

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**UZUN SÜRELİ CPAP TEDAVİSİ ALAN
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN VE
OTONOM SİNİR SİSTEMİ PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent ÖZLEK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Rıza BİLGE

Manisa, 2013

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	2
II. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU	5
2.1.1. NORMAL UYKU	5
2.1.2. UYKUDAKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	6
2.1.3. OUAS' A EĞİLİMİ ARTIRAN FAKTÖRLER:.....	9
2.1.4. OUAS' IN İLİŞKİLİ OLDUĞU KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	15
2.2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	22
2.2.1. OTONOM BOZUKLUĞU ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ	26
2.2.2. OUAS VE OTONOMİK DİSFONKSİYON	29
2.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	30
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	40
IV. BULGULAR	40
V. TARTIŞMA	57
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
VII. ÖZET	63
VIII. SUMMARY.....	65
IX. KAYNAKLAR.....	67

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur ve keyif duyduğum, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan Tıkız, Prof. Dr. U. Kemal Tezcan, Prof. Dr. Talat Tavlı, Doç. Dr. Özgür Bayturan, Yard. Doç. Dr. İ. Ozan Ütük ve Yard. Doç. Dr. Selahaddin Akçay'a,

Eğitimimin yanı sıra tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana her konuda yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Ali Rıza Bilge'ye,

Birlikte çalışmış olmaktan çok keyif aldığım ve şanslı olduğumu düşündüğüm değerli meslektaşlarım; Dr. Mahmut Acar'a, Dr. M. Emin Yavuz'a, Dr. Celal Dindar'a, Dr. Bekir Akkaya'ya, Dr. Veysel Yavuz'a, Dr. Nurullah Çetin'e, Dr. Onur Dalgıç'a, Dr. Hülya Acet'e, Dr. Zeynep Yapan'a, Dr. Uğur Taşkın'a, Dr. Ferhat Yurdam'a, Dr. Özge Copkıran'a, Dr. Çağrı Özben'e, Dr. İbrahim Özdemir'e, Dr. Gizem Türkel'e, Dr. Alper Özbakkaloğlu'na,

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığımız ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen kardiyoloji kliniği hemşirelerine ve personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen sevgili anneme, babama, ağabeyime ve her türlü zorlukta yanımda olan, hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan, hayat arkadaşım, can yoldaşım, eşim, meslektaşım, sırdaşım Eda Özlek'e kalbimin en derinliklerinden sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Bülent Özlek

KISALTMALAR

OUAS/OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu/Obstructive sleep apnea syndrome

CPAP: Continuous positive airway pressure(Sürekli pozitif havayolu basıncı)

HRV : Kalp hızı değişkenliği/Heart rate variability

LF: Low frequency (Düşük frekans)

HF: High frequency (Yüksek frekans)

VLF: Very low frequency (Çok düşük frekans)

ULF: Aşırı düşük frekans

REM: Rapid eye movement (Hızlı göz hareketi)

NREM/non-REM: Non rapid eye movement (Hızlı göz hareketi olmayan)

BKI: Beden kitle indeksi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

SDNN: Standard deviation of the NN interval

SDANN: Standard deviation of the averages NN interval

PSG: Polisomnografi

SDY: Sempatik deri yanıtı

PHT: Pulmoner hipertansiyon

AHİ: Apne hipopne indeksi

EEG: Elektroensefalogram

KAH: Koroner arter hastalığı

RR: Normal RR intervalinin süresi

pNN50: 50 msn'den fazla değişiklik gösteren ardışık RR intervallerinin oranı,

rMSSD: Ardışık RR intervallerinin çiftleşme intervalleri arasındaki farkın karekökü

ESS: Epworth Sleepiness Scale

SSİ: Solunumsal sıkıntı indeksi

ODİ: Oksijen desatürasyon indeksi

OSS: Otonom sinir sistemi

HT: Hipertansiyon

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku hali ve aniden uyuyakalma ile şekillenen bir klinik tablodur(1). Neden olduğu kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonların yanı sıra, trafik kazalarındaki rolü ve işgücü kaybına yol açması nedeniyle de OUAS, son dönemlerde üzerinde yoğun çalışılan bir konu olmuştur.(2,3) Nazal olarak uygulanan sürekli pozitif hava basıncı, obstrüktif uyku apne sendromunun cerrahi dışı tedavileri içinde oldukça etkili ve en son tercih yöntemidir.(4,5) Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisinin uyku sırasında oluşan obstrüktif apne ve hipopne epizotlarının ortadan kaldırılmasında etkili olduğu, ilk kez Sullivan ve arkadaşları tarafından 1981 yılında gösterilmiştir.(6) Bu tarihten itibaren rutin tedavi yöntemleri arasında yer almıştır. CPAP kullanımı, uykuda meydana gelen solunum bozukluklarını engelliyerek, uyku kalitesi ve verimliliğini arttırmakta, gündüz aşırı uyku halini ortadan kaldırmakta ve uyku apnesine bağlı kardiyopulmoner ve nörolojik komplikasyonları önleyebilmektedir.(7,8) Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), metabolik sendrom (MS), kardiyak aritmiler, sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ kalp yetersizliği, polisitemi, inme ve ani ölümdür.

Bu sendromun sıklığı hipertansif hastalar arasında %50, kronik kalp yetersizlikli hastalarda %25, akut koroner sendromlularda %30, inmeli hastalar arasında %60 bulunmuştur.(9,10) Apneler sırasında $-80 \text{ cmH}_2\text{O}$ ' nun altına düşen intratorasik negatif basınç, sağ kalbe venöz dönüşü artırarak, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olur. Diğer yandan, negatif intratorasik basınç etkisi ile torasik aortadan

kan geçişinin güçleşmesi, sol ventrikül ardyükünü artırır. Tüm bunlar atım volümünde azalmaya; azalmış atım volümü ile birlikte apne sırasında oluşan bradikardi ise kardiyak debide düşmeye neden olur(11,12) Apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basınç dışında, OUAS' a eşlik edebilecek HT ve KAH da kalp yetersizliği nedenleri arasında sayılmaktadır.(13) Sistolik kalp yetersizliği olan erkek hastalarda uyku apnesi sendromu % 49, santral uyku apnesi sendromu % 37, OUAS % 12 oranında saptanmıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda OUAS' ın belirleyicileri obezite ve habitüel horlama olarak bulunmuştur. Obstrüktif uyku apne sendromu, kalp yetmezliği prognozunu da kötüleştirir.(14) Kalp yetmezliği olan olgularda OUAS gelişimi için risk faktörleri, erkek cinsiyet, hipokapni, atriyal fibrilasyon ve ileri yaştır(15) Obstrüktif uyku apne sendromunda artmış beyin natriüretik peptid düzeyi, AHI' de (Apne-hipopne indeksi) artış ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur(16).

Konjestif kalp yetmezliği olan olgularda polisomnografi endikasyonları, horlama varlığı, apne nöbetlerinin izlenmesi, paroksizmal nokturnal dispne varlığı, huzursuz uyku, sabah baş ağrıları, gün boyu aşırı uyuklama ve uykusuzluk hissidir.(17) Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi ile kalp yetersizliği olan hastalarda günlük kas sempatik aktivitesinde, sistolik kan basıncında ve kalp hızında azalma izlenmektedir. Gece CPAP tedavisiyle sempatik vazokonstriktör dış akım artışının inhibisyonu, orta ve ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda günlük kan basıncının azalmasına yol açar.(18) Bir çalışmada, OUAS hastalarında 60 günlük düzenli CPAP tedavisiyle bozulmuş olan bradikinine bağlı vazodilatatör yanıtın normale döndüğü saptanmıştır.

Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisiyle intratorasik basınç artar, önyük, ardyük ve diyastolik doluş azalır; kardiyak performans artar.(19)

Pulmoner hipertansiyonun OUAS'a eşlik etmesi uzun yıllardır bilinmektedir. Hastaların % 20 kadarında gün boyu süren pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale bildirilmiştir.(1) Obstrüktif uyku apne sendromunda PHT, hipoksemi, hiperkapni varlığıyla karakterizedir ve genellikle restriktiften çok obstrüktif havayolu hastalığıyla birliktelik gösterir.(19)

Özetle OUAS'ın kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da bu etkilerin temelinde sempatovagal tonusun bozulmasının ve artmış sempatik aktivitenin önemli bir neden olduğu öne sürülmüştür(123-128,141,142). CPAP tedavisinin de aşırı sempatik aktiviteyi baskılayarak, sempatovagal tonusun sağlanması yönünde önemli olumlu etkileri olduğu düşünülmüştür(171). Bu da düzenli CPAP tedavisi alan OUAS'lı hastalarda otonom sinir sistemi parametrelerinin değerlendirilmesi yoluyla otonom sinir sistemi aktivitelerinin gözlemlenmesi düşüncesini gündeme getirmiştir. Nitekim bu amaçla yapılan kimi çalışmalarda kullanılan parametreler ışığında CPAP tedavisi sonucunda vagal aktivitenin arttığı, sempatik aktivitenin baskılandığı gösterilmiştir(171,178).

Otonom aktivitenin belirlenmesinde bir belirteç olarak kabul edilen en önemli analiz metodlarından biri; kolay uygulanabilir, maliyeti düşük, tekrarlanabilir, noninvaziv bir tetkik olan *kalp hızı değişkenliği*(158). Kalp hızı değişkenliğine ait veriler elde etmemizi sağlayan zaman ve frekans temelli analiz ölçekleriyle kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda artmış sempatik aktivitenin ve olumsuz etkilerinin kalp hızı değişkenliğinde düşüşle(azalmayla) ilişkili olduğu gösterilmiştir(158). Biz de bu çalışmamızda düzenli CPAP tedavisi alan OUAS hastalarında, kalp hızı değişkenliğine dair parametreleri inceleyerek otonom aktivitenin nasıl etkilendiğini değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.1.1. NORMAL UYKU

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” (rapid eye movement, REM) ve olmadığı “yavaş dalga uykusu” (non rapid eye movement, NREM) olmak üzere iki ayrı evrede incelenmektedir.

I. NREM Uykusu: Dört evreden oluşur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ve Evre 4 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. Tüm gece uykusunun % 75-80' ini oluşturur. Normal popülasyonda NREM uykunun evrelere göre genel dağılımına bakacak olursak;

- NREM Evre 1: Tüm gece uykusunun % 2-5' ini,
- NREM Evre 2: Tüm gece uykusunun % 45-55' ini,
- NREM Evre 3 ve Evre 4: Tüm gece uykusunun % 20-25' ini oluşturur.

NREM uyku fiziksel dinlenmeyi sağlar. NREM Evre 3 ve Evre 4 büyüme ve hücre onarımında rol oynar. Uykunun yarısını oluşturan NREM Evre 1 ve Evre 2' nin işlevleri ise henüz bilinmemektedir.

II. REM Uykusu (paradoksal uyku): Tonik ve fazik REM olmak üzere iki bölümde incelenir. Normal popülasyonda tüm gece uykusunun % 20-25' ini oluşturur. REM uykusunun ruhsal dinlenmenin sağlandığı ve rüyaların görüldüğü dönem olduğu bilinmektedir. Uyku süresince, REM dönemi 90–120 dakika aralarla gerçekleşir ve 5–30 dakika süren sikluslar halinde gece boyunca 4–6 kez tekrarlanır. REM döneminde solunum ve kalp hızı düzensizleşir, kas tonusu azalır ve düzensiz kas hareketleri ortaya çıkabilir; sonuç olarak REM beynin aktif olduğu bir dönemdir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır.(21)

2.1.2. UYKUDAKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Uykunun non-REM ve REM dönemlerinde farklı fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Uykudaki fizyolojik değişiklikler, somatik ve otonom sinir sistemlerini etkileyerek; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, renal, seksüel ve termoregülasyon sistemlerinin fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Tablo-1' de uykunun çeşitli sistemler üzerine fizyolojik etkileri görülmektedir.(22)

Uyku sırasında, solunum ve kardiyovasküler sistemde oluşan fizyolojik değişiklikler, otonom sinir sisteminde sempatik-parasempatik dengelerin değişmesine bağlıdır. Uykuda parasempatik aktivasyon artışı ile kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi ve periferik damar direnci, non-REM ve REM fazlarında azalır. Ancak REM fazında aralıklarda oluşan, vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlar nedeniyle, kan basıncı ve kalp hızı değişkenlik gösterir. Derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilen Non-REM Evre 3 ve 4' de kan basıncı % 10-15, kalp hızı ise % 5-10 oranında düşer. REM döneminde ise Non-REM dönemine kıyasla kan basıncı % 5 daha yüksek olmasına karşın, genellikle uyanıklık dönemindeki kan basıncının altındadır. REM döneminde, sempatik aktivasyon ve hemodinamideki tüm bu değişiklikler ve trombosit agregasyonunda artma nedeniyle, miyokard infarktüsü, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler sıklıkla uykunun REM fazında görülmektedir.(23)

Tablo-1: Uykudaki Fizyolojik Değişiklikler

	Uyanıklık	Non-REM uyku	REM uyku
Parasempatik aktivite	++	+++	++++
Sempatik aktivite	++	+	++ veya azalır
Kalp hızı	N	Bradikardi	Bradi-taşiaritmi
Kan basıncı	N	Azalır	Değişkendir
Kardiyak debi	N	Azalır	Azalır
Periferik damar direnci	N	N veya azalır	Azalır
Solunum sayısı	N	Azalır	Değişkendir
Alveolar ventilasyon	N	Azalır	Azalır
Üst havayolu kas tonusu	++	+	Azalır veya -
Üst havayolu direnci	++	+++	++++
Hipoksik-hiperkapnik ventilatuar yanıt	Normal	Azalır	Azalır
Serebral kan akımı	++	++ veya +++	++++
Termoregülasyon	++	+	-
Gastrik asit sekresyonu	N	Değişken	Değişken
Gastrik motilite	N	Azalır	Azalır
İntestinal motor aktivite	N	Azalır	Azalır
Penil tümemesans	Normal	Normal	Artar

N:Normal, +:Hafif, ++:Orta derecede, +++:Belirgin, ++++:Çok belirgin, -:Yok

Tarihçe: Hastalığın patofizyolojisi hakkında tanımlar çok yeni olsa da, MÖ 350 yıllarına uzanan bir tarihi bulunmaktadır. Bu dönemde Dionysus adlı obez bir imparatorun uykusunda giderek artan boğulma şikâyetlerinin olduğundan bahsedilmektedir. Aynı şekilde Napolyon' un da apne hastası olduğu düşünülmektedir. 1836 yılında Charles Dickens yazdığı bir kitabında geçen karakterde, "The posthumous papers of the Pickwick Club", bu hastalığı çok net tanımlamış ancak bunun literatüre geçişi ilk 1956 yılında Burwell ve ark. tarafından "Pickwick Sendromu" adı altında gerçekleşmiştir.(24) Bu sendromun özelliği, obezitenin eşlik ettiği kronik alveolar hipoventilasyon ve sağ kalp yetmezliğiydi. Bu tip hastalarda gece uykuda periyodik solunum ve gündüz uyuklama hali vardı.(25) Pickwick sendromu tanımı ve geniş çevrelerce benimsenmesi için yapılan çalışmalar, buna bağlı obezite ile hipoventilasyon arasındaki ilişkinin daha belirgin hale gelmesini ve OUAS' ın ortaya çıkmasını sağladı.

Obstrüktif uyku apne sendromunun tanımı ilk defa 1976 yılında Guilleminault ve ark. tarafından gerçekleştirildi.(26)

Epidemiyoloji: Günümüzde OUAS' ın prevalansı erişkin popülasyonda; kadında % 1.2–2.5 ve erkekte % 1–5 olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar, epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yaşları 30 ile 60 arasında değişen 602 erkek ve kadın olgu PSG ile değerlendirilmiş; erkekte % 24, kadında % 9 oranında OUAS tespit edilmiştir. Bu grupta gündüz aşırı uykululuk sırasıyla % 22 ve % 17, OUAS prevalansı da erkekte % 4, kadında % 2 bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek prevalans 45–64 yaşları arasında % 4.7 olarak saptanmış, 64 yaş ve üzerinde ise % 1.7 olarak bulunmuştur(27).¹ Türkiye' de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı % 0.9-1.9 olarak bulunmuştur.(28)

Tanım ve Risk Faktörleri: Uyku apnesinin en önemli özelliği, uyku sırasında, üst hava yolunun kollapsı ile solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir. Solunum, tamamen (apne) veya kısmen (hipopne) engellenebilir. Erişkinlerde apne; solunumun en az 10 saniye süre ile tamamen kesilmesi ve hipopne; solunumun en az 10 saniye süre ile % 50 oranında azalması olarak tanımlanmıştır.(29) Birçok klinisyen, hipopne tanımına, en az % 3-4' lük bir oksijen desatürasyonu ve/veya arousalı' da (daha hafif bir uyku evresine geçme) ek olarak gerekli görmektedir. Uykunun her saati başına düşen apne ve hipopnelerin ortalama toplamı, apne-hipopne indeksi (AHI) veya solunumsal sıkıntı indeksi (SSI) olarak tanımlanır. Apne-hipopne indeksi, uyku apnesinin derecesini belirlemede genel bir kabul kazanmışsa da, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ), arousal sayısı gibi değişkenler de sıklıkla kullanılmaktadır.

