansiyon	r = 0,170 p = 0,075	r = -0,277 p = 0,004	r = -0,240 p = 0,012	r = 0,193 p = 0,047
Hiperlipidemi	r = 0,046 p = 0,638	r = -0,081 p = 0,405	r = -0,117 p = 0,228	r = 0,005 p = 0,959
DM/Açlık glükoz intoleransı	r = 0,049 p = 0,608	r = -0,147 p = 0,127	r = -0,139 p = 0,150	r = 0,105 p = 0,282
Beden-kitle indeksi (BKİ)	r = 0,399 p < 0,001	r = -0,403 p < 0,001	r = -0,257 p = 0,008	r = 0,364 p < 0,001
Sigara	r = -0,055 p = 0,567	r = 0,090 p = 0,351	r = 0,001 p = 0,992	r = -0,187 p = 0,054

Koroner kalsiyum skoruna göre belirlenen koroner arter hastalığı riskine göre düşük ve düşük-orta riskli olan hastalar ile koroner arter hastalığı riskine göre orta ve üzerinde riskli hastalar gruplandırıldığında yaşın, beden-kitle indeksinin, apne-hipopne indeksinin, derin oksijen desatürasyon indeksinin ve hipertansiyon prevalansının yüksek riskli grupta anlamlı olacak şekilde daha fazla, bazal oksijen satürasyonunun ise anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.7).



**Tablo 4.7** Koroner kalsiyum skoruna göre belirlenen koroner arter hastalığı riski açısından düşük ve düşük-orta riskli olan hastalar (GrupA) ile koroner arter hastalığı riski açısından orta ve üzerinde riskli (Grup B) hastaların klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin ve OUAS'a bağlı hipoksi parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup A (n=68)	Grup B (n=29)	p değeri
Yaş	46,0 (9,5)	53,0 (11,0)	0,001
DM/ Açlık glükoz intoleransı	25 (%36,8)	11(%37,9)	0,913
Hipertansiyon	17 (%25)	16 (%55,2)	0,004
Sigara	24 (%35,3)	8 (%27,6)	0,460
Hiperlipidemi	18 (%26,5)	6 (%20,7)	0,546
Beden-kitle indeksi (BKİ) (kg/m <sup>2</sup> )	28,80 ± 3,44	30,62 ± 5,06	0,047
Apne-hipopne indeksi (AHI)	20,00 (30,00)	25,00 (42,80)	0,042
Bazal oksijen satürasyonu (%)	94,00 (2,00)	93,00 (2,20)	0,022
Uykuda ortalama oksijen satürasyonu (%)	93,90 (2,50)	93,00 (2,40)	0,072
Derin oksijen desatürasyon indeksi	2,0 (5,30)	5,0 (11,0)	0,006

Grup A: Koroner kalsiyum skoruna göre koroner arter hastalığı riski <3

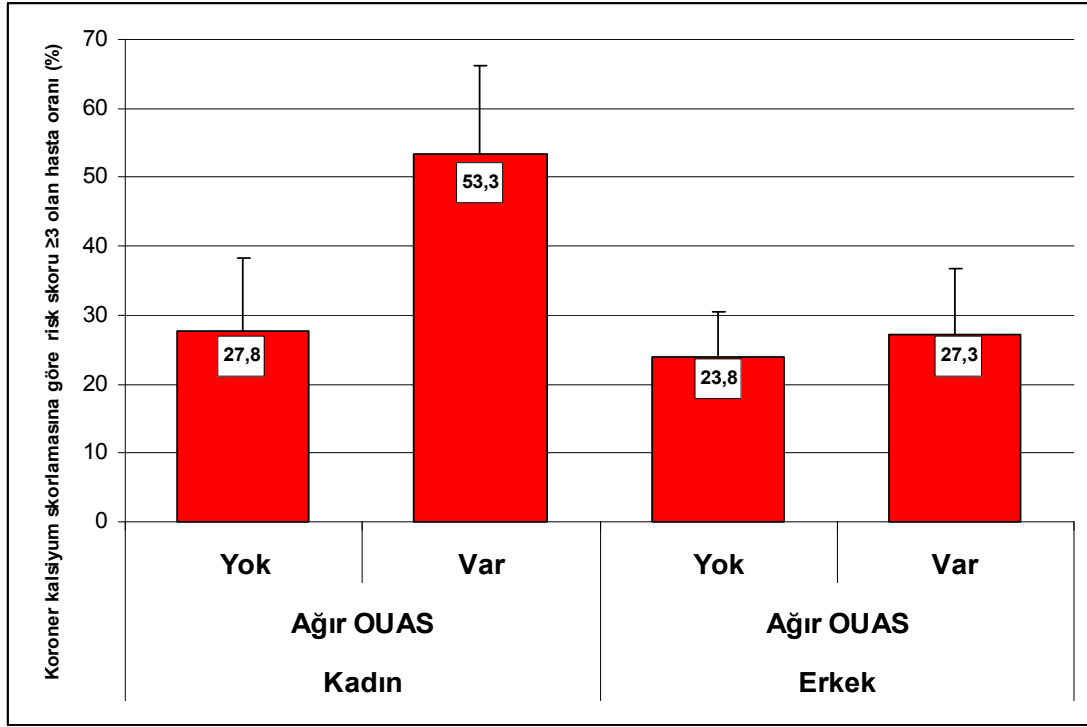
Grup B: Koroner kalsiyum skoruna göre koroner arter hastalığı riski ≥3