2.1.3. OUAS' a Eğilimi Artıran Faktörler:

I. Yaş

II. Cinsiyet

III. Genetik özellikler

IV. Obezite (boyun çevresinin genişliği ve kısa kalın boyun)

V. Kraniofasial anomaliler (retrognati, mikrognati)

VI. Sigara, alkol, hipnotik ilaç kullanımı

I. Yaş: Bu sendromda iki farklı yaş grubunda insidans artmaktadır. İlki, tonsiller hipertrofi veya çene anomalilerine bağlı olarak çocukluk çağı, diğeri ise 45–65 yaşları arasındadır. Yaşla insidansın arttığı gösterilememiş, fakat son yıllarda yapılan bir çalışmada, beden kitle indeksi (BKİ) değişimlerinden bağımsız olarak, OUAS şiddetinin ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir.(30)

II. Cinsiyet: Genel popülasyonda OUAS' lı erkek / kadın oranı; 2.5 / 1 olarak saptanmıştır.(31) Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir.(31) OUAS prevalansı, kadınlarda menopozdan sonra artmaktadır, bu da OUAS' da kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir. Erkeklerde üst hava yolunun mekanik özellikleri, kadınlarınkı ile karşılaştırıldığında, bazı farklılıklar göze çarpmaktadır.(32) Whittle ve ark. magnetik rezonans görüntüleme kullanarak, boyun yumuşak doku hacmi ve yağ dağılımı açısından yaş, BKİ ve Epworth uykululuk skalası sonuçları eşleştirilmiş, normal kiloda erkek ve kadın olguyu karşılaştırmışlar ve total boyun yumuşak doku hacmi ile farengeal yağ dokusu kitlesinin erkekte daha fazla olduğunu göstermişlerdir.(33)

III. Genetik Özellikler: OUAS' ın hem semptom hem de laboratuvar bulguları, hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir.(34)

IV. Obezite: OUAS için obezite önemli bir risk faktörüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997' de, BKİ: 26-30 kg/m² olan erişkinleri "kilolu", BKİ > 30kg/m² olanları ise "obez" olarak tanımlamıştır.(35) Obezitenin üst hava yolunu daraltarak, kollapsa neden olması konusunda, çeşitli potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak obez OUAS' ılı olgular, daha büyük bir dil ve daha dar bir üst hava yolu geçişine sahiptir.(36) Ayrıca, obez OUAS' ılı hastalarda solunum kas gücünün azaldığı da gösterilmiştir.(37) Bu nedenle, santral obezite ile OUAS birlikteliği, anormal üst hava yolu kas fonksiyonu ile ilişkilendirilebilir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, kilo kaybından önceki ve sonraki çalışmalar, üst hava yolunda yapısal değişimlerden çok fonksiyonel değişimler olduğunu göstermektedir.(38) Yayınlanmış epidemiyolojik çalışmaların çoğu obezitenin, OUAS riskini arttırdığını göstermektedir. Boyun çevresi ve bel / kalça oranının OUAS riski için önemli belirleyiciler olduğu öne sürülmüş, fakat bu bazı çalışmaların bulguları ile desteklenememiştir.(39)

V. Üst Hava Yolu Anatomisi: Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Retrognati veya mikrognati gibi kraniofasial anomaliler ve nazal septum deviyasyonu üst hava yolu geçişini daraltarak, uyku apnesine eğilim yaratır.(40,41) Obstrüksiyonun bir başka potansiyel nedeni de, yağ depolanması veya büyük tonsillere bağlı olarak üst solunum yolunda yumuşak doku kitlesinin normalden fazla olmasıdır.(42,43) Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dil kökünün üst solunum yolunu tıkanmasına yol açarak uyku apnesinin şiddetini arttırabilir.(44) Akromegali ve hipotiroidizm gibi hastalıklar da üst hava yolu pasajını daraltarak uyku apne hipopne sendromuna yol açabilir.(45,46)

VI. Alkol ve Sigara: Issa ve ark. yaptığı bir çalışmada, alkolün, farenksin dilatatör kas aktivitesini bozduğu ve apnelere arousal cevabını azalttığı için, OUAS' in şiddetini arttırdığı göstermiştir.(47) Aynı çalışmada, apnelerin sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Stradling ve Crosby, sigara ve OUAS arasında bir ilişki gösteremezken, Wisconsin uyku kohort çalışmasında ise bağımsız bir ilişki saptanmıştır.(48) Sigara, hem kadın hem de erkekte doza bağımlı olarak horlama prevalansını arttırmaktadır.(31)

Klinik Bulgular: Horlama, uyku apne sendromunun en sık görülen bulgusudur. Horlama şikâyeti bulunanların % 35' inde uyku apne sendromu vardır.(49) Horlama her iki cinste de görülmekte ancak erkeklerde daha sık oranda izlenmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, orta yapılı erkeklerin % 9-24' ünün, orta yapılı kadınların ise % 4-14' ünün horladığını göstermektedir(50).² Uyku apne sendromu, süt çocuklarında da görülmekte olup, ani çocuk ölümü sendromuna yol açabilmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu hastaları, uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle bunlara tanık olarak hekime başvurmasını sağlayan genellikle eşleri veya yakınlarıdır. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren de 2 dakikaya kadar uzayabilir. Apnenin, hasta veya hasta yakını tarafından tarif edilmesi OUAS' ı düşündüren en önemli veridir.(51) Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler.(52) Bir çalışmada gündüz aşırı uyku hali olan hastalar arasında OUAS prevalansı erkeklerde % 84, kadınlarda % 60 bulunmuştur. Bu çalışma OUAS' lılarda gündüz uyku halinin sık görülen, ancak çok özel olmayan bir semptom olduğunu göstermektedir. Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem Epworth uykululuk skalasıdır. Subjektif bir testtir. Obstrüktif uyku apne sendromunun majör semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku halini

objektif olarak ortaya koyan test "Multipl Sleep Latency Test (MSLT)" dir. Bu test ile uykuya dalmak için geçen süre ölçülür. Normal insanlarda bu süre 10-15 dakika iken OUAS' lı olgularda bu süre 1-2 dakikadır. Sabah baş ağrıları, unutkanlık, hafıza kusurları, dikkat azlığı ve konsantrasyon bozukluğu gibi nöropsikolojik bozukluklar genellikle hastanın önemsemediği belirtilerdir. Uyku fragmantasyonuna bağlı olarak uykunun kalitatif ve kantitatif olarak bozulması, anksiyete, sinirlilik ve hatta depresyon gibi bozukluklara yol açabilir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, libido azalması gibi cinsel problemler sıktır. Bir çalışmada libido azalması ve impotans görülme sıklığı % 28 olarak saptanmıştır.(56)

Tanı: Klinik tabloyu OUAS olarak isimlendirebilmek için, semptomların yanı sıra laboratuvar bulgularının da olması gerekmektedir. Tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir (PSG). Apne-hipopne indeksinde (AHİ) 5 / saat ve üzeri değerler, OUAS için sınır olarak kabul edilmiş, fakat bunun gündüz semptomları ve hastalığın uzun dönem komplikasyonları ile yeteri kadar doğru orantı gösterdiği henüz tam olarak kesinleşmemiştir.(53) Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti AHİ değeri ile ifade edilir (Tablo-2). Obstrüktif uyku apne sendromunda en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo-3' de belirtilmiştir. Genellikle hastalar gürültülü horlama ve gündüz aşırı uykululuk anamnezi verirler ve takip eden yıllar içinde OUAS tanısını alırlar.(3) Tedavi almamış hastaların prognozunu hedef alan çalışmalar, OUAS' in progresif bir hastalık olduğunu desteklemektedir.(55)

Tablo-2: OUAS Sınıflandırması

AHİ < 5	NORMAL
AHİ 5-15	HAFİF
AHİ 15-30	ORTA
AHİ >30	AĞIR

Horlama, OUAS' in en sık rastlanan gece semptomudur ve horlama olmaksızın apne görülmesi nadirdir.(56) Epidemiyolojik çalışmalar, tek başına horlamanın, vasküler hastalıklar için bir risk olduğunu göstermektedir. Horlama, 30–40 yaşları arasında, kadınlarda % 5, erkeklerde % 10 oranlarında görülürken, 50–60 yaşları arasında rakamlar, % 15 ve % 20' ye yükselmekte, 60 yaş üzerinde ise, prevalans eşitlenmektedir. Horlama, OUAS' da hastayı hekime yönlendiren anahtar semptomdur. Horlaması olan erkek olgularda, 10 yıl içinde OUAS gelişme riski yüksektir.

Tablo-3: OUAS' da En Sık Rastlanan Semptom ve Bulgular

1- Horlama
2- Tanıklı apne
3- Gündüz aşırı uyku hali
4- Unutkanlık
5- Kişilik bozukluğu
6- Gece terlemesi
7- Gece sık idrara çıkma
8- İmpotans libido azalması
9- Sabah baş ağrıları ve aşırı yorgunluk

OUAS' da gece semptomları, hasta tarafından genellikle göz ardı edilse de, gündüz semptomları oldukça dikkat çekicidir. Gündüz aşırı uyku hali; günlük aktiviteyi, iş performansını ve trafikte araba kullanmayı engelleyecek kadar ağır olabilmektedir. Gündüz aşırı uyku hali (Excessive

Daytime Sleepiness; EDS) en rasyonel olarak Epworth Uykululuk Skalası (Epworth Sleepiness Scale; ESS) ile saptanabilmekte ve bir dizi çalışmada gösterildiği üzere hastalığın şiddeti ile yakından ilişkilidir. Tablo-4' de ESS bileşenleri ve hesaplama yöntemi gösterilmiştir.

Tablo-4: Epworth Uykululuk Skalası

1.Otururken, okurken
2.Televizyon seyredirken
3.Tiyatro, toplantı salonları gibi genel yerlerde inaktif olarak otururken
4.Araba içinde ara vermeden 1 saatlik sürede yolculuk yaparken
5.Öğleden sonra dinlenirken
6.Bir başkasıyla oturup konuşurken
7.Alkol almadan öğle yemeğinden sonra otururken
8.Araba kullanırken trafikte birkaç dakikalık sürede dururken
<i>"iç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma var mı?"</i> sorularına hastanın aşağıdaki seçeneklerden biriyle cevap vermesi istenir. 0 -asla yok 1 -hafif derecede var 2 -orta derecede var 3 -ileri derecede var
Tüm sorular cevaplanarak, her bir cevabın karşılığı puan toplandığında hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilir.

2.1.4. OUAS' ın İlişkili Olduğu Kardiyovasküler Hastalıklar

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; sistemik HT, inme, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve PHT' dir.

Sistemik Hipertansiyon: Obstrüktif uyku apne sendromunun en sık görülen kardiyovasküler sistem komplikasyonudur. Obstrüktif uyku apne sendromunun sistemik HT için bağımsız bir risk faktörü olduğu yaş, cinsiyet, BKİ, alkol kullanımı, sigara gibi HT gelişimine katkıda bulunan ortak faktörler olması nedeniyle tartışmalıdır.(57) Obstrüktif uyku apne sendromu ile HT arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada bu değişkenler yeterli kontrol edilememiştir.(58) Etkisi az veya orta derecede olmakla birlikte son yapılan popülasyon temelli çalışmalarda OUAS' ın HT için bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur.(59,60,61,62)

Sistemik HT gelişme riskinde OUAS şiddeti ile doğru orantılı bir ilişki mevcuttur. Wisconsin Sleep Cohort çalışmasında AHI > 15 olan hastalarda HT gelişme riskinin uyku apnesi olmayan hastalara göre 4,5 kat arttığı saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, BKİ, sigara, alkol kullanımı gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltilme yapıldığında, artmış risk 2,9 kat olarak saptanmıştır. Günümüzde ilk kez OUAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi' nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında sayılmaktadır.(63)

İnme: İnme geçiren hastalarda OUAS insidansı artmış olarak gözlenmiştir. Bir vaka-kontrol çalışmada horlaması olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında inme rölatif riskinde 10,3 artış bulunmuştur.(64) Hipertansiyon, obezite, alkol, KAH gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltilme yapıldığında, OUAS öyküsü olan bireylerde inme riskinde 8 kat artış olduğu gözlenmiştir.(65) Springgs ve ark., horlama öyküsü olanlarda inme rölatif riskinde 3,2 artış olduğunu bildirmişlerdir.(66) Yine Neau ve ark., habitüel horlaması olanlarda inme rölatif riskinde 3,37 artış olduğunu

bildirmişlerdir.(67) Obstrüktif uyku apne sendromu ile inme arasındaki ilişkinin nedenleri arasında birçok faktör öne sürülmektedir. Apne sırasında serebral kan akımında dalgalanmalar olmaktadır. Birçok çalışmada, obstrüktif apne sırasında intrakraniyal basınç artışı olduğu ve serebral perfüzyonun azaldığı gösterilmiştir(68,69) Bir transkraniyal Doppler çalışmasında, orta serebral arter kan akımında obstrüktif apne sırasında % 15 ile % 20 arasında azalış saptanmıştır.(70) Apne sonlanmasında ise kan akımında % 15 artış, takipte ise bazal seviye ile karşılaştırıldığında % 23 azalış saptanmıştır.(71) Hiperkapniye cevap olan serebral vazodilatasyonda azalma olduğu ve bunun n-CPAP tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır.(72)

İskemik Kalp Hastalığı: İskemik kalp hastalığı ile OUAS arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar vardır. Bir çalışmada önemli OUAS olan hastalarda % 50 oranında iskemik kalp hastalığı saptanmıştır.(73) Mooe ve ark. çalışmasında anjiyografi ile KAH tespit edilen olgularda polisomnografi ile erkeklerin % 37' sinde, kadınların % 30' unda OUAS (AHÍ > 10) saptanmıştır.(74) Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda OUAS' ın ciddiyeti ve noktümal hipoksi ile korale gece elektrokardiyografide (EKG) ST segment değişiklikleri mevcuttur(75-77) Apne epizodlarına bağlı hipoksemi, sistemik HT ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı koagülasyon anormalliklerinde artmış kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromunda total serum fibrinojen ve kan viskozitesinde artış saptanmıştır.(78) Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda trombosit aktivasyonunda, trombosit agregasyonunda artış mevcuttur ve n-CPAP tedavisi ile normale dönmektedir.(79) Doku tipi plazminojen aktivatör inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitöründe artış ve fibrinolitik aktivitede azalma saptanmıştır.(80) Aterosklerozun önemli mekanizmalarından biri de

endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan inflamasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunun kanıtı olan asetilkolin ile yapılan kolinerjik stimülasyona vazodilatasyon cevabı, OUAS olan hastalarda azalmıştır(81,82) Ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan birçok mediyatör OUAS olan hastalarda da anormal bulunmaktadır. Örneğin, C-reaktif protein (CRP) OUAS olan hastalarda yüksek bulunmaktadır.(83) Hem CRP hem de interlökin 6 (IL-6) seviyeleri (OUAS' lı hastalarda artar) n-CPAP tedavisi ile azalmaktadır.(84) Reperfüzyon hasarlanmasına benzer şekilde tekrarlayan apne epizodlarına bağlı hipoksi ve ardından oluşan reoksijenizasyon vasküler endotelyumda oksidatif stresi indüklemektedir.(85) Oksidatif strese bağlı oluşan serbest oksijen radikalleri kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Nötrofil süperoksit jenerasyonu, OUAS olan hastalarda belirgin olarak artmıştır ve n-CPAP tedavisi ile azalmaktadır.(86)

Konjestif Kalp Yetersizliği: Obstrüktif uyku apne sendromu konjestif kalp yetersizliği ile ilişkilidir.(87) Uyku-solunum problemleri konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda primer olarak obstrüktif olabildiği gibi primer olarak santral (Cheyne-Stokes solunumu, santral uyku apne sendromu) olabilmektedir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumun sebebi artmış karbondioksit kemosensitivitesi ve hiperventilasyondur(88,89) Yine konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda artan santral venöz basıncı, üst hava yollarında ödem oluşturarak kollapsa neden olabilmektedir.(90) Primer nedenin obstrüktif apne olduğu hastalarda, konjestif kalp yetmezliğinin nedeni ise apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basıncın, eşlik edebilecek HT ve KAH' ın olabileceği düşünülmektedir.(91) OUAS, hem sistolik fonksiyon hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Hedner ve ark. sol ventrikül (LV) hipertrofinin normotansif OUAS' lı hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir.(92) Konjestif kalp yetersizliği olan santral uyku apne sendromlu hastalarda n-CPAP tedavisinin LV

fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmiştir.(93) Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan OUAS' lı hastalarda da n-CPAP veya UPFP ile düzelme olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.(94)

Kardiyak Aritmiler: Her apne siklusunda kalp hızında çeşitli değişimler olmaktadır. Non-REM uykusunda kalp hızı artarken, REM' de azalma eğilimindedir.(95) Apnenin üçüncü dönemi "arousal" veya hiperventilasyon ile sonlanırken, ani bir taşikardi oluşmaktadır. Bu tipik patern, normal kişilerde görülen solunumsal sinüs aritmisinin abartılmış bir şekli olarak kabul edilmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda kardiyak aritmi ve ileti bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Bu konuda, 1977 yılından bugüne kadar birçok araştırma yayınlanmıştır. Obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili en sık gözlenen aritmi kalp hızında görülen döngüsel varyasyondur. Bu varyasyon apne sırasında progresif bradikardi gelişimi ve apne dönem sonunda solunumun sağlanması ile taşikardi gelişimi ile karakterizedir. Apne sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basıncın artışı vagus sinirini ve hipokseminde karotid cisimciği uyarması ile bradiaritmiler oluşmaktadır. "Arousal" oluşumu ile apnenin sonlanması ile vagal stimülasyon azalmakta, katekolamin salınımı artmakta ve böylece taşiaritmiler oluşmaktadır.(96) Guilleminault ve ark. 400 olguluk geniş serisinde; % 7 sinüzal bradikardi, % 11 sinüzal arrest, % 8-20 Atriyoventriküler (AV) blok saptanmıştır.(97) Bu bradiaritmiler OUAS' ın ciddiyeti ile ilişkilidir ve n-CPAP tedavisi ile normale dönebilmektedir.(98,99) En sık görülen taşiaritmiler ise ventriküler erken vurulardır. Prematür ventriküler vuru prevalansı, AHİ ve noktürnal desatürasyon derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır(100-102) Ventriküler taşikardi ve supraventriküler taşikardilerin OUAS ile ilişkili olduğu ve n-CPAP tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir(103) Uykuda solunumsal bozukluklarda, atriyal fibrilasyon riski 2,8 kat fazladır(104)

Pulmoner Hipertansiyon: Yapılan ilk çalışmalarda pulmoner ve kardiyak hastalık varlığı kontrol edilmemesi nedeniyle OUAS' lı hastalarda, PHT prevalansı % 60 olarak bildirilmiştir ve bu durum gece hipoksileriyle açıklanmıştır(105) Daha sonra yapılan çalışmalarda ise OUAS' lı hastalarda pulmoner arter basıncında ani artışların sık olduğu, ancak kanıtlanmış PHT' nin yaklaşık % 20 oranında görüldüğü öne sürülmüştür(106) Bu çalışmalarda OUAS' in ciddiyeti ile PHT ciddiyeti her zaman korale bulunmamıştır, fakat BKİ, parsiyel oksijen basıncının düşüklüğü gibi bazı faktörlerle orta derecede PHT' nin ilişkili olduğu bildirilmiştir. İki çalışmada n-CPAP tedavisi ile pulmoner arter basıncının düştüğü saptanmıştır. OUAS' lı hastalarda PHT sıktır ve n-CPAP tedavisi ile düzelmektedir(107,108)

Sağ Kalp Fonksiyonu: Önceleri OUAS' daki sağ ventrikül disfonksiyonu, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kor pulmonaleye bağlanmış(109); fakat yeni çalışmalar, bu değişkenlerden bağımsız olarak sağ ventrikül bozukluğu olabileceğini göstermiştir. Bu bozukluk; AHİ ve noktürnal hipoksi ile ilişkili, yaş, BKİ ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisizdir. 6-24 aylık CPAP tedavisi ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 30'dan % 39' a yükselmektedir.(110)

Tedavi: Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu tedavisinin alternatifleri arasında zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt ve cerrahi tedavi (uvulopalatinofarengoplasti, trakeostomi, maksillofasiyal cerrahi) yer almaktadır. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromlu hastalarda zayıflama ile AHİ' de azalma ve uyku kalitesinde düzelme görülür. Üstelik sırtüstü pozisyonda uyumanın engellenmesiyle hafif pozisyona bağımlı OUAS' lılarda, uykudaki solunum bozukluklarının düzeldiği görülmüştür. Bugüne kadar, OUAS' in tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur.