Koroner kalsiyum skoruna etki eden faktörlerin saptanması amacıyla yapılan tek yönlü ('univariate') analizde tüm hastalar göz önüne alındığında yaş, apne-hipopne indeksi, hipertansiyon ve polisomnografide ölçülen oksijen satürasyonu parametrelerinin koroner kalsiyum skorlamasına göre belirlenen koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olduğu saptandı. Cinsiyetlere göre yapılan değerlendirmede yalnızca kadınların koroner arter hastalığı risklerinin OUAS ile ilişkili olduğu izlendi. Kadınlarda OUAS ile ilişkili hipoksiyi yansıtan parametrelerin tümü kalsiyum skoruna göre belirlenen koroner arter hastalığı riski ile korele bulunurken, klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin hiçbirisi ile kalsiyum skoruna göre belirlenen koroner arter hastalığı riski arasında önemli korelasyon saptanmadı (Tablo 4.8)

**Tablo 4.8** Koroner kalsiyum skoruna göre belirlenen koroner arter hastalığı riskine etki eden faktörlerin saptanması için yapılan tek yönlü ('univariate') korelasyon analizi tablosu

	Tüm Hastalar (n=97)		Erkekler (n=64)		Kadınlar(n=33)	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	0,407	<0,001	0,432	<0,001	0,304	0,086
Apne-hipopne indeksi (AHİ)	0,254	0,012	0,114	0,371	0,440	0,010
Bazal oksijen satürasyonu	-0,220	0,031	-0,147	0,248	-0,355	0,046
Uykuda ortalama oksijen satürasyonu	-0,250	0,014	-0,162	0,200	-0,398	0,024
Derin oksijen desatürasyon indeksi	0,299	0,003	0,243	0,057	0,355	0,046
Hipertansiyon	0,323	0,001	0,295	0,018	0,319	0,070
DM/ Açlık glükoz intoleransı	0,055	0,591	0,151	0,233	-0,121	0,502
Sigara	-0,093	0,364	-0,058	0,651	-0,034	0,852
Hiperlipidemi	-0,047	0,651	0,104	0,416	-0,102	0,574
Beden-kitle indeksi (BKİ)	0,181	0,080	0,010	0,938	0,324	0,071

Kadın hastalar arasında ağır OUAS'ı olan (AHİ>30) hastaların %53,3'ünün koroner arter hastalık riski açısından orta ve üzerinde riskli olduğu (p=0,169), erkek hastalar arasında ağır OUAS'ı olan hastaların ise %27,3'ünün orta ve üzerinde riskli olduğu (p=0,761) saptandı (Şekil 4.7).



**Şekil 4.7** Ağır OUAS'lı hastalarda cinsiyetlere göre tomografik kalsiyum skorlaması sonucu risk skoru  $\geq 3$  olan hasta oranlarının dağılımı

Kadınlar ve erkekler arasında koroner kalsiyum skorlamasına göre belirlenen koroner arter hastalığı riski farkının eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını öngörmek için tomografik koroner kalsiyum skorlaması yapılan kadınlar ve erkeklerin risk faktörleri ile OUAS ve ilişkili hipoksi şiddetini yansıtan parametreler karşılaştırıldı (Tablo 4.9). Kadınlar ve erkekler arasında hipertansiyon, hiperlipidemi ve DM/açlık glukoz intoleransı prevalansları arasında önemli farklılık izlenmezken, erkek hastalarda sigara içiminin anlamlı oranda daha yüksek olduğu, kadın hastaların ise beden kitle indekslerinin erkeklere göre anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlendi. Kadınlar ve erkekler arasında OUAS ve ilişkili hipoksinin şiddetini yansıtan parametreler açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

**Tablo 4.9** Tomografik koroner kalsiyum skorlaması yapılan erkek ve kadın hastalarda eş zamanlı bulunan kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırılması

		Erkekler (n=64)	Kadınlar (n=33)	p değeri
Yaş		48,54 (11,00)	50,39 (13,50)	0,248
Hipertansiyon	Var Yok	18 (%28,1) 46 (%71,9)	15 (%45,5) 18 (%54,5)	0,088
Hiperlipidemi	Var Yok	14 (%22,2) 49 (%77,8)	10 (%30,3) 23 (%69,7)	0,385
DM/Açlık glükoz intoleransı	Var Yok	25 (%39,1) 39 (%60,9)	11 (%33,3) 22 (%66,7)	0,580
Sigara	Var Yok	27 (%42,2) 37 (%57,8)	5 (%15,2) 28 (%84,8)	0,007
Beden-kitle indeksi (BKİ) (kg/m <sup>2</sup> )		28,58 ± 3,87	30,78 ± 3,99	0,011
Apne-hipopne indeksi (AHI)		21,30 (30,50)	22,00 (34,60)	0,864
Bazal oksijen satürasyonu (%)		94,00 (2,52)	94,00 (1,90)	0,407
Uyku sırasındaki ortalama oksijen satürasyonu (%)		93,05 (2,75)	93,05 (2,00)	0,863
Derin desatürasyon indeksi		4,00 (8,50)	3,00 (9,97)	0,987

OUAS varlığının koroner kalsiyum skoruna göre belirlenen koroner arter hastalığı riski üzerine bağımsız etkisi çok değişkenli modelde demografik özellikler (yaş, cinsiyet, BKİ, sigara kullanımı), komorbid hastalıklar (HL, HT, DM) ve hipoksiyi yansıtan parametrelere göre düzeltme yapılarak analiz edildi. Tüm faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra dahi kadın cinsiyette ağır OUAS varlığı ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişkinin derecesi, anlamlılık sınırına yakın bulundu (p=0.078). Tablo 4.10'da gösterilen final lojistik regresyon modelinde risk düzeltmesinde önemli bulunarak modelde tutulan prognostik faktörler yer almaktadır.

**Tablo 4.10** OUAS hastalarında tomografik kalsiyum skorlamasına etki edebilecek faktörlerin bağımsız etkilerini öngörmek için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları

	p değeri	Risk oranı	%95 Güven Sınırı	
			Alt	Üst
Kadın cinsiyet - Ağır OUAS varlığı etkileşimi	0,078	11,62	0,76	178,21
Erkek cinsiyet - HL varlığı etkileşimi	<b>0,021</b>	45,45	1,76	1177,6
HL varlığı	<b>0,042</b>	0,19	0,04	0,94
Derin O <sub>2</sub> desatürasyon indeksi (Referans grup:0)	0,098			
1-5 arası	0,210	4,16	0,45	38,59
5'ten fazla	<b>0,037</b>	16,60	1,19	232,4
Yaş	0,153	1,06*	0,98	1,14
Bazal SO <sub>2</sub>	0,256	0,83*	0,61	1,14
Cinsiyet (Erkek vs Kadın)	0,577	1,47	0,38	5,62
Ağır OUAS varlığı	0,947	0,95	0,22	4,21

\*B ir birimlik artışın getirdiği risk oranları

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda obstrüktif uyku apnesi (OUAS) olan hastalar arasında OUAS şiddetine göre sınıflama yapıldığında, hastalık şiddeti arttıkça tomografik kalsiyum skorlaması ile saptanan koroner arter hastalığı riskinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca OUAS şiddeti arttıkça hastaların yaş ve beden-kitle indekslerinin arttığı; intermitan noktürnal hipoksiyi yansıtan uykuda ortalama oksijen satürasyonu, derin desatürasyon indeksi ile uyanık haldeki bazal oksijen satürasyonlarının düştüğü görülmüştür.

OUAS şiddeti ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki OUAS hastalarında izlenen hipoksinin endotel fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkilerinden, sempatik hiperaktivasyondan, inflamatuvar yanıt artışından ve/veya OUAS'a sıklıkla eşlik eden klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden (metabolik sendrom bileşenleri; obezite, hipertansiyon, insulin direnci, hiperlipidemi) kaynaklanıyor olabilir (129). Obstrüktif uyku apnesi hastalarında ateroskleroza eğilim, muhtemelen hastalıkla ilişkili oksidatif stresten kaynaklanmaktadır (130). Bu hastalarda uyku sırasında izlenen desatürasyon/reoksijenizasyon epizodları reaktif oksijen radikalleri oluşumu ile sonuçlanan oksidatif strese neden olmaktadır. Artan oksidatif stres, ateroskleroz progresyonuna ortam hazırlayan metabolik kaskadı aktive etmektedir. Obstrüktif uyku apnesi hastalarında artan serbest oksijen radikalleri, sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (129). Obstrüktif uyku apnesi hastalarında yakın zamanda koagülasyon sisteminde anormallikler de tanımlanmıştır (131,132). Obstrüktif uyku apnesi hastalarında izlenen sempatik hiperaktivasyon, obez olmayan hastalarda dahi insulin rezistansına neden olmakta, insülin rezistansı ise damar duvarında oksidatif stresin etkilerini artırarak hipertansiyon gelişimine ve vasküler yeniden biçimlenmeye katkıda bulunmaktadır (133).