Nazal CPAP' ın 1981' de Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invaziv olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme girmiştir. Nazal maske ile uygulanan CPAP, hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir(111) Taşınabilir aygıtların kullanılması ile tanı şansı yükselmiş, ayrıca hastalığın kardiyovasküler sistem üzerine olan komplikasyonlarının da farkına varılmıştır. Otomatik CPAP aygıtı kullanımı, daha konforlu olmakla beraber, gerekli basıncı uygulayıp uygulamadıkları tartışmalıdır ve etkinliği büyük ölçüde hastanın kompliyansına bağlıdır.

OUAS'lı hastalarda, gece ve gündüz boyunca artmış sempatik aktivite ve baskılanmış vagal tonusla karakterize otonomik disfonksiyon dökümente edilmiştir. OUAS'lı hastalarda apne ve hipopne gibi solunum bozuklukları; hipoksemi, hiperkapni, intratorasik basınç değişiklikleri, artmış sempatik aktivite gibi olumsuz durumlarla ilişkilidir.(123,124) Artmış sempatik aktivite de; oksidatif stress ve inflamasyonla birlikte OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitede rol oynamaktadır.(125,126). Doherty ve arkadaşları 168 OUAS hastasının 7 senelik CPAP tedavisiyle kardiyovasküler ölümlerde tedavi görmeyenlere göre anlamlı bir düşüş gözlemişler ancak hipertansiyon inme ve yeni kardiyak hastalık görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır.(120) Peker ve arkadaşları 318 OUAS hastasının 7 senelik takipte OUAS hastalarının hasta olmayanlara göre 5 kat kardiyovasküler hastalığa yakalanma riski olduğunu göstermişler etkin tedavi yapılmaması durumunda riskin 11 kata ulaştığını bildirmişlerdir.(121) Apne ve hiperventilasyon periyotları; kalp hızı değişkenliğinin(HRV) de dahil olduğu bir takım kardiyovasküler değişikliklerle ilişkilidir.(125) OUAS'lı hastalarda tipik patern; apneyle ilişkili bradikardi ve taşikardi, devamında solunumun sürdürülmesidir. Bu patern "*Guilleminault ve arkadaşları*" tarafından "kalp hızı değişkenliğinin sıklık varyasyonu"(CVHR) olarak tanımlanmıştır.(125)

Kardiyak otonomik fonksiyon sempatik ve parasempatik aktivite arasındaki dengeyi sağlar.(125,127) Kalp hızı değişkenliği; solunum paterni ve kardiyak otonomik fonksiyonla ilişkili bir parametredir. Bu nedenle, kalp hızı değişkenliği kardiyak otonomik fonksiyonu incelemeye kullanılabilen faydalı, duyarlı ve noninvaziv bir metoddur. Bu metodla gece boyunca uykunun değişik evrelerinde, apne dönemlerinde ve apne dönemleri dışında kalp hızı değişkenliği ile sempatik ve parasempatik sistem aktiviteleri incelenebilir.(125,126) Bu hastalarda gözlenen sempatik sistem aşırı uyarılmasının hipertansiyon ve kardiyak aritmilere neden olduğu düşünülmektedir. Apne sırasında oluşan aritmiler otonomik sinir sistemini değerlendiren kalp hızı değişkenliği analizini etkilediği için bu hastalarda uyku öncesi EKG kaydıyla kalp hızı değişkenliği analizi yapılması önerilmektedir.(128)

Biz de bu çalışmada OUAS tanılı olan ve düzenli pozitif basınçlı nazal maske(CPAP) tedavisi alan hastalarda EEG ile eş zamanlı çekilen EKG kaydı aracılığı ile kalp hızı değişkenliğinin(HRV) çeşitli parametrelerini inceleyerek otonomik sinir sistemi değişikliklerinin değerlendirilmesini; bulunan parametreleri OUAS tedavisi almadan önceki değerlerle karşılaştırarak, uzun süreli OUAS tedavisinin sempatik ve parasempatik otonomik sinir sistemi fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda OUAS'lı hastalarda tipik olan anormal torako-abdominal hareketler(solunum çabası) ve apnelerle ortaya çıkan HRV değişikliklerini dışlayabilmek için HRV analizlerini hastanın uyanık olduğu ve solunum hareketlerinin düzenli olduğu uyku analizinin başında kaydedilen 10 dakikalık sürelerde kayıt altına aldık.

2.2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Sinir sisteminin, vücudun iç organlarını kontrol eden bölümüne otonom sinir sistemi denmektedir. Otonom sinir sistemi(OSS) isteğimiz dışında çalışır ve bu özelliği ile somatik sistemden ayrılır. Otonom afferent ve efferent lifler spinal ve kranial sinirler aracılığıyla santral sinir sistemine girer ve çıkar. Medulla spinalis ve beyin sapında otonom reflekslere aracılık eden ara noronlarla bağlantı yapar. İç ve dış çevredeki değişiklikler ve emosyonel faktörler büyük oranda hipotalamustan inen lifler aracılığıyla otonomik aktiviteyi etkiler. OSS nöromediatorler yoluyla etkisini gösterir. Asetilkolin(Ach) ve noradrenalin(NA) otonom sinir sisteminde bulunan başlıca nörotransmitterlerdir.(129)

Otonom sinir sistemi kompleks nöral bağlantılarla kardiovasküler, termoregülatuar, gastrointestinal, genitoüriner, ekzokrin ve pupiller fonksiyonlarda rol alır.(132,133)

Otonom sinir sistemi başlıca medulla spinalis, beyin sapı ve hipotalamusta bulunan merkezlerce aktive edilir. İşlevsel ve anatomik özellikler bakımından sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi ve enterik sinir sistemi olarak üçe ayrılır.(131)

Sempatik Sinir Sistemi: Vücutta üretilen enerjinin tüketilmesine neden olan katabolik aktivitelerin harekete geçmesini sağlar. Sempatik sinir sisteminde pregangliyonik nöronlar kısa olup medulla spinalisin torakolomber bölgesinden, T1-L2 segmentinden köken alır(Resim 1-2). Transmitteri asetilkolindir. Postgangliyonik nöronlar ise uzun olup transmitteri noradrenalin'dir. Sempatik sinir sistemi temel mediyatoru noradrenalin olup sadece adrenal medullada %80 adrenalin ve %20 noradrenalin salgınır.(130) Tablo 5'te sempatik sinir sisteminin fizyolojik etkileri gösterilmiştir.(130)

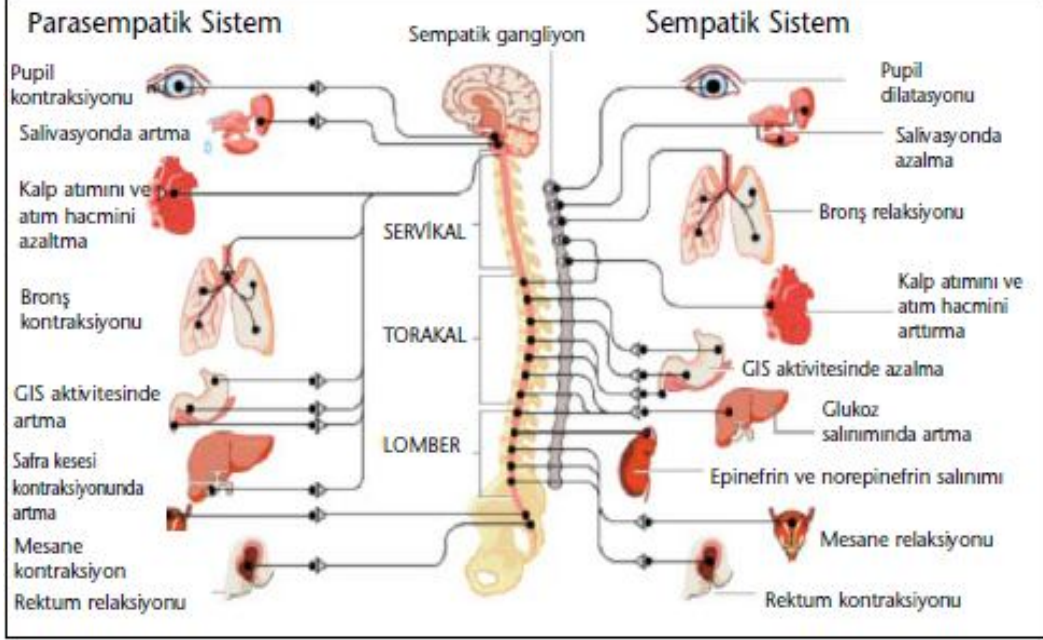
Parasempatik sinir sistemi: Parasempatik sistem; vücutta enerji üretilmesi ve bu enerjinin depolanmasını neden olan anabolik aktivitelerin harekete geçmesini sağlar. Bunun yanında diğer organların bazal bir aktivitede çalışmasından sorumludur. Parasempatik liflerin presinaptik nöronları 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerde ve 2-3-4. sakral segmentlerde bulunur. Kranial sinirlerden çıkan lifler gözde iris ve siliyer kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks, özefagus, gastrointestinal traktusun düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine gider. Sakral lifler, kolonun distal kısmını, rektumu, mesaneyi ve cinsel organları innerve eder(Resim 1-2). Parasempatik sistemde; presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasındaki sinapsta ve postsinaptik nöronla hedef organ arasındaki sinapsta açığa çıkan nörotransmitter asetilkolindir.(129-131) Tablo 5'te parasempatik sinir sisteminin fizyolojik etkileri gösterilmiştir.(130)

Enterik Sinir Sistemi: Enterik sistem, gastrointestinal traktus, pankreas ve safra kesesini innerve eder. Gastrointestinal motiliteyi, sekretuar aktiviteyi, vasküler aktiviteyi ve inflamasyonu regule eder.(134)

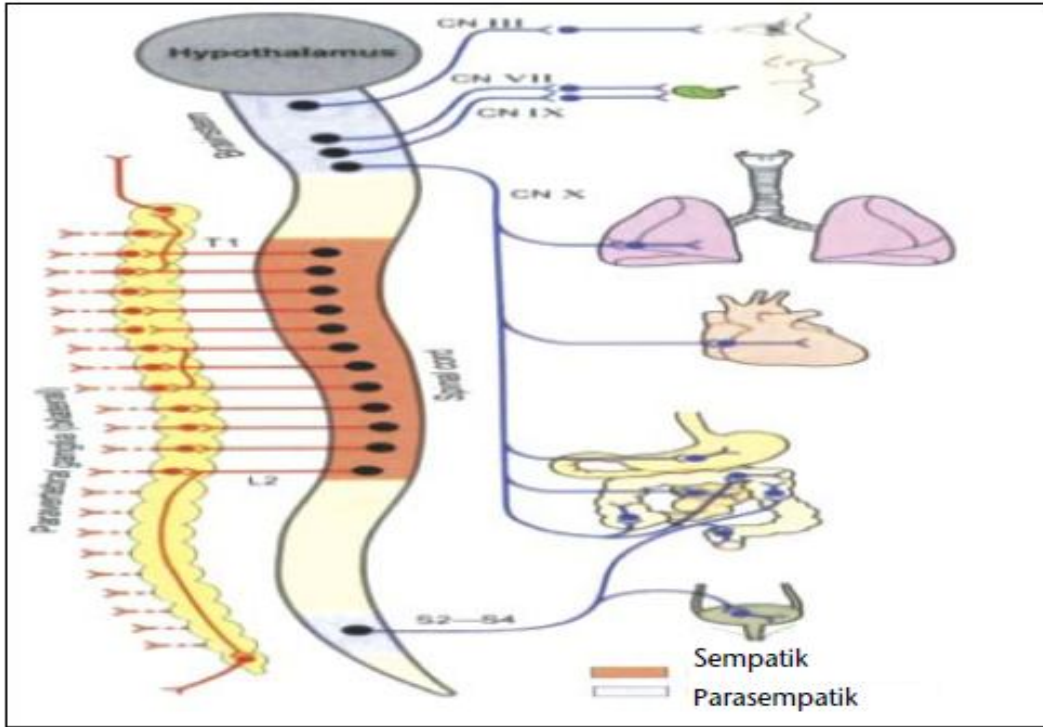
Tablo-5: Sempatik ve Parasempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Etkileri

	PARASEMPATİK SINIR SİSTEMİ	SEMPATİK SINIR SİSTEMİ
KALP KASI		
SA düğüm	Kalp hızı ↓	Kalp hızı ↑
Kasılma gücü	↓	↑
AV düğüm, Purkinje hücreleri	İleti hızı ↓	İleti hızı ↑
KAN DAMARLARI		
Deri ve mukoza arterleri	-	Vazokonstriksiyon
Abdomen arterleri	-	Vazokonstriksiyon
İskelet kası arterleri	-	Vazokonstriksiyon
Koroner damarlar	Vazodilatasyon	Vazokonstriksiyon
Venler		Vazokonstriksiyon
SOLUNUM SİSTEMİ		
Bronşiyal kaslar	Kontraksiyon	Gevşeme
Bronşiyal bezler	Sekresyon ↑	Sekresyon ↓
MİDE ve BARSAKLAR		
Motilite ve Sekresyon	↑	↓
SAFRA KESESİ ve KANALLARI		
	Kontraksiyon	Gevşeme
KARACİĞER		
		Glukoneogenez, glukojenoliz
MESANE		
Detrusör kas	Kontraksiyon	Gevşeme
İnternal sfinkter	Gevşeme	Kontraksiyon
GENİTAL ORGANLAR		
Uterus	Değişken	Gebede kontraksiyon, gebe olmayanda dilatasyon
Erkek cinsiyet organları	Ereksiyon	Ejekülasyon
GÖZ		
Siliyer kas	Kontraksiyon	Hafifçe gevşeme
Sfinkter kas	Kontraksiyon (miyozis)	-
Radyal kas	-	Kontraksiyon
DERİ		
Pilomotor kaslar	-	Kontraksiyon
Ter bezleri	-	Sekresyon

Resim-1: Sempatik ve Parasempatik Sistemin Anatomik ve Fizyolojik şeması



Resim-2: Sempatik ve Parasempatik Sistemin Anatomik şeması



Otonom sinir sisteminin disfonksiyonunda ortaya çıkan belirtiler; ortostatik hipotansiyon, kalp atım intoleransı, vazomotor değişiklikler, gastroparezi, terleme bozukluğu, konstipasyon, diare, inkontinans, seksüel disfonksiyon, göz kuruluğu, nörojenik mesane, akomodasyon kaybı, pupiller düzensizlik olarak sayılabilir.(132,133)

Disotonomi nedenleri arasında Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar, travma, vasküler hastalıklar, neoplastik hastalıklar, metabolik hastalıklar, multipl skleroz sayılabilir. Ayrıca diabetes mellitus, Guillain-Barre sendromu, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu, lepra hastalığı, akut idiyopatik disotonomi, amiloidoz, porfiria, üremi, alkolizm, Fabry hastalığı, myastenik sendrom ve botulizm disotonomi nedenleri arasındadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda OUAS'nun disotonomiye neden olduğu gösterilmiştir.(133-135)

2.2.1. Otonom bozukluğu araştırma yöntemleri

Otonom bozukluğu açığa çıkarmak için birtakım testler yapılır. Bunlar; sabah-akşam kortizol düzeylerinin ölçümü, plazma katekolamin düzeyi ölçümü, doku biyopsisi alınarak amiloid birikiminin saptanması, pupillografi ve kardiyovasküler reflekslere dayalı testlerdir. Değerlendirmede en sık kullanılan testler kardiyak otonom işlev testleridir.(129)

I. Parasempatik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi

- a) Kalp Hızı Değişkenliği(HRV): Yüksek değişkenlik sağlıklı bir insanda adaptasyon yeteneğinin bir bulgusu iken HRV'de düşme bu kontrol mekanizmasında bozukluğa işaret eder. HRV değerlendirilirken istirahatte kalp hızı değişkenliği, derin solunumla kalp hızı değişkenliği, valsalva oranı, duruş değişkenliğine göre kalp hızı yanıtı değerlendirilir. İstirahatte kalp hızı; hasta yatmadan önce ve yattıktan sonra maksimum ve minimum kalp hızı arasındaki fark değerlendirilerek hesaplanır. Derin solunumla kalp hızı değişikliği (R-R aralık değişkenliği) sinus aritmisi olarak da adlandırılır.

Normal bir insanda solunumun kalp hızına etkisi en fazla 5-6 kez/dk soluk sayısı ile elde edilir (136)

- b) R-R Aralık Değişkenliği(RRAD): Hastanın başı 30° fleksiyonda, supin pozisyonken her iki elin dorsumuna disk elektrodlar yerleştirilir. İstirahatte ve derin solunumda (5 sn aralıklı 6/dk) art arda 20 QRS kompleksi kayıtlanır. RRAD % değişkenliği; en uzun R-R aralığından en kısa R-R aralığının çıkarıldıktan sonra ortalama R-R aralığına bölünmesi ve elde edilen değer 100 ile çarpılması sonucu hesaplanır. Normale göre %50'den fazla değişim patolojiktir(136,137). Kardiovagal etki arttıkça RRAD artar. Özellikle parasempatik sistem fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılır. Yapılan bir çalışmada inme sonucu hemiplejik/ hemiparetik hastalarda sempatik ve parasempatik sistem fonksiyonu incelenmiş, sempatik deri yanıtı (SDY) ve RRAD hesaplanmıştır. Sonuçta; SDY latansında kontrol grubu ile, hasta grup arasında fark bulunmazken SDY amplitudu ve RRAD oranında fark bulunmuştur. Bu durum inme geçiren hastalarda hem sempatik hem parasempatik sistem fonksiyonlarında inhibisyon olduğunu destekler niteliktedir.(137)
- c) Valsalva Testi: Valsalva testi hasta otururken ya da supin pozisyondayken, sfingonometreyle 40 mmHg basıncı 15 sn içinde tutması söylenerek yaptırılır. En uzun R-R değeri en kısa R-R değerine bölünerek hesaplanır. Sağlıklı bir insanda kalp hızı inspiryumla artar, ekspiryumla azalır. Valsalva manevrasıyla da önce kan basıncı artar, kalp hızı artar. Nefes verilince de kalp hızı ve kan basıncı düşer. Ani ayağa kalkma sırasında kalp hızı 10-20 vuru/dk artar. Ayağa kalkışta kalp hızı en yüksek değere 15. atımda ulaşır, 30. atımda sabitleşir. Hastalar oturur veya yatarken 15. atımda ölçülen R-R oranı ve 30. Atımda ölçülen R-R oranı alınır. Valsalva oranınının 1,05 ya da daha fazla olması normaldir.(138)

II. Sempatik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi

- a) Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi(KSART): Vücuttaki ter üretiminin miktarı, higrometre ve çok bölmeli ter hücresiyle hesaplanır. Testin normal bulunması,postgangliyonik sempatik sudomotor butunluğu belirtir (139).
- b) Termoregülatuvar Ter Testi(TTT): Bu testte belirli tetkiklerle anormal terleyen bölgeler saptanır ve toplam vücut yüzeyine yüzdelenir.(140)
- c) İstirahat anında ter çıkışı: İstirahatte ter aktivitesinin varlığı normal oda sıcaklığındaki ter bezi aktivitesini gösterir. Refleks sempatik distrofil hastalarda yanıcı dizestezi ve aşırı terleme bulgusu gözlenir.(140)
- d) Sempatik Deri Yanıtı(SDY): SDY, derinin spontan ya da uyarılmış elektrik aktivitesinin ölçümü olup periferik sempatik aktivitenin bir göstergesi olan sudomotor işlevlerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. Sempatik sudomotor lifler ter bezlerini innerve eder. Rutin EMG cihazı ile ölçüm yapılır. Dört ekstremitenin birinde yanıt yoksa veya sağ ile sol taraf arasında %50'den fazla amplitud farkı varsa SDY anormal olarak yorumlanır.(140)
- e) Pupil İşlevlerinin Değerlendirilmesi: Pupil işlevini değerlendirmek için konjuktiva kesesine kokain yerleştirilir. Sempatik innervasyon sağlamsa pupil genişler, okülosempatik lezyon varlığında bu yanıt azalır ya da hiç alınamaz. Amfetamin sadece postgangliyonik lifler sağlamken pupil genişlemesine neden olur. Bu nedenle oküler sempatik gangliyon öncesi ve sonrası lezyonların ayırımını sağlar.(139)

2.2.2. OUAS ve Otonomik Disfonksiyon

Obstruktif Uyku Apne Sendromu(OUAS) uyku ve uyanıklıkta kronik kardiyovasküler otonom bozukluklara yol açar. Sempatik sistem aktivitesinde artış, barorefleks duyarlılığında azalma, kalp hızı değişkenliğinde(HRV) azalma ve kan basıncı değişkenliğinde artma bu kronik sonuçlardan bazılarıdır.(141,142)

Uyku apne hastalarında persistan sempatik aktivasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Buna karşın hipoksinin rolünü destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Kısa süreli, devamlı ya da aralıklı hipoksinin yarattığı sempatik deşarj, kan gazı değişikliğinin sonlanmasını takiben 20 dakika kadar devam eder.(143,144)

Otonomik Aktivitenin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

Son 20 senede otonom sinir sistemi ile ani kardiyak ölüm dahil, kardiyovasküler mortalite arasında belirgin bir ilişki tanımlanmıştır. Ayrıca ölümcül aritmilere yatkınlık ile artmış sempatik ya da azalmış vagal aktivite arasında bir ilişki olduğuna dair deneysel kanıtlar, otonomik aktivitenin kantitatif göstergelerinin geliştirilmesini cesaretlendirmiştir.

Kalp hızı değişkenliği (HRV) ve sempatik deri yanıtı (SDY) bu göstergeler arasında en çok ümit verenlerden ikisidir. HRV ve SDY, düşük maliyet ve kolay uygulanabilirliği ile otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.(145,146)

a. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Kalp Hızı Değişkenliğinin Tanımı ve Tarihçesi: Ardışık kardiyak sikluslardaki osilasyonu tarif etmek için kalp periyodu değişkenliği, RR aralık değişkenliği, RR mesafesi takogramı gibi başka terimler literatürde kullanılmıştır. Bunlar analiz edilenin kalp hızının kendisi değil, ardışık atımlar arasındaki mesafe olduğu gerçeğini daha uygun şekilde vurgulamaktadır. Ancak *kalp hızı değişkenliği*(HRV) hem anlık kalp hızı hem de RR mesafelerindeki değişimleri tanımlamak için geleneksel olarak kabul edilmiş bir terim haline gelmiştir.(145)

Kalp hızı değişkenliği ilk defa 1965 yılında *Hon ve Lee* tarafından, kalbin hızı değişimsiz atımlar arası mesafedeki değişimlerin izlenmesi ile fetal distress değerlendirmesinde klinik uygulamaya sokulmuştur.(147) 1970'lerde *Ewing ve arkadaşları* diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit edebilmek için kalp hızı değişkenliğini kullandılar.(148) Kalp hızı değişkenliği son dönem çalışmalarda ise normal bireylerde uyku fizyolojisinin incelenmesinde kullanılmaya başlanmıştır.(149,150)

Bir elektronöromyografi (ENMG) laboratuvarında belki de yapılabilecek tek kardiovasküler test kalp hızı değişkenliğinin ölçülebilmesidir. Bunun kardiyak sempatik ve parasempatik innervasyon ile etkilenen bir fizyolojik fenomen olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, kalp ritmindeki değişmelerin analizi, bize kardiyak otonomik sinirler konusunda araştırma fırsatı verecektir.(151)

Sempatik aktivite artışı şeklinde olan bir otonom sinir sistemi dengesizliğinin, kardiyak elektrofizyolojiyi etkilediği ve ventriküler aritmiler ile ani kalp ölümüne neden olduğu bilinmektedir. Çeşitli hastalıklardan etkilenmiş kalplerde nöral yeniden şekillenme otonomik aktivitedeki bu dengesizliklere neden olmaktadır.

Sinüs düğümü düzeyindeki tonik otonomik etkileşimlerin dolaylı bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliği(HRV), kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.(151)

Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçümü: Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişkenlikler olur (R-R aralık uzunluğu). R-R aralık değişkenliğinin oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtır;

1. Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler, kalp ritmini yavaşlatır.
2. Otonomik sempatik hızlandırıcı etkiler, kalp ritmini hızlandırır.
3. Humoral mekanizmalar
4. Kardiyak “ pacemaker ” dokusunun intrinsek ritmisitesi.

Kalp atım frekansında başlıca fizyolojik değişkenlikler şunlardır;

1. Solunum ile birlikte giden frekans değişimleri (sinus aritmisi)
2. Kan basıncı dalgalanmaları ve barorefleks mekanizmaları ile daha yavaş meydana gelen ritim değişimleri
3. Hormonal değişimler
4. Termoregülasyon
5. Sirkadien ritim

Tüm bu fizyolojik durumlar dikkate alınarak, kalp ritmini etkileyen çeşitli otonomik refleks mekanizmalarından söz edilebilir.(151)

Kalp hız değişkenliği değerlendirilirken öncelikle istirahatteki R-R aralığı ölçölür, aritmisi olan hastalar değerlendirmeye alınmaz. Sonrasında derin solunumda, valsalva manevrasında ve oturur pozisyondan ayağa kalkarken meydana gelen R-R aralık değişkenlikleri incelenir. Böylece kalp ritmini düzenleyen otonomik sinir sistemi hakkında bilgi edinilir.(151)

Derin solunumda R-R-aralığı sinusoidal biçimde değişir, inspirasyon sırasında uzar, ekspirasyon sırasında kısalır. Buna sinus aritmisi denir. Sinus aritmisi kardiyovagal bir fonksiyondur. Primer olarak vagusun kardiyak innervasyonu ile regüle edilir, herhangi bir şekilde parasempatik aktivite inhibe olursa sinus aritmisi bozulur. Sempatik aktivitenin bu ritim üzerinde ılımlı bir etkisi vardır. Otonomik sistem bozukluğu olan multisistem atrofi gibi hastalıkların %80-85'inde, üremik hastaların %39'unda, herediter nöropatili distal ince lif nöropatisi olan hastaların %28'inde, amiotrofik lateral sklerozlu hastaların %28'inde anormallikler bildirilmiştir(132,152,153)

Valsalva manevrası sırasında başlıca dört faz ayırt edilir.

Faz 1; Zorlu ekspiryumun hemen başladığı sırada görülür, burada intratorastik basınçta ani bir artış meydana gelmiştir. Bu durum kan basıncını kısa bir süre için arttırır ve kalp ritminde bir refleks düşme ile beraberdir, bu iki ya da üç saniye süren bir refleksif düşüştür.

Faz 2; Zorlu ekspiryum devam ederken venöz dönüş azalır ve bu da kardiyak debide ve kan basıncında progresif düşme meydana getirir, kan basıncının düşmesi, devamlı olarak kalp ritminde artmaya ve periferik vasokonstriksiyona neden olur.

Faz 3; Zorlu ekspiryum bitiminden hemen sonra gelen bir periyottur, göğüs içi basıncın serbest kalışı ile bunu izleyerek pulmoner venöz kapasitede artma olur, bu da kardiyak debide daha ileri bir düşme yapar, kan basıncı düşer ve kalp ritminde refleks artış meydana gelir.

Faz 4; Sırasında faz 2'de görülen kan basıncındaki düşmeye yanıt olarak rebound hipertansiyon meydana gelir. Bu sırada sistemik vasküler direnç hala yüksektir. Böylece refleks bradikardi ve çevresel vazodilatasyon meydana gelir.

Valsalva manevrası respiratuar sistemle doğrudan ilişkilidir. İntratorasik ve intraabdominal basınç artışıyla hem hemodinamik hem de kardiyak fonksiyonlar etkilenir. Maksimum kalp hızı, minimum kalp hızına oranlanarak değerlendirilir. Bu oranı yaş, pozisyon ve medikasyonlar etkiler.

Zorlu ekspirasyonun ardından ortaya çıkan gevşemenin ilk bir saniyesinde maksimum kalp hızı ortaya çıkar. Minimum kalp hızı zorlu ekspirasyon ardından gelişen gevşeme sürecinin içinde, 15-20 sn sonrasında gelişir.(132,155,156)

Supin pozisyondan ayağa kalkarken 300-800 cm³ kan santral intravasküler alandan bacaklar ve pelvik bölgeye geçer. Bu da ortostatik stres nedeniyle hemostazı sağlamak amacıyla kardiyovasküler yanıtı ortaya çıkarır. Önce hemen ve hızlı olarak kardiyak ritm artar ve sonrasında hızlı bir şekilde kalp ritmi azalır. Ayağa kalktıktan üç saniye sonra kalp atımı artmaya başlar, 12 sn boyunca artmaya devam eder. Bu artış parasempatik sistemin aktivasyonu, sempatik sistemin inhibisyonu ile kesilir. Onbeşinci ve otuzuncu saniyelerde kalp hızı değişkenliği ölçülür, 15/30 değeri hesaplanır. Normal bireylerde ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15'inci kalp vuruşunda kalp ritmi maksimal iken, göreceli bradikardi 30'uncu vuruş civarında ortaya çıkar.(132,154,156,157)

Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı: *Kalp Hızı Değişkenliği* ön planda kardiyak incelemeler olmakla beraber felç, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, kanser, glokom ve diğer hastalıkları içeren çeşitli koşullarda otonom işlev değerlendirmesi için kullanılmıştır. HRV'deki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir. Bu nedenle subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun kalp hızı değişkenliği analizi ile erken dönemde belirlenmesi, hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir.(158)

Kalp Hızı Değişkenliği ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Obstrüktif uyku apne sendromu ile kardiyak aritmiler arasındaki ilişki 1977 yılından bu yana yapılan çalışmalarla incelenmiştir. Holter ile elektrokardiyografik incelemeler yapılmış ve OUAS'da ciddi kalp ritm bozuklukları olduğu görülmüştür.(159)

Obstrüktif uyku apne sendromunda, tekrarlayıcı apne ve hipopnelerin kalp hızının periyodik değişkenliği üzerine etkileri uzun zamandır dikkat çekmektedir. Böylece kalp hızı değişkenliğinin OUAS olgularında kullanımı gündeme gelmiştir.(160)

b. Sempatik Deri Yanıtı Tanımı ve Tarihçesi:

Sempatik deri yanıtı, dışardan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır.

Farklı uyarılarla elde edilen ektodermal aktivite son yüzyıl sonlarından beri bilinmektedir. Ektodermal fenomen ilk kez 1879 yılında *Vigoroux* tarafından ortaya atılmıştır. Klinik kullanım *Shahani ve ark.* (1984), *Knevezic ve Bajada* (1985) tarafından invaziv olmayan yeni metodların geliştirilmesiyle artmıştır. Ektodermal aktivite için farklı terminolojiler kullanılmıştır. İlk olarak galvanik deri yanıtı ya da psikogalvanik refleks olarak adlandırılmıştır. *Shahani* 1984'te ilk kez sempatik deri yanıtı (sympathetic skin response) terimini kullanmıştır.(161)

Sempatik deri yanıtı periferik sempatik kolinerjik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Günümüzde sempatik sistem fonksiyonunun kolay elde edilebilir bir indeksi olarak kabul edilmekte ve miyelinsiz akson fonksiyon bozukluğunu saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır.(162)

Sempatik Deri Yanıtı Değerlendirilmesi: Sempatik deri yanıtının değerlendirilmesi için literatürde ortak bir görüş yoktur. Bazı otörler kalitatif değerlendirmeyi önererek sadece sempatik deri yanıtının yokluğunu patolojik olarak kabul ederken, bazıları kantitatif değerlendirmeyi önermektedir. Kantitatif değerlendirmeyi önerenlerin bir kısmı sadece latans değişkenliğinin değerlendirilmesini önerirken, diğerleri de sadece amplitüd değişiminin incelenmesi gerektiğini düşünmektedir.(163)

Sempatik deri yanıtı yaşla birlikte değişkenlik gösterir, 60 yaş altında hem ellerde hem de ayaklarda gözlenir. 60 yaş üstünde ayaklarda %50, ellerde %73 oranında gözlenir. Genellikle yanıtın amplitüdü ellerde ayaklardan daha fazladır.(164)

Sempatik Deri Yanıtı Klinik Kullanımı: Sempatik deri yanıtının klinik nörolojide uygulanması, Shahani ve ark.'nın aksonal nöropatilerde sempatik deri yanıtının alınamamasını saptamasıyla başlamıştır. Daha sonraları nörolojik ve nörolojik olmayan birçok hastalıkta (örn; diyabet, üremi, lepra hastalığı, familyal amiloid nöropati, alkolik nöropati, herediter sensorimotor nöropati tip 1, kronik inflamatuvar nöropati) SDY çalışılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir.(161,165,166)

Obstruktif Uyku Apne Sendromu ve Sempatik Deri Yanıtı: Obstruktif Uyku Apne Sendromunda, uyku kan basıncı ve kalp atım değişiklikleri nedeniyle bölünür, bu değişim uyku evresindeki otonom sinir sistemi değişimlerinden kaynaklanır. Tekrarlayan obstruktif apne epizodları, hipoksi kemoreseptör refleksi aracılığıyla sempatik sistemini aktive eder. Apne döneminin bitip yeniden nefes alınmaya başlandığı dönemde venöz dönüş ve kardiyak output artar. Bu artış sonucunda damarlarda vasokonstriksiyon gelişir ve hipertansiyona neden olur. Obstruktif Uyku Apne Sendromu hastalarında hasta uyanırken de sempatik aktivite artışı devam eder.