Obstrüktif uyku apnesinin ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkisi genel aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima-medya kalınlığının ölçüldüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Silvestrini ve ark.(134) ağır OUAS hastalarında (AHİ  $\geq 30$ ) karotis intima-medya kalınlıklarının kontrollere göre anlamlı derecede daha

yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak bu çalışmada eş zamanlı bulunan hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi risk faktörlerinin etkisi elimine edilmemiştir. Obstrüktif uyku apnesine eşlik eden risk faktörlerine göre grupların eşleştirildiği bir çalışmada Altın ve ark. (135) ağır OUAS ( $AHI \geq 20$ ) bulunan hastaların karotis intima-medya kalınlıklarının hafif OUAS ( $AHI < 20$ ) ve kontrol hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Kaynak ve ark.'larının (136) yaptıkları çalışmada hastalar basit horlama ( $AHI \leq 5$ ), hafif-orta OUAS ( $AHI > 5$  ve  $AHI \leq 30$ ) ve ağır OUAS ( $AHI > 30$ ) gruplarına ayrılmışlardır. Gruplar arasında yaş, hipertansiyon, diyabet, sigara içiciliği ve hiperlipidemi açısından farklılık izlenmez iken, OUAS gruplarının basit horlama grubuna göre karotis intima-medya kalınlıklarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Baguet ve ark. (133) bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan OUAS hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında uyku sırasında ortalama oksijen saturasyonu ile uyku sırasındaki en düşük oksijen saturasyonu değerlerinin karotis plak oluşumunun bağımsız öngördürücüleri olduklarını göstermişlerdir. Suzuki ve ark.(137) ise apne-hipopne indeksi, uyku sırasında oksijen saturasyonunun %90'ın altında olduğu zaman ve uyku sırasındaki minimum oksijen saturasyonları ortalamasının eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri dışlandığında dahi karotis intima-medya kalınlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada ateroskleroz gelişiminde OUAS ile ilişkili hipoksi şiddetinin obstrüktif epizod sıklığından daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Tüm bu çalışmaların yöntemleri arasındaki farklılıklar (hastaların yaşı ve seçiliş kriterleri, eş zamanlı bulunan hastalıklar, kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesindeki farklılıklar ve OUAS şiddetinin öngörülmesinde farklı sınıflama sistemlerinin kullanılması) sonuçların karşılaştırılmasını ve net yorum yapılmasını güçleştirmektedir. Çalışmamızın çoklu lojistik regresyon analizinde, koroner arter hastalığı riskini öngörmeye apne-hipopne indeksinin bağımsız etkisinin anlamlı olmadığı, derin desaturasyon indeksinin 5'in üzerinde olmasının ise anlamlı öngördürücü etkisi olduğu görülmüştür. Bu bulgu Suzuki ve ark.'larının vardıkları sonucu desteklemektedir.

Literatürde OUAS ile koroner ateroskleroz ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Schmidt-Nowara ve ark.'larının yaptıkları çalışmada horlama

ile miyokard infarktüsü (MI) arasındaki ilişki araştırılmıştır (138). Bu çalışmada horlayan grupta standart kardiyovasküler risk faktörlerine göre eşleştirilmiş kontrol grubuna göre MI riskinin 1,8 kat fazla çıktığı görülmüş ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Konu ile ilgili yapılan başka bir toplum bazlı çalışmada hastalarda horlama yerine ayrıntılı bir uyku çalışmasıyla tanı konulmuş uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan hastalar araştırmaya alınmışlardır (139). Hastalarda risk faktörleri uyarlandıktan sonra MI için risk artışı 1,4 olarak bulunmuş ancak bu oran da istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Peker ve ark.(140) herhangi bir nedenle uyku testi yapılmış 182 erkek hastayı 7 yıl boyunca izlemişler; izlem süresi boyunca OUAS saptanan 60 hastanın 22'sinde (%36,7), OUAS saptanmayan 122 hastanın ise yalnızca 8'inde (%6,6) kardiyovasküler olay geliştiğini gözlemişlerdir ( $p<0,001$ ). Çoklu lojistik regresyon analizinde ise yaş ve OUAS varlığının, kardiyovasküler olay gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olduğu saptanmıştır. Hayashi ve ark. (141) koroner anjiyografi ile dokumente edilen koroner arter hastalığı olan 59 hastanın 'pulse oksimetre' kullanarak noktürnal desatürasyon indekslerini (saatte %3'ten fazla desatürasyon epizodları) saptamışlar ve ateroskleroz şiddetlerini öngörmek için koroner anjiyografilerden Gensini skorlarını hesaplamışlardır. Sonuçta Gensini skorlaması ile saptanan koroner ateroskleroz şiddeti noktürnal desatürasyon indeksi ile önemli derecede ilişkili bulunmuş; noktürnal desatürasyon indeksleri 15 ve üzerinde olan hastaların Gensini skorları, noktürnal desatürasyon indeksleri 5 ile 15 arasında olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın çoklu regresyon analizinde noktürnal desatürasyon indeksinin koroner ateroskleroz şiddetinin en önemli bağımsız belirleyicisi olduğunun saptanması, hipoksinin ateroskleroz gelişimi ve progresyonu üzerinde etkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Çalışmamızda tek yönlü korelasyon analizinde OUAS ile ilişkili hipoksiyi yansıtan parametreler olan bazal oksijen satürasyonu, uyku sırasındaki ortalama oksijen satürasyonu ve derin oksijen desatürasyonu indeksinin kadınlarda koroner arter hastalığı riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmış, erkeklerde ise anlamlı düzeyde korelasyon izlenmemiştir. Çoklu regresyon analizinde ise tüm hastalar göz önüne alındığında, derin desatürasyon indeksinin 5'in üzerinde olmasının koroner arter hastalığı riskinin bağımsız belirleyicisi olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu noktürnal aralıklı hipoksinin



ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Gece boyunca oksijen saturasyonundaki aralıklı azalmalar, oksidatif stresi ve OUAS hastalarında belgelenen sempatik aktivasyonun şiddetini artırarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunuyor olabilir.

Mooe ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 142 koroner arter hastası ve 50 kontrol hastası incelenmiş ve koroner arter hastalığı olan hastaların %36'sında (50/142) uyku ile ilişkili solunum bozukluğu varlığı saptanmıştır (kontrol grubunda %22,  $p<0,05$ ) (142). Oksijen desaturasyonu kriteriyle incelendiğinde saatteki %4 ve daha fazla desaturasyon sayısı sıklığı KAH grubunda %39 (kontrol grubunda %20,  $p<0,05$ ) olarak bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde yaş, hipertansiyon, beden kitle indeksi, diyabet ve sigara içiciliğinin etkisi dışlandıktan sonra dahi noktürnal hipoksemi koroner arter hastalığı varlığı açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Aynı çalışma yöntemi kadın koroner arter hastalarına uygulandığında da benzer sonuçlar alınmıştır (143). Çalışmamızda koroner arter hastalığı gelişimi açısından orta ve yüksek riskli olan hastalarda, düşük riskli hastalara göre apne-hipopne indeksi ve noktürnal desaturasyonu yansıtan parametrelerin daha yüksek olduğunun saptanması Mooe ve ark'larının gözlemleri ile uyumludur. Hung ve ark. (144) tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında hastaneye MI ile başvuran hastalar genel popülasyondan seçilen kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve apne-hipopne indeksi MI hastalarında anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Apne-hipopne indeksine göre en üst çeyreklikte ( $>5,3$  apne/saat) yer alan hastaların en alt çeyrekliktekilere oranla MI riskinin 23,3 kat arttığı saptanmıştır. MI ile hastaneye yatırılan 101 hastanın 36'sında AHİ 5/saat ve daha yüksek, 14'ünde AHİ 10 ve daha yüksek bulunmuştur. Yedi hastada (%7) arteriyel oksijen saturasyonu %80'nin altına düşmüştür. Gerek Mooe ve ark. gerekse Hung ve ark. tarafından yapılan çalışmalar yöntem açısından, koroner arter hastalığı öyküsü olan hastaların dışlanarak OUAS varlığının subklinik koroner ateroskleroz gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızdan farklıdır. Yukarıda değinilen çalışmalarda miyokard infarktüsünün ve miyokardiyal iskeminin sol ventrikül fonksiyonlarına olan olumsuz etkilerinin uyku testinde uyku apnesi ile uyumlu bulgulara neden olması mümkündür.

Çalışmamızda obstrüktif uyku apnesi şiddetine göre yapılan sınıflamada OUAS şiddeti arttıkça yaş ve beden-kitle indeksi değerlerinin arttığı gözlemlenmesi ile erkek/kadın hasta oranı (yaklaşık 2/1), literatürdeki OUAS ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar ile uyumludur (17, 23, 35). Obstrüktif uyku apnesi ile sistemik hipertansiyon ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiş olup günümüzde OUAS hipertansiyon için bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir (76,77). Çalışmamızda apne-hipopne indekslerine göre yapılan sınıflamada gruplar arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, DM/açlık glukoz intoleransı ve sigara içiciliği prevalansları arasında anlamlı fark bulunmaz iken anlamlılık sınırına en yakın bulunan farklılık hipertansiyonda gözlenmiştir. Bununla birlikte tek yönlü korelasyon analizinde apne-hipopne indeksi ile hipertansiyon arasında anlamlılık derecesine yakın korelasyon izlenirken, hipoksi ile ilgili parametreler, hipertansiyon ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Gruplar arasında hipertansiyon prevalansları arasında anlamlı farklılık izlenmemesinin nedeni gruplardaki hasta sayılarının nispeten az olması olabilir. Koroner arter hastalığı riski açısından düşük ve düşük-orta riskli hastalarda hipertansiyon prevalansının, orta ve üzerinde riskli hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olması hipertansiyonun ateroskleroz gelişimi ve progresyonu üzerindeki etkisini desteklemektedir. Gruplar arasında hiperlipidemi prevalansları arasında anlamlı farklılık izlenmemesine karşın çalışmamızın çok yönlü lojistik regresyon analizinde hiperlipideminin koroner arter hastalığı riskinin bağımsız öngördürücüsü olduğu görülmüştür. Hiperlipideminin koroner arter hastalığı riski üzerine bağımsız etkisi, erkek cinsiyette daha belirgin olarak bulunmuştur. Obstrüktif uyku apnesi şiddetine göre yapılan sınıflamada gruplar arttıkça koroner arter hastalığı riskinin arttığı gösterilmesi, OUAS ile ilişkili hipoksinin damar duvarında neden olduğu olumsuz etkilerin eş zamanlı bulunan risk faktörleri etkisi altında kuvvetlendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın tek yönlü korelasyon analizinde OUAS ve ilişkili hipoksinin şiddetini yansıtan parametreler ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki yalnızca kadınlarda gözlenmiştir. OUAS ve ilişkili hipoksi şiddeti ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki açısından cinsiyetler arasında gözlenen farklılığın nedeni net değildir. Kadınlar ve erkekler arasında klasik kardiyovasküler risk

faktörleri ve OUAS şiddeti ile ilgili parametreler açısından yapılan karşılaştırmada yalnızca beden kitle indeksleri ve sigara içiciliği prevalansları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Çok yönlü analizde apne hipopne indeksi ve hipoksi ile ilişkili parametreler ile klasik risk faktörlerin etkisi dışlandıktan sonra dahi kadınlarda ağır OUAS varlığı ve koroner arter hastalığı riski arasında anlamlılık sınırına yakın ilişki olduğu görülmüştür. Bu gözlem, kadınlarda OUAS ve koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişkiye, klasik kardiyovasküler risk faktörleri ve OUAS ile ilişkili intermitan (ileri evrelerde kronik) hipoksi dışında bazı faktörlerin de katkısı olduğunu düşündürmektedir. Bu durumda kadınların erkeklere göre, obstrüktif uyku apnesinin olumsuz hemodinamik etkilerine ve OUAS ve obezite ile ilişkili sempatik hiperaktivasyon ve kronik inflamatuvar yanıtta daha hassas olmalarını ileri sürmek mümkündür. ‘Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)’ çalışması sonuçlarına göre cinsiyet hormonlarındaki farklılıklardan dolayı kadınların erkeklere göre kardiyovasküler risk faktörlerinin etkilerine ve endotel disfonksiyonu gelişimine daha hassas oldukları öne sürülmüştür (145). Çalışmamızda erkekler ve kadınlar arasında gözlenen OUAS ve koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki farklılığı WISE çalışması sonuçları ile uyumludur. Otonomik disregülasyon ve kronik inflamatuvar süreci yansıtan parametrelerin çalışılmamış olması çalışmamızın limitasyonudur.

Çalışmamızda obstrüktif uyku apnesi şiddeti ile koroner arter hastalığı riskinin arttığı gösterilmiş olup, ilişkiye katkıda bulunabilecek faktörler araştırılmıştır. Sonuçlarımız orta veya ağır şiddette obstrüktif uyku apnesi tanısı almış olan (‘özellikle kadın’) hastaların koroner arter hastalığı açısından, ağır koroner arter hastalığı olup metabolik sendrom tanımına uyan hastaların ise obstrüktif uyku apnesi sendromu açısından araştırılması gerekliliğine işaret etmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Obstrüktif uyku apnesi şiddeti arttıkça tomografik koroner kalsiyum skorlaması ile öngörülen koroner arter hastalığı riski artmaktadır.
2. Obstrüktif uyku apnesi şiddeti ile hastaların yaşı ve beden kitle indeksleri arasında doğrudan bir ilişki vardır.
3. Obstrüktif uyku apnesi şiddeti arttıkça hastaların uyanık haldeki bazal oksijen saturasyonları, uyku sırasında ortalama oksijen saturasyonları azalmakta, uyku esnasında oksijen saturasyonunda %10'dan fazla düşüşün izlendiği apneik epizod sayıları (derin oksijen desaturasyon indeksi) artmaktadır.
4. Uyku ve uyanıklık dönemlerinde oksijen saturasyonlarını yansıtan parametreler ile hipertansiyon riski arasında ilişki vardır.
5. Obstrüktif uyku apnesi hastaları arasında koroner arter hastalığı riski açısından orta ve yüksek riskli olan hastalarda izlenen uyku apnesi şiddeti düşük riskli olanlara göre daha fazladır. Ayrıca orta ve yüksek risk grubundaki hastalar düşük risktekilere göre daha yaşlı ve daha obezdirler.
6. Derin oksijen desaturasyon indeksinin 5/saat'ten fazla olması ile hiperlipidemi varlığı OUAS hastalarında koroner arter hastalığı riskinin bağımsız öngördürücüleridir.
7. Erkek OUAS hastaları koroner arter hastalığı riski açısından hiperlipidemi varlığına daha hassas iken, kadın hastalar ağır uyku apnesi varlığında daha fazla koroner arter hastalığı riski altındadırlar.