Bu dönemde apne, hipoksi, hiperkapni olmadığı halde sempatik aktivitenin artmış olması farklı nöral ve humoral mekanizmalarla açıklanabilir. Bu mekanizmalar kemorefleksi disfonksiyonu, barorefleksi disfonksiyonu, nokturnal endotelin salınımına bağlı vazokonstriksiyon ve endotelin disfonksiyonuna bağlanabilir.(167)

Sempatik deri yanıtı da sempatik sistemin değerlendirilmesinde non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması dolayısıyla sempatik deri yanıtı günümüzde tercih edilen bir yöntemdir. Daha önce yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında sempatik deri yanıtı değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.(168)

Sonuç: Obstruktif uyku apne sendromlu hastalarda otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla düşük maliyetli, kolay uygulanabilir *sempatik deri yanıtı ve kalp hızı değişkenliği* incelemeleri tercih edilmelidir. Böylece otonomik disfonksiyona bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçmek mümkün olacaktır.

Ayrıca *kalp hızı değişkenliği* nin otonomik fonksiyonlar için kolay tespit edilebilir, önemli bir gösterge olduğu ve OUAS'da otonomik fonksiyonların ciddi anlamda etkilendiği düşünüldüğünde; düzenli CPAP tedavisi görmüş OUAS'lı hastalarda kalp hızı değişkenliğine dayanarak yapılacak değerlendirmelerin hatalı olmayacağı kanısına varılabilir.

Biz de bu fikirden yola çıkarak düzenli CPAP tedavisi görmüş OUAS tanılı 21 hastanın CPAP tedavisi öncesi ve tedavi sonrası *kalp hızı değişkenliğine* dair parametreleri inceleyerek kalp hızı değişikliğinde anlamlı bir değişiklik olup olmadığını, bu yolla uzun süreli OUAS tedavisinin sempatik ve parasempatik otonomik sinir sistemi fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada hastanemiz uyku birimine başvurmuş, tanı için polisomnografi yapılmış ve OUAS tanısı almış, CPAP tedavisi planlanmış ve düzenli CPAP tedavisi uygulanmış 35-75 yaş(ortalama yaş: 56.8±8.8) arasındaki 21 hastanın(9 kadın, 12 erkek) verileri retrospektif olarak taranmıştır. CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası ölçülen kalp hızı değişkenliği(HRV) parametreleri ayrı ayrı kayıt altına alınarak değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmamıza konu olan hastaların ritim kayıtları polisomnografi ile eş zamanlı olarak *Medcare Flaga Reykjavik İzlanda* yapımı “*smart sleep system*” uyku analizörü ile alınmıştır. Bu sistemle hastalarda *okspital elektroensefalogram, bilateral elektrookülogram, submental elektromiyogram, bilateral bacak elektromiyogramı ve elektrokardiyogram* kayıtları alınabilmektedir. Hastanın vücut pozisyonu, solunumu(nazal kanüle takılmış basınç transdüseri aracılığı ile), solunum hareketleri(strain gauge) ve arteriyel oksihemoglobin satürasyonu saptanabilmektedir.

Kalp hızı değişkenliği(HRV) parametreleri cihazdaki “*HRV report module*” ile ölçülmüştür. OUAS’lı hastalarda tipik olan anormal torakoabdominal hareketler(*solunum çabası*) ve apnelerle ortaya çıkan HRV değişikliklerini dışlamak için HRV analizleri hastanın uyanık olduğu ve solunum hareketlerinin düzenli olduğu uyku analizinin başında kaydedilen 10 dakikalık sürelerde saptanmıştır.

Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi için zaman ve frekans temelli analizler kullanıldı.

Zaman temelli analizde:

“*RR*”; normal RR intervalinin süresi,

“*SDNN*”; tüm normal RR intervallerinin standart sapması,

“*SDANN*”; tüm kayıta her 5 dakikalık segmentteki normal RR intervallerinin standart sapması,

“*pNN50*”; 50 msn'den fazla değişiklik gösteren ardışık RR intervallerinin oranı,

“*rMSSD*”; ardışık RR intervallerinin çiftleşme intervalleri arasındaki farkın karekökü

Frekans temelli analizde ise;

“*TOT*”; toplam güç (<0.4 Hz),

“*HF*”; yüksek frekans: 0.15-0.4 Hz,

“*LF*”; düşük frekans: 0.04-0.15 Hz,

“*VLF*”; çok düşük frekans: 0.003-0.04 Hz,

“*ULF*”; aşırı düşük frekans: <0.003 Hz parametreleri değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 for Windows paket programında %95 güvenle yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. CPAP tedavisi öncesi değerler(“*bazal değerler*”) ile CPAP tedavisi sonrası(“*cpa*”) değerlerinin karşılaştırılmasında *Wilcoxon Signed Ranks Test* istatistiksel analizleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki *Pearson korelasyon analizi* ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1-Tip 1 ve Tip 2 Diabetes mellitus
- 2-Gebelik
- 3-Atriyal fibrilasyon
- 4-Ciddi sol ventrikül konsantrik hipertrofisi (LVKH)
- 5-Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) ,
- 6-Ciddi kapak hastalıkları
- 7-Karaciğer , renal ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
- 8-Kardiyomiyopatiler
- 9-Sistolik disfonksiyon (LVEF: < %40)
- 10-Obstrüktif, restriktif ve infiltratif ciddi akciğer hastalıkları olarak belirlenmiştir.

IV. BULGULAR

OUAS tanısı almış ve düzenli CPAP tedavisi uygulanmış hastaların CPAP tedavisi öncesi belirtilen kalp hızı değişkenliği(HRV) parametreleri kayıtları ile CPAP tedavisi sonrası kayıtlı değerler karşılaştırıldı. Değerler arasında korelasyon olup olmadığı da incelendi.

Tablo-6: Olguların cinsiyetlerine ve yaşlarına göre ortalama dağılımı

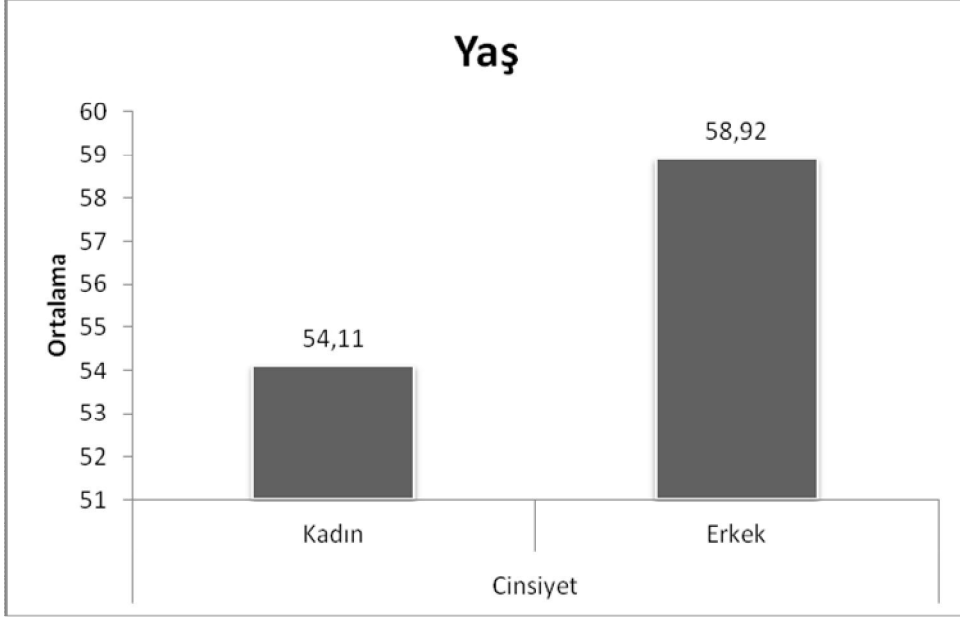
Cinsiyet	n	%	Ort.±SS	Min.	Max.	p
Kadın	9	42,9	54,11±8,22	42	68	0,176
Erkek	12	57,1	58,92±9,05	41	74	
Total	21	100,0	56,86±8,83	41	74	

Tablo-7: Çalışmamıza dahil edilen OUAS'lı hastaların demografik özellikleri

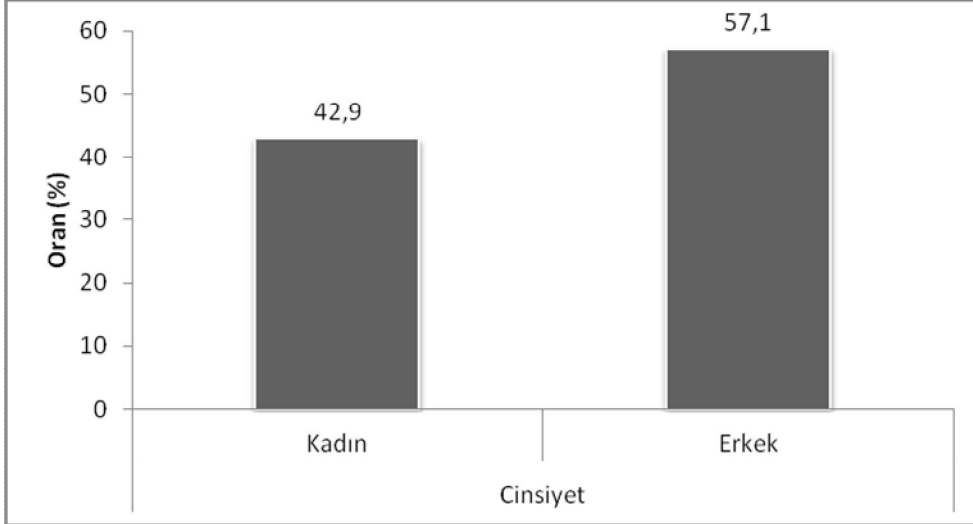
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş	21	41	74	56,85
Kilo (kg)	21	61	117	86,09
Boy (Cm)	21	150	190	168,14

Çalışmaya 9'u kadın 12'si erkek olmak üzere toplam 21 hasta dahil edildi. Olguların ortalama yaşı 56.86, ortalama kilosu 56.85 kg, ortalama boyu 168.14 cm olarak saptandı (Tablo-6,7).

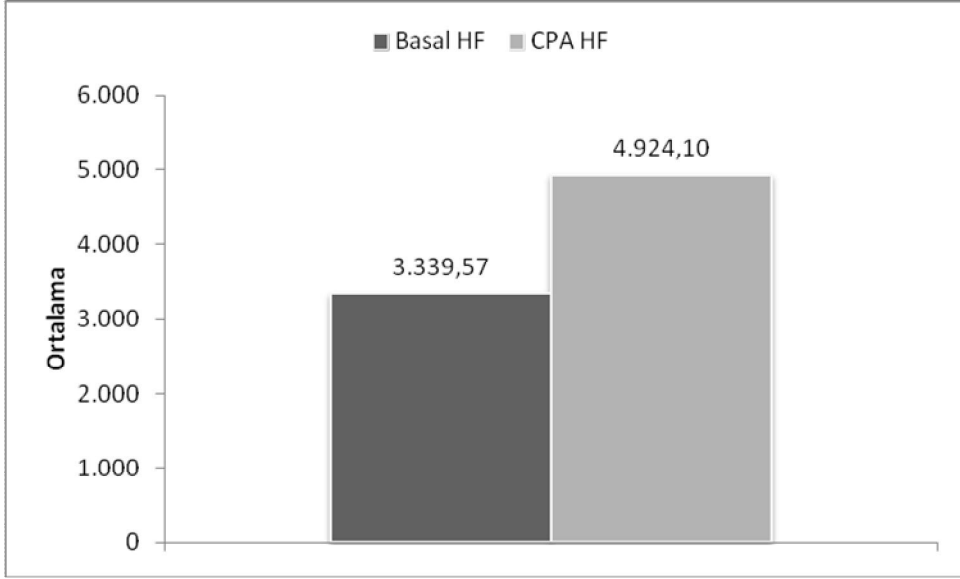
Grafik-1: Olguların cinsiyetlerine göre ortalama yaş dağılımı



Grafik-2: Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı

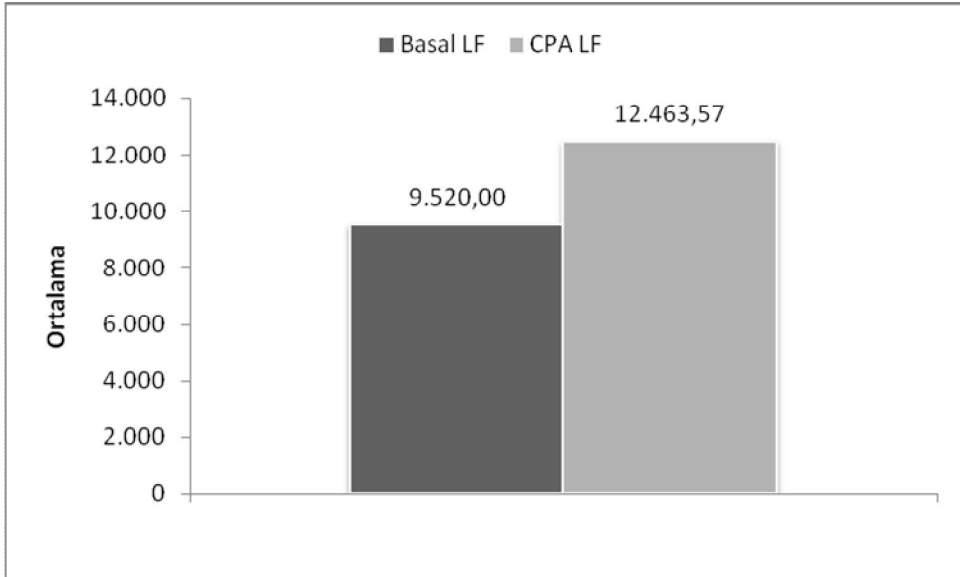


Grafik-3: Tüm olgularda “baza” ve “cpa” HF değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,004)

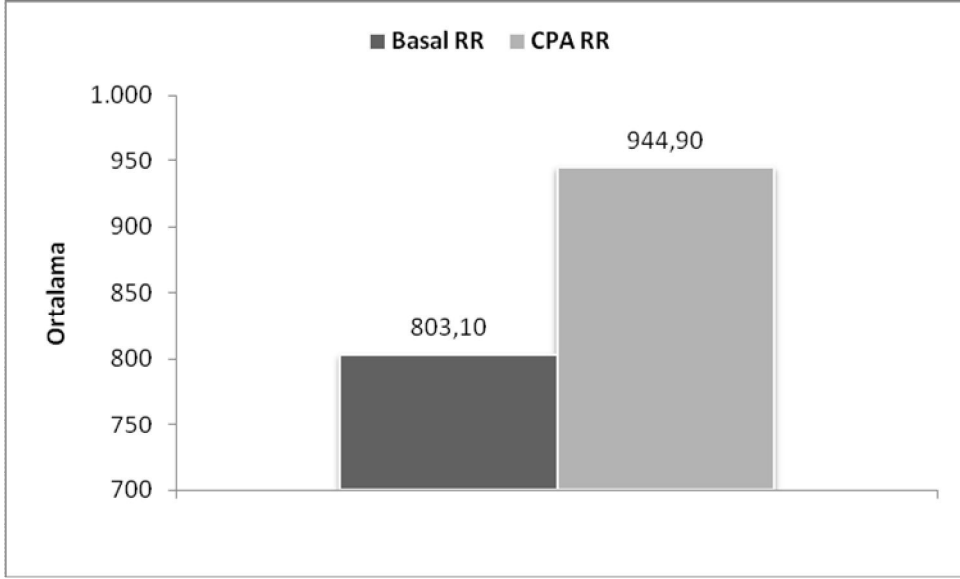


“*baza*”: CPAP tedavisi öncesi değerler
“*cpa*”: CPAP tedavisi sonrası değerler

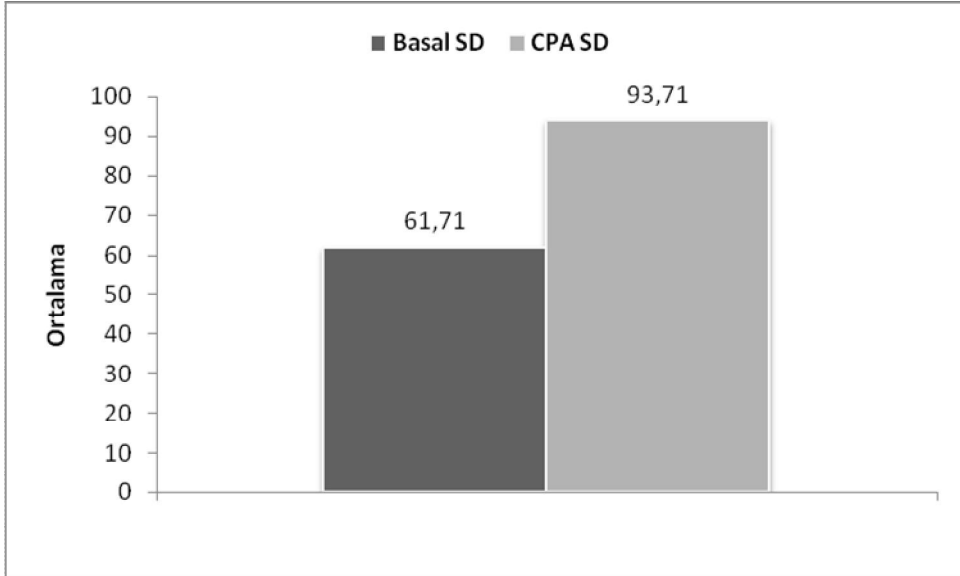
Grafik-4: Tüm olgularda “baza” ve “cpa” LF değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,140)



Grafik-5: Tüm olgularda “*bazal*” ve “*cpa*” RR değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,000)



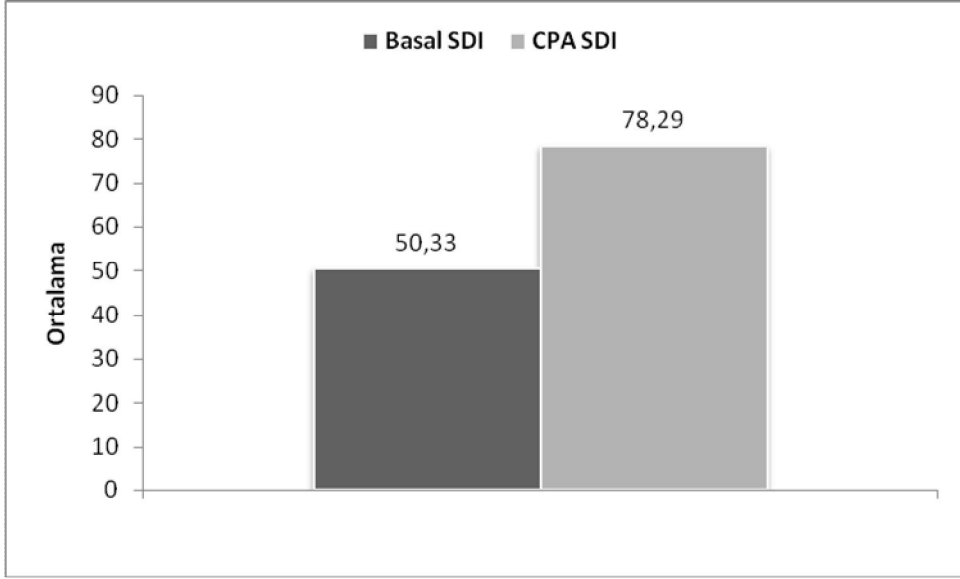
Grafik-6: Tüm olgularda “*bazal*” ve “*cpa*” SDNN değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,006)



basal SD: CPAP tedavisi öncesi SDNN değeri

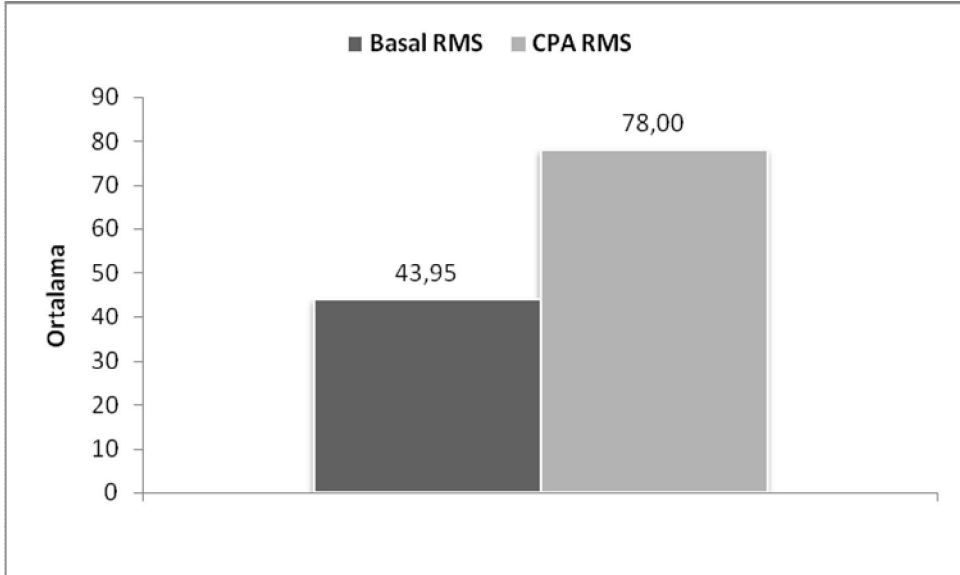
cpa SD: CPAP tedavisi sonrası SDNN değeri

Grafik-7: Tüm olgularda “baza” ve “cpa” SDANN değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,018)



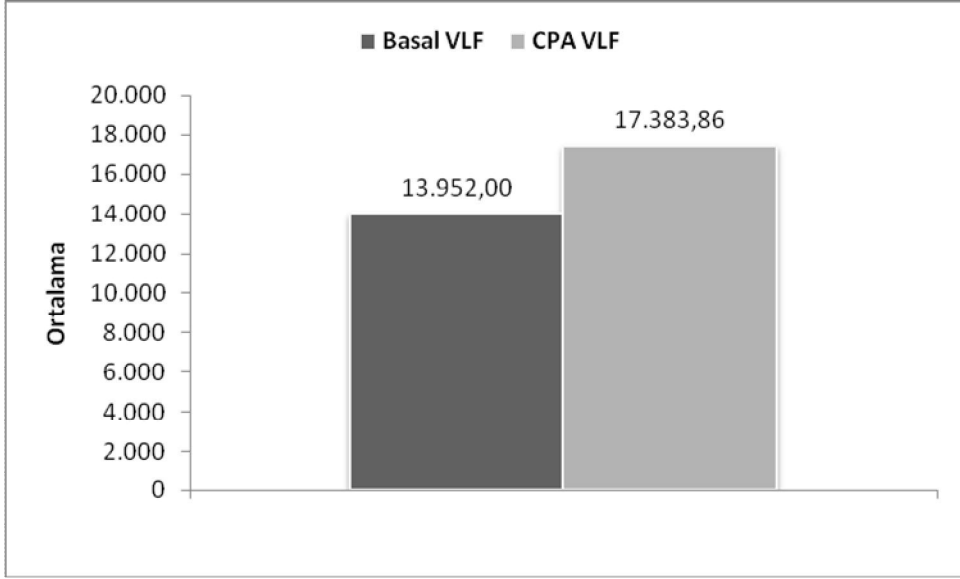
basal SDI: CPAP tedavisi öncesi SDANN değeri
cpa SDI: CPAP tedavisi sonrası SDANN değeri

Grafik-8: Tüm olgularda “baza” ve “cpa” rMSSD değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,014)

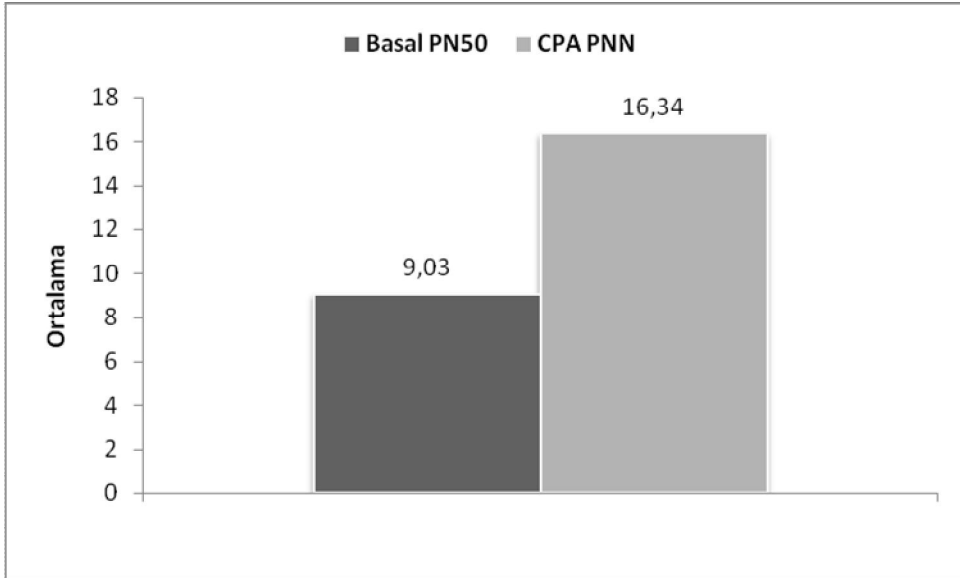


basal RMS: CPAP tedavisi öncesi rMSSD değeri
CPA RMS: CPAP tedavisi sonrası rMSSD değeri

Grafik-9: Tüm olgularda “baza” ve “cpa” VLF değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,794)



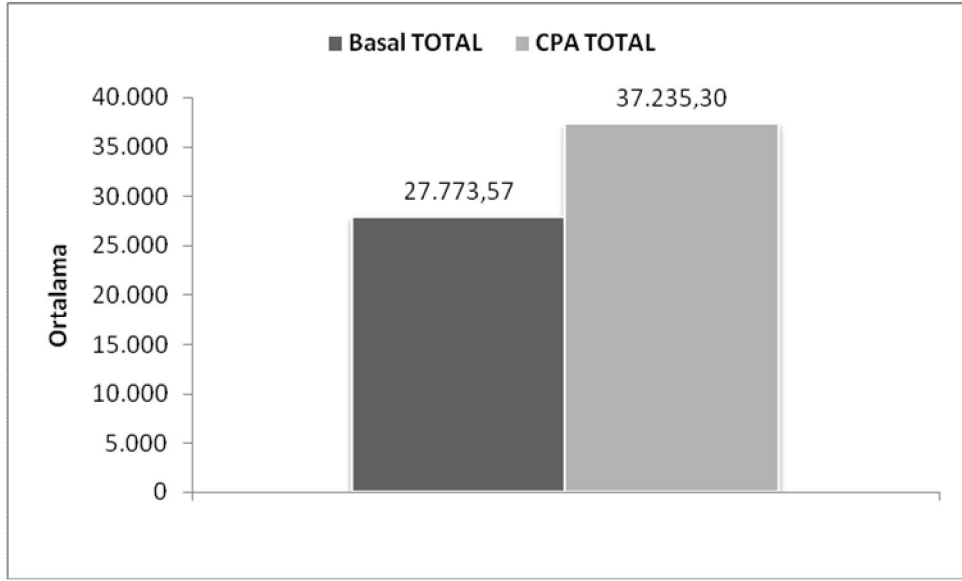
Grafik-10: Tüm olgularda “baza” ve “cpa” pNN50 değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,010)



basalpNN50: CPAP tedavisi öncesi pNN50 değeri

cpa pNN50: CPAP tedavisi sonrası pNN50 değeri

Grafik-11: Tüm olgularda “baza” ve “cpa” tot değerlerinin kantitatif karşılaştırması (p değeri: 0,279)



Tablo 8: Tüm olgularda “bazal” ve “cpa” değerleri ortalama dağılımı

	Ort.±SS	p değeri
<i>bas</i> HF	3339,57±2365,73	0,004
<i>cpa</i> HF	4924,1±3419,62	
<i>bas</i> LF	9520±7869,37	0,140
<i>cpa</i> LF	12463,57±9412,65	
<i>bas</i> RR	803,1±106,87	0,000
<i>cpa</i> RR	944,9±117,73	
<i>bas</i> SDNN	61,71±25,85	0,006
<i>cpa</i> SDNN	93,71±52,25	
<i>bas</i> SDANN	50,33±25,94	0,018
<i>cpa</i> SDANN	78,29±53,72	
<i>bas</i> rMSSD	43,95±33,5	0,014
<i>cpa</i> rMSSD	78±72,43	
<i>bas</i> VLF	13952±11450,88	0,794
<i>cpa</i> VLF	17383,86±23934,83	
<i>bas</i> pNN50	9,03±12,15	0,010
<i>cpa</i> pNN50	16,34±19,36	
<i>bas</i> tot	27773,57±19146,96	0,279
<i>cpa</i> tot	37235,3±34171,93	

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda “bazal” ve “cpa” değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde;

HF, RR, SDNN, SDANN, rMSSD ve **pNN50** değerlerindeki “bazal” ve “cpa” ölçümleri arasında istatistiksel olarak **anlamli fark bulundu** ($p<0,05$).

Diğer değişkenler açısından “bazal” ve “cpa” ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9: Tüm olgularda “*basal*” ve “*cpa*” HF değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Tüm olgular			
	<i>bas</i> HF		<i>cpa</i> HF	
	r	p	r	p
<i>cpa</i> HF	0,701	0,000	1,000	
<i>bas</i> LF	0,533	0,013	0,240	0,295
<i>cpa</i> LF	0,438	0,047	0,564	0,008
<i>bas</i> RR	0,490	0,024	0,401	0,072
<i>cpa</i> RR	0,628	0,002	0,658	0,001
<i>bas</i> SDNN	0,146	0,527	0,215	0,350
<i>cpa</i> SDNN	0,134	0,563	0,127	0,584
<i>bas</i> SDANN	0,181	0,431	0,287	0,208
<i>cpa</i> SDANN	0,120	0,603	0,144	0,532
<i>bas</i> rMSSD	-0,148	0,523	0,193	0,402
<i>cpa</i> rMSSD	0,014	0,952	0,036	0,878
<i>bas</i> VLF	0,548	0,010	0,193	0,401
<i>cpa</i> VLF	0,072	0,755	0,107	0,644
<i>bas</i> pNN50	0,187	0,416	0,404	0,069
<i>cpa</i> pNN50	0,255	0,265	0,442	0,045
<i>bas</i> tot	0,672	0,001	0,311	0,170
<i>cpa</i> tot	0,341	0,141	0,400	0,081

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda;

***bas* HF** değerleri ile *cpa*HF, *bas*LF, *cpa*LF, *bas*RR, *cpa*RR, *bas*VLF ve *bas*tot değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

***cpa*HF** değerleri ile *cpa*LF, *cpa*RR ve *cpa*pNN50 değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

Tablo 10: Tüm olgularda “bazal” ve “cpa” LF değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Tüm olgular			
	<i>bas</i> LF		<i>cpa</i> LF	
	r	p	r	p
<i>bas</i> LF	1,000			
<i>cpa</i> LF	0,205	0,374	1,000	
<i>bas</i> RR	0,333	0,140	-0,018	0,938
<i>cpa</i> RR	0,303	0,181	0,299	0,188
<i>bas</i> SDNN	-0,016	0,947	-0,141	0,543
<i>cpa</i> SDNN	0,410	0,065	-0,121	0,602
<i>bas</i> SDANN	-0,044	0,850	-0,085	0,715
<i>cpa</i> SDANN	0,436	0,048	-0,119	0,609
<i>bas</i> rMSSD	-0,286	0,209	-0,163	0,481
<i>cpa</i> rMSSD	0,423	0,056	-0,306	0,177
<i>bas</i> VLF	0,712	0,000	0,214	0,352
<i>cpa</i> VLF	-0,063	0,785	0,655	0,001
<i>bas</i> pNN50	-0,221	0,337	-0,069	0,767
<i>cpa</i> pNN50	0,265	0,246	-0,137	0,553
<i>bas</i> tot	0,893	0,000	0,265	0,246
<i>cpa</i> tot	0,147	0,535	0,873	0,000

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda;

bas LF değerleri ile *cpa*SDANN, *bas*VLF ve *bas*tot değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

cpa LF değerleri ile *cpa*VLF ve *cpa*tot değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

Tablo 11: Tüm olgularda “bazal” ve “cpa” RR değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Tüm olgular			
	<i>bas</i> RR		<i>cpa</i> RR	
	r	p	r	p
<i>bas</i> RR	1,000			
<i>cpa</i> RR	0,801	0,000	1,000	
<i>bas</i> SDNN	0,590	0,005	0,411	0,064
<i>cpa</i> SDNN	0,351	0,118	0,350	0,120
<i>bas</i> SDANN	0,615	0,003	0,550	0,010
<i>cpa</i> SDANN	0,372	0,097	0,324	0,151
<i>bas</i> rMSSD	0,360	0,109	0,325	0,151
<i>cpa</i> rMSSD	0,293	0,197	0,197	0,391
<i>bas</i> VLF	0,470	0,032	0,305	0,178
<i>cpa</i> VLF	0,023	0,922	0,079	0,732
<i>bas</i> pNN50	0,481	0,027	0,527	0,014
<i>cpa</i> pNN50	0,540	0,012	0,550	0,010
<i>bas</i> tot	0,479	0,028	0,390	0,081
<i>cpa</i> tot	0,055	0,816	0,231	0,326

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda;

bas RR değerleri ile *cpa*RR, *bas*SDNN, *bas*SDANN, *bas*VLF, *bas*pNN50, *cpa*pNN50 ve *bas*tot değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

cpa RR değerleri ile *bas*SDANN, *bas*pNN50 ve *cpa*pNN50 değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

Tablo 12: Tüm olgularda “*basal*” ve “*cpa*” SDNN değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Tüm olgular			
	<i>basSDNN</i>		<i>cpaSDNN</i>	
	r	p	r	p
<i>basSDNN</i>	1,000			
<i>cpaSDNN</i>	0,269	0,238	1,000	
<i>basSDANN</i>	0,948	0,000	0,294	0,197
<i>cpaSDANN</i>	0,289	0,204	0,982	0,000
<i>basrMSSD</i>	0,779	0,000	0,269	0,238
<i>cparMSSD</i>	0,222	0,334	0,905	0,000
<i>basVLF</i>	0,032	0,892	0,145	0,531
<i>cpaVLF</i>	-0,242	0,291	-0,169	0,464
<i>baspNN50</i>	0,660	0,001	0,289	0,203
<i>cpapNN50</i>	0,487	0,025	0,755	0,000
<i>bastot</i>	0,042	0,856	0,285	0,211
<i>cpatot</i>	-0,221	0,349	-0,160	0,502

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda;

basSDNN değerleri ile *basSDANN*, *basrMSSD*, *baspNN50* ve *cpapNN50* değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

cpaSDNN değerleri ile *cpaSDANN*, *cparMSSD* ve *cpapNN50* değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

Tablo 13: Tüm olgularda “bazal” ve “cpa” SDANN değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Tüm olgular			
	<i>bas</i> SDANN		<i>cpa</i> SDANN	
	r	p	r	p
<i>bas</i> SDANN	1,000			
<i>cpa</i> SDANN	0,303	0,182	1,000	
<i>bas</i> rMSSD	0,840	0,000	0,288	0,206
<i>cpa</i> rMSSD	0,216	0,348	0,941	0,000
<i>bas</i> VLF	-0,024	0,919	0,165	0,475
<i>cpa</i> VLF	-0,219	0,341	-0,162	0,482
<i>bas</i> pNN50	0,723	0,000	0,318	0,159
<i>cpa</i> pNN50	0,539	0,012	0,784	0,000
<i>bas</i> tot	0,005	0,981	0,305	0,179
<i>cpa</i> tot	-0,179	0,450	-0,148	0,534