## 7. KAYNAKLAR

1. A report of National Commission on Sleep Disorders Research. Wake Up America: A National Sleep Alert. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1995.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
4. Jo-Dee L, Lattimore CHB, David S, et al. State-of-the-Art Paper - Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429 –1437.
5. Demir AU, Şahin A. Obstrüktif uyku apnesi (OUAS) tanısı. Oto A (editör). *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4(6): 574-582.
6. Casey KR, Lefor MJ. Management of the hospitalized patient with sleep disordered breathing. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2002; 8(6): 511-515.
7. Gençbay M. Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve koroner arter hastalığı. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4(6): 615-620.
8. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H. 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.
9. Wright J, Johns R, Watt I, et al. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airway pressure:a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314: 851-860.
10. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; 114(16): 1761-91.

11. Demir AU, Şahin A. Obstrüktif uyku apnesi (OUAS) patofizyolojisi ve tanım. *Oto A* (editör). *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4(6): 564-573.
12. 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(5): 667-689.
13. Fleetham J. Sleep disordered breathing awoken – Editorial. *Thorax* 2004; 59: 5-6.
14. Meoli AL, Casey Kenneth R, Clark Robert W, et al. Position paper. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 2001; 24: 469-470.
15. Guilleminault C, Stoohs E, Clerk A, et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104: 781-787.
16. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y ve ark. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 7-11.
17. Partinen M, McNicholas T. Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Monograph* 1998; 10: 63-74.
18. Resta O, Bonfitto P, Sabato R, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17(5): 296-303.
19. Ross SD, Sheinrait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000; 23(4): 519-532.
20. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998; 10: 75-105.
21. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-95.
22. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al. Effect of age on sleep apnea in men I: Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
23. Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998; 10: 9-27.

24. Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 135: 187-205.
25. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 159–163.
26. Suto Y, Matsuo T, Kato T, et al. Evaluation of the pharyngeal airway in patients with sleep apnea: value of ultrafast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 311–314.
27. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998; 10: 28-62.
28. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, et al. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1300–1303.
29. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 494–498.
30. Schwartz AR, Schubert N, Rothman W, et al. Effect of uvulopalatopharyngoplasty on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 527–532.
31. Hudgel DW, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1990; 69: 443–450.
32. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 707–710.
33. Lloberes P, Levy G, Descals C, et al. Self-reported sleepiness while driving as a risk factor for traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and in non-apnoeic snorers. *Respir Med* 2000; 94: 971–976.
34. Series F, Demoule A, Marc I, et al. Inspiratory flow dynamics during phrenic nerve stimulation in awake normals during nasal breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 614–620.
35. Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (2 Pt. 1); 279-289.

36. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85–90.
37. Genetics of obstructive sleep apnea and related phenotypes. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2004; 31: S35-S38.
38. Gaultier C, Guilleminault C. Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing: a review. *Sleep Medicine* 2001; 2: 281-295.
39. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991; 115: 356–359.
40. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep-3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 347–352.
41. Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest* 1991; 99: 600-608.
42. Cutler MJ, Hamdan A-L, Hamdan MH, et al. Sleep Apnea: From the Nose to the Heart. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 128–141.
43. Stradling John R .<http://www.priory.com/cmol/strad.htm>: Respiratory problems during sleep. *Chest Medicine* on line.
44. Malhotra A, White DP: Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 36:237-45.
45. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-13.
46. Bradley TD, Floras JS: Sleep Apnea and Heart Failure, Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-1678.
47. Leung RST, Bradley TD: Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-2165.
48. Milleron O, Pilliere R, Foucher A et al: Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-734.
49. Bradley TD, Floras JS: Sleep Apnea and Heart Failure, Part II: Central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1822-1826.
50. Seals DR, Suwarno NO, Dempsey JA. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circ Res* 1990; 67(1): 30-141.



51. Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993; 74(6): 2969-7.
52. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, et al. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 1995; 79(1): 205-13.
53. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67(5): 2101-6.
54. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, et al. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia-influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997; 15(12 Pt 2): 1593-603.
55. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96(4): 1897-904.
56. Zwillich CW. Sleep apnoea and autonomic function. *Thorax* 1998; 53(Suppl 3): S20-24.
57. Garrigue S, Bordier P, Barold S Serge, Clementy J. Sleep apnea: a new indication for cardiac pacing? *PACE* 2004; 27: 204-211.
58. Mansfield D, Naughton MT. Obstructive sleep apnea, congestive heart failure and cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2005; 14S: S2-S7.
59. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels Jr NB, et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301(9): 453-9.
60. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992; 72(2): 583-589.
61. Hall MJ, Ando S, Floras JS, et al. Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 1998; 85(4): 1476-84.
62. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 2001; 91(4): 1555-62.
63. Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, et al. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol*. 2000; 89(4): 1333-9.

64. Dursunoğlu N, Durdunoğlu D. Obstrüktif uyku apnesi sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(3): 299-306.
65. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertens* 1996; 14: 577-84.
66. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-10.
67. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119: 1085-91.
68. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-9.
69. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, 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.
70. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
71. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27: 123-8.
72. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivative in obstructive sleep apnoea: response to nCPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-51.
73. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-71.

74. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003; 21: 57-64.
75. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-6.
76. Gislason T, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints: an epidemiological study of 3201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987; 221: 475-481.
77. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 111-5.
78. Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, et al. Nasal continuous positive air pressure changes blood pressure 'non dippers' to 'dippers' in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 849-853.
79. Portaluppi F, Provini E, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing disorders among male non-dippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1227-1233.
80. Pedulla M, Silvestri R, Lasco A, et al. Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press* 1995; 4: 232-237.
81. Peppard PE, Terry Y, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
82. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Izutueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
83. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: a population study. *BMJ* 2000; 320: 479-482.
84. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.

85. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, et al. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)? *J Psychosom Res* 2000; 48: 593-601.
86. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-2277.
87. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, et al. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79: 84-92.
88. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 539-44.
89. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized parallel trial. *Lancet* 2001; 359: 204-210.
90. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, et al. Snoring and sleep apnea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 533-540.
91. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-161.
92. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50-59.
93. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676.
94. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al. Obstructive sleep apnea in obese non-insulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1681-5.

95. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
96. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
97. Wilcox I, McNamara SG, Dodd MJ, et al. Ventilatory control in patients with sleep apnea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnea. *Eur Respir J* 1998; 11: 7-13.
98. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-54.
99. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, et al. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO<sub>2</sub> and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103(2): 238-43.
100. Wilcox I, McNamara SG, Wessendorf T, et al. Prognosis and sleep disordered breathing in heart failure. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 3): S33-6.
101. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99:1435-40.
102. Sanner BM, Klewer J, Trumm A, et al. Long-term treatment with continuous positive airway pressure improves quality of life in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 118-22.
103. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 1133-8.
104. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121: 422-9.
105. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-35.
106. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301: 453-9.

107. Virolainen J, Ventila M, Turto H, et al. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995; 79: 455-60.
108. Scharf SM, Bianco JA, Tow DE, et al. The effects of large negative intrathoracic pressure on left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; 63: 871-5.
109. Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ, et al. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 89(2): 165-9.
110. Kepez A, Aytemir K. Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve aritmiler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4(6): 591-605.
111. Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Intern Med J* 2004; 34: 420-426.
112. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-494.
113. Shepard JW, Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437-58.
114. Gula L.J., Krahn A.D., Skanes C., et al. Clinical Relevance of Arrhythmias During Sleep: Guidance for Clinicians. *Heart* 2004; 90: 347-352.
115. Mooe T, Gullsby S, Rabben T, et al. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-478.
116. Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A., et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594.
117. Gami A.S., Pressman G., Caples S.M., et al. Association of Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-367.
118. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138(2): 345-9.

119. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 416-422.
120. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996; 109(2): 380-6.
121. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-119.
122. Van den Aardweg JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992; 72: 821-827.
123. Gençbay M. Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve koroner arter hastalığı. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4(6): 615-620.
124. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291(2): 210-5.
125. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
126. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda: National Institutes of health; 1968: NIH Publication No. 2941.
127. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832.
128. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, et al. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol* 2001; 87(12): 1335-9.
129. Dincer HE, O'Neill W. Deleterious effects of sleep-disordered breathing on the heart and vascular system. *Respiration* 2006; 73: 124-130.

130. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome: an oxidative disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
131. Olson LJ, Olson EJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Chest* 2004; 126: 339-341.
132. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea: data from randomized controlled trials. *Thorax* 2004; 59: 777-782.
133. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 307-12.
134. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002; 33: 1782-85.
135. Altın R, Ozdemir H, Mahmutyazicioglu K, et al. Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 80-86.
136. Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, et al. Is there a link between the severity of sleep disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol* 2003; 10: 487-493.
137. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima media thickness. *Sleep* 2004; 27: 129-133.
138. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, et al. Snoring in a Hispanic-American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990; 150: 597-601.
139. Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 717-720.
140. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-165.



141. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003; 124: 936-941.
142. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-663.
143. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996; 101: 251-256.
144. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
145. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (3 Suppl): S21-29.