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda;

***bas* SDANN** değerleri ile *bas*rMSSD, *bas*pNN50 ve *cpa*pNN50 değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

***cpa*SDANN** değerleri ile *cpa*rMSSD ve *cpa*pNN50 değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

Tablo 14: Tüm olgularda “*basal*” ve “*cpa*” rMSSD değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Tüm olgular			
	<i>basr</i> MSSD		<i>cpar</i> MSSD	
	r	p	r	p
<i>basr</i> MSSD	1,000			
<i>cpar</i> MSSD	0,282	0,215	1,000	
<i>bas</i> VLF	-0,372	0,097	0,158	0,494
<i>cpa</i> VLF	-0,235	0,305	-0,330	0,144
<i>bas</i> pNN50	0,710	0,000	0,216	0,347
<i>cpa</i> pNN50	0,461	0,036	0,675	0,001
<i>bas</i> tot	-0,338	0,134	0,279	0,221
<i>cpa</i> tot	-0,239	0,310	-0,333	0,152

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda;

***basr*MSSD** değerleri ile *bas*pNN50 ve *cpa*pNN50 değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

***cpar*MSSD** değerleri ile *cpa*pNN50 değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

Tablo 15: Tüm olgularda “bazal” ve “cpa” VLF değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Tüm olgular			
	<i>bas</i> VLF		<i>cpa</i> VLF	
	r	p	r	p
<i>bas</i> vlf	1,000			
<i>cpa</i> vlf	0,104	0,653	1,000	
<i>bas</i> pNN50	-0,358	0,111	-0,145	0,529
<i>cpa</i> pNN50	0,003	0,989	-0,209	0,363
<i>bas</i> tot	0,941	0,000	0,038	0,869
<i>cpa</i> tot	0,188	0,427	0,917	0,000

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda;

basVLF değerleri ile *bas*tot değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

cpaVLF değerleri ile *cpa*tot değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

Tablo 16: Tüm olgularda “bazal” ve “cpa” pNN50 değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	Tüm olgular			
	baspNN50		cpapNN50	
	r	p	r	p
baspNN50	1,000			
cpapNN50	0,710	0,000	1,000	
bastot	-0,262	0,251	0,160	0,488
cpatot	-0,110	0,644	-0,162	0,494

bas: CPAP tedavisi öncesi bazal değerler

cpa: CPAP tedavisi sonrası ölçülen değerler

Tüm olgularda;

baspNN50 değerleri ile **cpapNN50** değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli korelasyon bulundu** ($p < 0,05$).

cpapNN50 değerleri ile **tot** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$).

V. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku hali ve aniden uyuyakalma ile şekillenen bir klinik tablodur.(1) Obstrüktif uyku apne sendromu başlıca kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlara yol açmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler hastalıklar, HT, KAH, kardiyak aritmiler, sol kalp yetersizliği, PHT, sağ kalp yetersizliği, polisitemi, inme ve ani ölümdür. Bu sendromun sıklığı HT hastaları arasında % 50, kronik kalp yetmezliği hastalarında % 25, akut koroner sendromlularda % 30, inmeli hastalar arasında % 60 bulunmuştur.(9,10) Hastaların çoğunda bu hastalık akla gelmediği için teşhis edilememekte ve zaman içinde ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır.

OUAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağıntı ilgi çekici bir konudur. Görülen kardiyovasküler komplikasyonlardan, tekrarlayan desatürasyon atakları, intratorasik basınç değişiklikleri, metabolik değişiklikler, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, koagülasyon anomalileri ve sempatik tonusun artışı sorumlu tutulmuştur (169).

CPAP kullanımı OUAS tedavisinde altın standarttır. Düzenli kullanılan CPAP tedavisi, OUAS'ın gece ve gündüz ortaya çıkan horlama, gündüz uyuklama, kronik yorgunluk gibi bulgularını tedavi ederken kardiyovasküler komplikasyonlarını da önlemektedir(170).

CPAP kullanımı uzun vadede uyku apne sendromunda gündüz de gözlenen sempatik aktivite artışını, oksidatif stresi ve metabolik değişiklikleri düzeltir (171).

Kalp hızı değişkenliği(HRV) otonom sinir sistemi aktivitesinin değerlendirilebilmesi için oldukça hassas bir yöntemdir (172). OUAS hastalarında uykuda izlenen sempatik aktivite artışı gündüz de etkinliğini korur (173). Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi için zaman ve frekans temelli analizler kullanılmaktadır.

Frekans alanlı ölçümlerden HF bileşeni, normal uykuda uyku başlangıcı ile beraber hızlı bir yükseliş göstermekte ve tüm uyku evreleri boyunca (hem REM uyku, hem NREM uyku) yüksek seyreder. Benzer klinik çalışmalarla HF'in solunum sırasında gözlenen efferent vagal (parasempatik) aktivitenin (solunumsal sinüs aritmisi) majör belirleyicisi olduğu görülür (174).

LF bileşeni ise normal uykuda NREM uyku sürecinde sempatik sinir sistemi aktivitesine benzer olarak azalmakta ve özellikle yavaş dalga uykusu (evre3 ve 4) sırasında en düşük seviyeye ulaşmaktadır. REM uyku sırasında ise sempatik sinir sistemi aktivitesi uyanıklık seviyesinin üzerine çıkarken, LF de artar. LF/HF oranına bakıldığında da NREM uyku sürecinde, Evre1 ve Evre2'ye göre yavaş uyku sırasında belirgin azaldığı, REM uyku sırasında ise artarak uyanıklığa yakın seviyelere geldiği görülür (175).

Bazı araştırmacılar LF bileşenini hem sempatik hem de vagal etki altında olduğunu düşünmektedir (174, 176).

LF'nin HF'ye oranı ise sempatovagal dengeyi yansıtmaktadır (177).

Sempatik deşarjın ortaya çıkışında üst solunum yolu oklüzyonundan çok uyanayazma (arousal) tetikleyicidir. Diğer yandan uykuda solunum bozuklukları dışında uyku bölünmesine yol açan diğer uyku bozukluklarının da sempatik aktivitede artışa yol açtığı bilinmektedir (178).

Otonom sinir sistemi aktivitesini değerlendirebilmek için kullanılan *kalp hızı değişkenliğinin* OUAS'lı hastalarda özellikle gece kullanılması

tartışmalı bir konudur. Apneler sırasında ortaya çıkan tekrarlayıcı bradikardi ve taşikardi epizotları *kalp hızı değişkenliğinde* suni bir artışa neden olmakta, bunların CPAP tedavisi ile ortadan kalkmasıyla da parametrelerde azalmaya neden olmaktadır.(180) Bu durum da HRV ile otonomik sinir sistemi aktivitesinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Biz çalışmamızda apnelerin yol açtığı yapay kalp hızı değişikliklerinden kaçınmak için hastaların *uyanık olduğu ve düzenli soluk alıp verdikleri* zaman aralıklarında yapılan ölçümleri kullandık.

Daha önceki çalışmalarda CPAP tedavisi ile özellikle uykuda ölçülen HRV parametrelerinde apnelerin ortadan kalkmasına bağlı önemli düşüşler kaydedilmiştir(180). Bizim çalışmamızda tam tersi bir durum söz konusudur. Uyanıklık sırasında hasta düzenli nefes alırken ölçülen **HF**, **SDNN**, **SDANN**, **rMSSD** ve **pNN50** değerlerindeki “*bazal*” ve “*CPAP tedavisi sonrası*” ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı **artışlar** bulunmuştur. Bu da bize düzenli CPAP tedavisi almış olan OUAS tanılı hastalarda gözlediğimiz kalp hızı değişikliklerinin apnelerin etkisinden bağımsız olduğu ve *sadece otonomik sistemdeki değişiklikleri yansıttığını* düşündürmektedir.

CPAP tedavisin OUAS hastalarında periferik sinir aktivitesi ve katekolamin düzeylerinin ölçümüyle gündüz ve gece artmış *sempatik aktiviteyi düşürdüğü* gözlenmiştir(178). Bizim HRV ile yaptığımız çalışmamızda da daha önceki çalışmalar gibi CPAP tedavisiyle sempatik sinir aktivitesinin *uyanıklık döneminde de azaldığı* yönünde bulgular elde edilmiştir.

RR aralığının anlamlı olarak artması istirahat halinde kalp atım hızının **CPAP tedavisiyle azaldığını** göstermektedir. *Framingham çalışmasıyla* ilk defa olarak kalp hızı artışının kardiyovasküler mortalitede artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir(181). İstirahatte yüksek bulunan kalp atım hızının hem total hem de kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(182). Sağlıklı kadın ve erkeklerde de

yüksek kalp hızı kardiyovasküler risk ve mortalite artışıyla birlikte gözlenmektedir(183). Bizim çalışmamıza OUAS dışında sağlıklı olan bireyler dahil edilmiştir. CPAP tedavisi ile gözlenen kalp atım hızının azalmasının OUAS hastalarında CPAP tedavisi ile sağlanan kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinin fizyopatolojisinde rol oynayan bir mekanizma olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın sonuçları; uyku sırasında yapılması yukarıda anlatılan nedenler yüzünden tavsiye edilmeyen HRV analizlerinin solunumun düzenli olduğu ve hastanın uyanık olduğu zaman aralıklarında yapılmasıyla OSAS hastalarında *otonomik aktivitenin* tayininde kullanılabileceğinin uygun olacağını düşündürmektedir. HRV analizi periferik sempatik sinir aktivite ve katekolamin ölçümünden çok daha ucuz, pratik, acısız ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

CPAP'ın OUAS'lı hastalarda kardiovaskuler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nasıl bertaraf ettiğine dair mekanizma açık değildir. Ancak sempatik tonusu azaltıcı etkisinin en önemli role sahip olduğu yönündeki bilgi çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (171). Düzenli CPAP tedavisi uyku apne hastalarında diurnal sempatik tonusu anlamlı ölçüde azaltır (179).

Bizim çalışmamızda 1(bir) aylık CPAP tedavisinden sonra bile *kalp hızı değişkenliği* ile ölçülen otonomik sinir sistemi aktivitesinin olumlu yönde etkilendiği görülmektedir.

Otonomik sinir sistemini değerlendirmekte kullanılan *periferik sinir aktivitesi ölçümü* ve *katekolamin tayini* pahalı ve invazif testlerdir. Tekrarlanması hem hastalar hem de hastane açısından problem yaratır. *Kalp hızı değişkenliği* ucuz, basit ve istenildiği kadar tekrarlanabilen bir yöntemdir.

Çalışmamızda anormal torakoabdominal hareketler(*solunum çabası*) ve apnelere ortaya çıkan HRV değişikliklerini dışlamak için HRV analizlerini hastanın uyanık olduğu ve solunum hareketlerinin düzenli olduğu uyku analizinin başında kaydedilen 10 dakikalık sürelerde saptadık.

Kalp hızı değişkenliği incelenmesi için yapılan analizlerde CPAP cihazı ile tedavinin OUAS'lı hastalarda gözlenen otonomik aktiviteyi **olumlu** olarak etkilediği ve **değişkenliği arttırdığı** gözlenmiştir. Kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek amaçlı kullanılan *zaman temelli analiz ölçeklerinden* **RR, SDNN, SDANN, rMSSD** ve **pNN50** parametrelerinde CPAP tedavisi öncesindeki değerlerle, CPAP tedavisi sonrası değerler arasında anlamlı artış bulunması bunun göstergesidir(tablo-8).

Gene tartışma bölümünde de vurguladığımız, kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek amaçlı kullanılan *frekans temelli analiz ölçeklerinden* olan ve parasempatik(vagal) aktivitenin major belirleyicilerinden biri olarak kabul gören **HF** parametresinin CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası değerleri arasında anlamlı artış bulunması; OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisinin ölümcül aritmilere karşı koruyucu olduğu kabul edilen *vagal aktiviteyi olumlu* olarak etkilediğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir(grafik-3, tablo-8). Ayrıca CPAP tedavisi sonrası elde edilen ve CPAP tedavisi öncesi ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulunan vagal aktivitenin göstergeleri olan, frekans temelli **HF** değerleri ile gene aynı şekilde anlamlı fark bulunan zaman temelli **pNN50** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunması verilerin güvenilirliği ve tutarlılığı açısından göz önünde bulundurulabilir(tablo-9).

Aynı şekilde CPAP tedavisi sonrası değerleri ile tedavi öncesi değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan zaman temelli ölçeklerin kendi aralarında da istatistiksel olarak korele olması(tablo-11, tablo-12, tablo-13, tablo-14) verilerin tutarlılığı açısından göz önünde bulundurulabilir.

Bulgularımız daha önceki çalışmalara benzer şekilde OUAS tanılı hastalarda CPAP tedavisi ile gözlenen olumlu kardiyovasküler etkilerin temelinde CPAP'ın otonomik sisteme etkilerinin de rol alabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle referans gösterdiğimiz önceki çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; bu hastalarda otonomik sinir aktivitesinin değerlendirilmesi için *uyanıklık kalp hızı değişikliği analizi* uygun bir yöntem olarak görülmektedir.

VII. ÖZET

Bu çalışmada OUAS tanısı olan ve düzenli CPAP tedavisi almış bir hasta grubunda, kalp hızı değişkenliğine dair parametrelerin incelenerek kalp hızı değişikliğinde anlamlı bir farklılık olup olmadığı, bu yolla düzenli OUAS tedavisinin sempatik ve parasempatik otonomik sinir sistemi fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu amaçla; hastanemiz uyku birimine başvurmuş, tanı için polisomnografi yapılmış ve OUAS tanısı almış, CPAP tedavisi planlanmış ve düzenli CPAP tedavisi uygulanmış 35-75 yaş(ortalama yaş: 56.8±8.8) arasındaki 21 hastanın(9 kadın, 12 erkek) verileri retrospektif olarak tarandı. CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası ölçülen kalp hızı değişkenliği(HRV) parametreleri ayrı ayrı kayıt altına alınarak değerlendirme yapıldı. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus, gebelik, atriyal fibrilasyon, ciddi sol ventrikül konsantrik hipertrofisi, obstrüktif koroner arter hastalığı, ciddi kapak hastalıkları, karaciğer , renal ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, kardiyomiyopatiler, sistolik disfonksiyon (LVEF: < %40), obstrüktif, restriktif ve infiltratif ciddi akciğer hastalıkları olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmamıza konu olan hastaların ritim kayıtları polisomnografi ile eş zamanlı olarak *Medcare Flaga Reykjavik İzlanda* yapımı “*smart sleep system*” uyku analizörü ile alınmıştır. Kalp hızı değişkenliği(HRV) parametreleri cihazdaki “*HRV report module*” ile ölçülmüştür. OUAS’lı hastalarda tipik olan anormal torakoabdominal hareketler(*solunum çabası*) ve apnelerle ortaya çıkan HRV değişikliklerini dışlamak için HRV analizleri hastanın uyanık olduğu ve solunum hareketlerinin düzenli olarak saptandığı uyku analizinin başında kaydedilen 10 dakikalık sürelerde

yapılmıştır. Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi için zaman ve frekans temelli analizler kullanıldı.

Çalışmamızın sonucunda; kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek amaçlı kullanılan *zaman temelli analiz ölçeklerinden RR, SDNN, SDANN, rMSSD* ve *pNN50* parametrelerinde ve *frekans temelli analiz ölçeklerinden* olan ve parasempatik(vagal) aktivitenin major belirleyicilerinden biri olarak kabul gören **HF** parametresinin CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Çalışmamızın sonucunda; RR mesafesiyle ölçülen ve artışı kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen kalp atım hızının anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi. Ayrıca anlamlı olan zaman temelli analiz ölçeklerinin anlamlı frekans temelli analiz ölçekleriyle istatistiksel olarak korele olduğu; istatistiksel olarak anlamlı olan zaman temelli analiz ölçeklerinin kendi aralarında da istatistiksel olarak korele olduğu saptandı.

Bulgularımız daha önceki çalışmalara benzer şekilde OUAS tanılı hastalarda CPAP tedavisi ile gözlenen olumlu kardiyovasküler etkilerin temelinde CPAP'ın otonomik sisteme etkilerinin de rol alabileceğini düşündürmektedir. Biz bu etkiyi otonom aktivitenin bir göstergesi olarak kabul edilen; kolay uygulanabilen, acısız, hassas, ucuz ve tekrarlanabilir bir tetkik olan *kalp hızı değişkenliği*yle saptanan değişik parametrelerle inceledik.

Çalışmamızın sonuçları; uyku sırasında yapılması tavsiye edilmeyen HRV analizlerinin, solunumun düzenli olduğu ve hastanın uyanık olduğu zaman aralıklarında yapılmasıyla OUAS hastalarında *otonomik aktivitenin* tayininde kullanılmasının uygun olabileceğini düşündürmektedir. HRV analizi periferik sempatik sinir aktivite ve katekolamin ölçümünden çok daha ucuz, pratik ve noninvaziv bir yöntemdir.

SUMMARY

Patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) following a lab-attended full polysomnography and who were prescribed continuous positive airway pressure (CPAP) therapy were included in this study. We aimed to evaluate the effects of regular treatment of OSAS with CPAP therapy on autonomic functions using heart rate variability(HRV) analysis.

After an initial polysomnography, the patients who were prescribed CPAP were submitted to a control polysomnography with CPAP treatment in the sleep unit of our University hospital. Data from 21 patients(9 female, 12 male) between the ages of 35-75(mean age: 56.8 ± 8.8) were retrospectively reviewed. HRV parameters were recorded before and after the CPAP treatment. The patients with uncontrolled hypertension, chronic obstructive coronary disease, type 1 and type 2 diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy assessed with echocardiography, serious valvular disease, liver kidney or thyroid disease, cardiomyopathies and left ventricular systolic dysfunction (LVEF: $<40\%$) had been excluded from the study.

ECG and heart rate data of the patients were recorded with the module "*rhythm analyzer*" which is the trademark of *Medcare Flaga Reykjavik* simultaneously with the polysomnography. HRV parameters were assessed by the "*HRV report module*" of the system. HRV analysis was performed at the beginning of the sleep analysis with 10-minutes periods when the patient was awake and the breathing movements was regular. Thus, we aimed to exclude the artificial changes of HRV which were reported to be associated with abnormal thoracoabdominal

movements (breathing effort) and apnea. The time and frequency-based analysis were used to evaluate of the heart rate variability.

We observed a significant increase of the values of **RR**, **SDNN**, **SDANN**, **rMSSD** and **pNN50** which are scales of time-based HRV analysis and after CPAP treatment compared to baseline recordings before initiation of treatment. Similarly the scale values of **HF** which is the frequency-based analysis considered to be the major determinant of parasympathetic (vagal) activity increased significantly after CPAP treatment.

Heart rate measured with **RR** distance and accepted as an independent risk factor for cardiovascular mortality was observed to decrease significantly with CPAP treatment. In addition, the scales of time-based analysis were found correlated with the scales of frequency-based analysis statistically. The scales of time-based analysis were found correlated with each other statistically.

The increase of variability and vagal activity observed with CPAP therapy may be one of the mechanisms at the basis of the favorable cardiovascular effects of CPAP treatment in patients with OSAS.

The results of our study suggest that the analysis of HRV which was not recommended to be performed during sleep to avoid artefacts related to repetitive apnoea episodes may be appropriate to be used when the patient is awake and the breathing was regular. HRV analysis is a cheap, practical and a painless non-invasive method compared to other methods evaluate the autonomic activity such as blood catecholamine assessment and peripheral sympathetic nerve activity measurements.

KAYNAKLAR

- 1 - Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-289.
- 2 - Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988; 94:1200-1204.
- 3- Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407.
- 4 - Dickins QS, Jenkins NA, Mrad R, Schweitzer PK, Walsh JK. Nasal continuous positive airway pressure in the treatment of obstructive sleep apnea. *Oper Tech in Otolaryngol-Head and Neck Surg* 1991; 2: 91-95.
- 5- American Thoracic Society Board. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1738-1745.
- 6 - Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
- 7 - Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Sodero J, Potolicchio SJ. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 1990; 97: 33-38.
- 8 - Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Gillen KA, Dinges DF. Night-tonight variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* 1997; 20: 278-283
- 9 - Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
- 10 - J C Moore-Gillon, D F Treacher, E J Gaminara, T C Pearson, and I R Cameron Intermittent hypoxia in patients with unexplained polycythaemia *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 September 6; 293(6547): 588-590.

11- Chokroverty S. Sleep disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in clinical practice. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-826.

12 - Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. *Eur Heart J* 1995;16:1293-9.

13 - Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.

14 - Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-8.

15- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107: 1822-6

16- Usui Y, Takata Y, Asano K, Shiina K, Tomiyama H, Hirayama Y, et al. The interpretation of plasma BNP levels of patients with obesity and obstructive sleep apnea. *J Card Fail* 2005;111:S311.

17- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107: 1671-8.

18- Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:187-91.

19- Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-6.

20 - Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Aprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9:787-94.

21- Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnoea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996; 9:945-51.

22 - Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine. 2002; pp5–12

23- Chokroverty S. Sleep disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd Edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-1826.

24- Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of Obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227-65.

25 - Dickens C. *The posthumous papers of the Pickwick Club*. Chapman and Hall, London, publish in serial form, 1836-1837.

26 - Burwell CS, et al: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811-818.

27- Guilleminault C, Tilkian A, et al. The Sleep Apnea Syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-484.

28- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N. England J. Med.* 1993; 328: 1230 – 1235

29- Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 7-11.

30- Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:895–898

31- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:144–148

32- Guilleminault C, Quera-Selva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the Obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 93:104–109

33- Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1394–1397

34- Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; 54:323–328

-
- 35 - Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978; 229:969–973
- 36- Kales A, Caldwell A, Cadieux R, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayes S. Severe obstructive sleep apnea -II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1985; 38:427 – 434
- 37 - Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to Obstructive sleep apnoea *Clin Chest Med* 1992; 13:399–416
- 38 - Lopata M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640–645
- 39 - Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with Obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1192–1195
- 40 - Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with Obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228–1231, Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the Obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9:117–124
- 41- Guilleminault C. Clinical features and evaluation of Obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994:667–677,
- 42- Heimer D, Scharf SM, Lieberman A, Lavie P. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. *Chest* 1983; 84:184–185
- 43- Homer RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with Obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2:613–622,
- 44 - Mangat D, Orr WC, Smith RO. Sleep apnea hypersomnolence and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement. *Arch Otolaryngol* 1997; 103: 383–386
- 45- Cartwright FD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep* 1991; 14:351–353
- 46- Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea and acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115:527–532,

-
- 47- Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101:471–474
- 48- Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:353–359
- 49- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of Obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46:85–90
- 50 - Fairbanks D. Snoring: An Overview with Historical Perspectives. In DN Fairbanks, S Fujita (ed) *Snoring and Obstructive sleep apnea* (2nd ed) Washington Raven Pres. 1994; 1-16.
- 51 - Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring Sleep Apnea Syndrome and Stroke. *Neurology* 1992; 42: 75-82.
- 52- Çelikoğlu S. Uyku Apne Sendromu. *Göğüs Hastalıkları Klinik Muayene ve Tanı*. 2.Baskı 1991; 202-203.
- 53- Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Klinik Özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47(1):117-126.
- 54- Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:711-716
- 55- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46:85–90
- 56- Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993; 103:1147-51
- 57- Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. *Clinical overview of the Sleep Apnea Syndromes*. New York: Alan R.L. Iss, 1978; 1 –12.
- 58- Strandling J, Ravies RJ. Sleep apnea and hypertension- what a mess! *Sleep* 1997;20:789-93.
- 59- Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997;20:794-806.

-
- 60- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 1992; 320:479-82.
- 61- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
- 62- Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- 63- Bixler EO, Vgontas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.*2000;160:2289-95
- 64- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- 65- Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985;2:1325-26.
- 66- Palomaki H, Partinen M, Juvela Si Kaste M. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. *Stroke* 1989;20:1311-15.
- 67- Springgs DA, French JM, Murdy JM, Curless RH, Bates D, James OF. Snoring increase the risk of stroke and adversely effects prognosis. *Q J Med* 1992;83:555-62.
- 68- Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92:63-68.
- 69- Jennum P, Borgesen SE: Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95:279-83.
- 70- Loeppky JA, Voyles WF, Eldridge MW, Sikes CW. Sleep apnea and autonomic cerebrovascular dysfunction. *Sleep* 1987;10:25-34.
- 71 - Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102:1402-406.

72- Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1587-91.

73- Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51:1051-56.

74- Andreas S, Schulz r, Werner G, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 541-45.

75- Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. *Am J Med.* 1996; 101: 251-56.

76- Koehler U, Dubler H, Glaremin T, Junkermann H, Lubbers C, Ploch T, et al Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary herat disease. *Klin Wochenschr* 1991;69:474-82.

77- . Hanly P, Sason Z, Zuberi N, Lunn K. ST- segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-45.

78- Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1734-49

79- Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-76.

80- Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation: *Chest* 1995;108:625-30.

81- Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleedrup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea. patients. *Sleep* 1995; 18:188-94.

82- Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertens* 1996;14:577-84.

83- Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-10.

84- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-64

85- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.

86- Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.

87- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;162(2, pt 1):566-70.

88- Naughton MT. Impact of treatment of sleep apnea on left ventricular function in congestive heart failure. *Thorax* 1998;53(suppl 3):S37-S40.

89- Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Amadi AA, Harrington D, Webb-Peploe K, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 1997;272:H438-H447.

90- Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:330-38.

91- Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:250-54.

92- Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2000;48:273-89.

-
- 93- Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left Ventricular hypertrophy independent of hypertension in patient with obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 1990; 8: 941-46.
- 94- Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99- 113.
- 95- Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Chest* 2002;122:1133-38.
- 96- Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco C, Bonsignore C. The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur Resp J* 1994; 7: 786-805.
- 97- Guilleminault C, Connoly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclic variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984;1: 126-31.
- 98- Guilleminault C, Connoly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-94.
- 99- Koechler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmias during obstructive sleep apnea. *Am Heart J* 2000;139:142-48.
- 100- Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleepapnea associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:688-92.
- 101- Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco C, Bonsignore C. The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur Resp J* 1994; 7: 786-805.
- 102- Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:215-18.

103- Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleepinduced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-58.

104- Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2000;118:591- 95.

105- Mooe T, Gullsby S, Rabben T, Erksson P. Sleep disordered breathing : a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-8.

106- Malone S, Liu PP, Holloway R,Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP, *Lancet* 1991: 338: 1480-84.

107- Chaoat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-86.

108- Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglu JB. Daytime pulmoner hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566-72.

109- Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:152-58.

110- Malone S, Liu PP, Holloway R,Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP, *Lancet* 1991: 338: 1480-4.

111- Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996, 9: 945-51.

112- Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-5.

-
- 113- Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993; 103:1147-51
- 114- Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the Sleep Apnea Syndromes. New York: Alan R. Liss, 1978; 1 –12.
- 115- Kales A, Caldwell A, Cadieux R, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayes S. Severe obstructive sleep apnea -II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1985; 38:427 – 434
116. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J.* 1994 Apr;7(4):786-805.
- 117 - J-P. Baguet G. Barone-Rochette P. Lévy E. Vautrin H. Pierre O. Ormezzano and J-L. Pépin Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea *Eur Respir J* 2010; 36: 1323–1329
- 118 - Akar Bayram N, Ciftci B, Durmaz T, Keles T, Yeter E, Akcay M, Bozkurt E. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Echocardiogr.* 2009 May;10(3):376-82.
- 119 - Miguel A. Arias, Francisco García-Río, Alberto Alonso-Fernández, Olga Mediano, Isabel Martínez, José Villamor, Obstructive Sleep Apnea Syndrome Affects Left Ventricular Diastolic Function Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Men *Circulation.* 2005; 112: 375-383
- 120 - Liam S. Doherty; John L. Kiely, Valerie Swan, and Walter T. McNicholas Long-term Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Cardiovascular Outcomes in Sleep Apnea Syndrome (*CHEST* 2005; 127:2076–2084)
- 121- Yüksel Peker, Jan Hedner, Jeanette Norum, Holger Kraiczi, and Jan Carlson Increased Incidence of Cardiovascular Disease in Middle-aged Men with Obstructive Sleep Apnea A 7-Year Follow-up *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 159–165, 2002
- 122 - Jean Krieger, Daniel Grucker, Emilia Sforza, Jacques Chambmn, and Daniel Kurtz, Left Ventricular Ejection Fraction in Obstructive Sleep Apnea* Effects of Long-term Treatment with Nasal Continuous Positive Airway Pressure *Chest* 1991 100 917-921

-
- 123 - Dr. Ahmet Ursavaş, Dr. Ercüment Ege; Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar, Anadolu Kardiyol Derg 2003;3: 150-155
- 124 - Dr. Hasan Arı, Dr. Selma Arı, Dr. Fatma Yazıcı, Dr. Vedat Koca, Dr. Tahsin Bozat; Tıkayıcı uyku apneli hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonlar ve kardiyak aritmi, Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2011; 39:292-299
- 125 - Kaixian Zhu, Denis Chemla, Gabriel Roisman et al: Overnight heart rate variability in patients with obstructive sleep apnoea: A time and frequency domain study; Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology (2012) 39, 901–908
- 126 - Prof.Dr. Talantbek Batyraliev, Dr.Özgül Avşar, Prof.Dr. Erhan Ekinci: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar, TGKD Cilt 11, Sayı 4, Kasım 2007:170-180
- 127 - Ronald M. Harper, Rajesh Kumar, Paul M. Macey et al: Functional Neuroanatomy and Sleep-Disordered Breathing: Implications for Autonomic Regulation; The Anatomical Record 295:1385–1395 (2012)
- 128 - Douglas Bradley, John S Floras, Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences The lancet Volume 373, Issue 9657, 3–9 January 2009, Pages 82–93.
- 129 - Gülseren AKYÜZ, Merve AKDENİZ LEBLEBİCİER, Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve Değerlendirilmesi, Türk Fiz. Tıp Rehab. Derg. 2012;58 Özel Sayı 1; 1-5
- 130- Snell R. The Autonomic nervous system. Clinical neuroanatomy. 4thed. USA: Lippincott Publishers; 1997. p. 459-88.
- 131- Ahmet Turan Evlice, Evaluation of Autonomic Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(2): 109-121
- 132- Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. Muscle Nerve. 1997; 20: 919-37.
- 133- Low PA. Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management. 1993;169-197.

134- Baykal Y, Ozet G, Ozdemir C. Enterik sinir sistemi ve hastalıklardaki rolü. *Turkiye Klinikleri, J Med Sci* 1999;19:40-7.

135- Akyüz G, Türkdoğan Sözüer D, Turan B, Canbolat N, Yılmaz I, Us O, Kayhan O. Normative data of sympathetic skin response and RR interval variation in Turkish children. *Brain Dev.* 1999; 21: 99-102.

136- Turkdoğan D, Akyuz G. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. In: Akyuz G, editor. *Elektrodiagnoz*. 1st ed. Ankara: Guneş Kitabevi; 2003. p. 437-64.

137- Muslumanoğlu L, Akyuz G, Akı S, Karşıdağ S, Us O. Evaluation of autonomic nervous system functions in post-stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:721-5.

138- <http://www.jove.com/video/2502/quantitative-autonomic-testing>. Accessed May 23, 2012.

139- Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res* 2009;19:79-87.

140- Schondorf R. The role of sympathetic skin response in the assessment of autonomic function. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. Boston: Little, Brown and Company; 1993. p. 231-42.

141- Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension, *J Hypertens Suppl.* 1988; 6: 529-31.

142- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998; 98: 772-6.

143- Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens.* 1998; 11: 1284-9.

144- Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, Puleo DS, Goodman BM, Morgan BJ. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol.* 2000; 89: 1333-9.

-
- 145- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996; 17: 354-81.
- 146- Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy.* 2004; 105:108-16.
- 147- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983; 52: 490-4.
- 148- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 144-8.
- 149- Versace F, Mozzato M, De Min Tona G, Cavallero C, Stegagno L. Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biol Psychol.* 2003; 63: 149-62
- 150- Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91: 1918-22.
- 151- Ertekin C. Sentral ve periferik EM. 2006; 195-211, 883-911.
- 152- Bennett T, Farquhar IK, Hosking DJ, Hampton JR. Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. *Diabetes.* 1978; 27: 1167-74.
- 153- Wieling W, van Brederode JF, de Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia.* 1982; 22: 163-6.
- 154- Low PA, Opfer-Gehrking TL, Proper CJ, Zimmerman I. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve.* 1990; 13: 152-7.
- 155- Benarroch EE, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Use of the photoplethysmographic technique to analyze the Valsalva maneuver in normal man. *Muscle Nerve.* 1991; 14: 1165-72.
- 156- Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61: 211-7.

-
- 156- Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285: 1599-601.
- 157- Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J*. 1973; 4: 584-6.
- 158- Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989; 10: 1060-74.
- 159- Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1992; 72: 583-9.
- 160- Roche F, Pichot V, Sforza E, Court-Fortune I, Duverney D, Costes F, Garet M, Barthélémy JC. Predicting sleep apnoea syndrome from heart period: a time-frequency wavelet analysis. *Eur Respir J*. 2003; 22: 937-42.
- 161- Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47: 536-42.
- 162- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1553-79.
- 163- Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*. 2004; 105: 108-16.
- 164- Cohen AM, Vig PS. A serial growth study of the tongue and intermaxillary space. *Angle Orthod*. 1976; 46: 332-7.
- 165- Argani H, Ayromlou H, Raisii M. Sympathetic skin response in hemodialysis and renal transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34: 2128.
- 166- Ulvi H, Yoldaş T, Yiğiter R, Müngen B. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107: 42-9.
- 167- Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003; 177: 385-90.

-
- 168- Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Przybylowski T, Byśkiniewicz K. Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21: 435-9.
169. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Dec 15;164(12):2147-65
170. Gordon P, Sanders MH. Sleep {middle dot} 7: Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2005 January 1, 2005;60(1):68-75
171. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000;119:181–7
172. Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Nevsimalova S. [Heart rate variability during sleep]. *Cas Lek Cesk.* 2005;144(10):685-8
173. Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee Raymond, Klein GJ. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: A prospective study and frequency domain analysis. *A.N. E.* 2003; 8(2):144–149
174. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17:354 – 381
175. Homer RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2:613–622, Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46:85–90
176. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1228–1231
177. Scholz J U, Bianchi M A, Cerutti S, Kubicki S. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiology and Behavior* 1997; 62:1037–1043
178. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF, Grote L, Voigt KH, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* 2004 Feb;23(2):255-62

179. Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, et al. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1333–8

180. Andrea Mortara; Peter Sleight; Gian Domenico Pinna; Roberto Maestri; Alexander Prpa; Maria Teresa La Rovere; Franco Cobelli; Luigi Tavazzi: *Abnormal Awake Respiratory Patterns are Common in Chronic Heart Failure and May Prevent Evaluation of Autonomic Tone by Measures of Heart Rate Variability* *Circulation*.1997; 96: 246-252

181. William B. Kannel, Craig Kannela, Ralph S. Paffenbarger Jr, L. Adrienne Cupples *Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham study* *American Heart Journal* Vol 113, 6, 1987, Pages 1489–1494

182. Ariel Diaz, Martial G. Bourassa, Marie-Claude Guertin Jean-Claude Tardif, *Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease*. *Eur. Heart J* (May 2005) 26 (10): 967-974.

183. Marie Therese Cooney, Erkki Vartiainen, Tinna Laakitainen, Anne Juolevi, Alexandra Dudina, Ian M. Graham, *Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women*. *American Heart Journal*, Volume 160, Issue 1, July 2010, Page 208