

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UYKU APNE SENDROMU OLAN KALP YETMEZLİĞİ
HASTALARINDA KARDİYOVASKULER HASAR
BİYOBELİRTEÇLERİNİN (CRP, ADİPONEKTİN, H-FABP,
HMGB1, NT-PROBNP) NIMV TEDAVİSİNE YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BELGİN ERKAN AYDOĞAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. SİBEL ÖZKURT**

DENİZLİ-2013

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UYKU APNE SENDROMU OLAN KALP YETMEZLİĞİ
HASTALARINDA KARDİOVASKULER HASAR
BİYOBELİRTEÇLERİNİN (CRP, ADİPONEKTİN, H-FABP,
HMGB1, NT-PROBNP) NIMV TEDAVİSİNE YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BELGİN ERKAN AYDOĞAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. SİBEL ÖZKURT**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 19/07/2011 tarih ve 2011TPF029 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2013

Prof. Dr. SİBEL ÖZKURT danışmanlığında Dr. BELGİN ERKAN AYDOĞAN tarafından yapılan “UYKU APNE SENDROMU OLAN KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA KARDİYOVASKULER HASAR BİYOBELİRTEÇLERİNİN (CRP, ADİPONEKTİN, H-FABP, HMGB1, NT-PROBNP) NİMV TEDAVİSİNE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez çalışması 18/04/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Fatma EVYAPAN

ÜYE Prof. Dr. Sibel ÖZKURT

ÜYE Doç. Dr. Neşe DURSUNOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Dođduđum ilk andan bu güne kadar maddi, manevi desteğini esirgemeyen, herőeye rağmen bana hep güven veren babama, merhametli ve fedakar anneme, sevimli kardeőlerime, yoğun ve stresli geçen tez çalıőmam süresince kendimi sakin hissetmemi sağlayan değerli danıőmanım Prof. Dr. Sibel ÖZKURT'a, uzmanlık eğitimim süresince göstermiő oldukları samimiyet, destek ve güler yüz için değerli hocalarım Prof. Dr. Fatma EVYAPAN'a, Prof. Dr. Göksel KITER'e, Doç. Dr. Neşe DURSUNOğLU'na ve Doç. Dr. Sevin BAŐER ÖNCEL'e, sıvacık dostlukları ile zor günlerde hep yanımda olan sevgili asistan arkadaőlarıma, birlikte çalıőtıđımız tüm Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi öğretim üyeleri, asistan, hemőire, personeline ve yıllardır sabrına hayran olduğum, tüm zorluklara göğüs veren sevgili eőim Mehmet Ali AYDOğAN'a sonsuz teőekkürler.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XI
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
NORMAL UYKU.....	3
UYKUyla İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI.....	4
Tanımlamalar.....	5
Santral Uyku Apne Sendromu (SAUS).....	7
<i>Hiperkapnik SUAS</i>	8
<i>Nonhiperkapnik SUAS</i>	8
Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS).....	10
<i>Tanım</i>	10
<i>Prevelans</i>	10
<i>Fizyopatoloji</i>	11
<i>Tanı</i>	13
<i>Tedavi</i>	22

UYKU APNE SENDROMUNUN KARDİYOVASKULER

ETKİLERİ.....	24
Sistemik Hipertansiyon.....	24
Pulmoner Hipertansiyon Ve Sağ Kalp Yetmezliği.....	25
Aritmiler.....	25
Sol kalp Yetmezliği.....	26
Ani Ölüm.....	26
Serebrovaskuler Hastalık.....	26

UYKU APNE SENDROMUNDA BİYOBELİRTEÇLERDE

GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER.....	26
C-Reaktif Protein.....	27
Adiponektin.....	27
Beyin Natriüretik Peptid.....	27
Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein.....	28
High Mobility Group Box-1 Protein.....	28

GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ.....	48
KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AASM:	Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
AHI:	Apne-hipopne indeksi
ASDA:	American Sleep Disorders Association
ASV:	Adaptif servoventilatör
BNP:	Beyin natriüretik peptid
BPAP:	Bilevel pozitif havayolu basıncı
CPAP:	Sürekli pozitif havayolu basıncı
CRP:	C-Reaktif Protein
CSS:	Cheyne-Stokes Solunumu
EEG:	Elektroensefalografi
EKG:	Elektrokardiografi
EKO:	Ekokardiyografi
EMG:	Elektromyografi
EOG:	Elektrookulografi
EUS:	Epworth Uykululuk Skalası
HFABP:	Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
HMGB1:	High mobility group box-1 protein
GAUH:	Gündüz aşırı uykukluluk hali
ICSD:	Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması
KAH:	Koroner arter hastalığı
KV:	Kardiyovasküler
KY:	Kalp yetmezliği
MI:	Miyokard enfarktüsü
Min:	Minimum
ng/ml:	Nanogram/mililitre
NIMV:	Noninvaziv mekanik ventilasyon
NT-proBNP:	N-terminal proBNP
Ort:	Ortalama
OUAS:	Obstrüktif uyku apnesi sendromu
PHT:	Pulmoner hipertansiyonun
PSG:	Polisomnografi
SUAS:	Santral uyku apne sendromu
REM:	Rapid eye movement

SUAS: Santral uyku apne sendromu
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
UAS: Uyku apne sendromu
VKİ: Vücut-kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil-1 Obstruktif Tipte Apne.....	6
Şekil-2 Santral Tipte Apne.....	6
Şekil-3 Mikst Tipte Apne.....	7
Şekil-4 KY+UAS grubunda kullanılan cihaz dağılımı.....	31
Şekil-5 Gruplara göre EUS puan dağılımı.....	33
Şekil-6 KY+UAS grubunda NIMV titrasyonu öncesi ve sonrası bazı parametrelerdeki değişim	35
Şekil-7 KY+UAS grubunda NIMV tedavisi öncesi ve sonrası biyobelirteçlerdeki değişim.....	37
Şekil-8 KY+UAS grubunda EF ve AHI değerleri arasındaki korelasyon grafiği....	40
Şekil-9 KY+UAS grubunda EF ve santral apne sayıları arasındaki korelasyon grafiği	40

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo-1 Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	4
Tablo-2 Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları Spektrumu.....	5
Tablo-3 Santral Uyku Apne Sendromu Sınıflaması.....	8
Tablo-4 Santral Apne Sınıflaması Ve Nedenleri.....	8
Tablo-5 AHI değerlerine göre OUAS Prevelansları.....	10
Tablo-6 ÜSY Obstrüksiyonunda Rol Oynayan Faktörler.....	12
Tablo-7 OUAS Semptomları.....	14
Tablo-8 OUAS İlişkili Hastalıklar.....	16
Tablo-9 OUAS Tanısında Yardımcı Tetkikler.....	18
Tablo-10 Epworth Uykululuk Skalası.....	19
Tablo-11 AHI değerlerine göre OUAS Sınıflaması.....	22
Tablo-12 OUAS tedavisinde genel önlemler.....	23
Tablo-13 Demografik özelliklerine göre grupların dağılımları.....	32
Tablo-14 KY+UAS grubundaki hastaların tanı, cihaz bilgileri ve bazı parametrelerinin NIMV tedavisi sonrasındaki değişiklikleri.....	34
Tablo-15 Gruplarının biyobelirteç düzeyleri.....	36
Tablo-16 Gruplar arası biyobelirteçlerin p değerleri.....	37
Tablo-17 UAS+KY grubunda NIMV tedavisi sonrası bazı parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	38
Tablo-18 OUAS ve SUAS olan hastalarda parametrelerin değerlendirilmesi.....	39

ÖZET

Uyku Apne Sendromu Olan Kalp Yetmezliği Hastalarında İnflamatuvar Biyobelirteçlerin (CRP, Adiponektin, HFABP, HMGB1, NT-proBNP) NIMV Tedavisine Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Dr. Belgin Erkan Aydoğan

Erişkinlerde uyku bozukluklarının sık görülmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Erişkin yaştaki erkeklerin yaklaşık %1-5'inde, kadınların ise %1,2-2,5'inde Obstruktif Uyku Apne Sendromu görülmektedir. Uyku Apne Sendromu (UAS) ile kardiyovasküler (KV) hastalıkların birlikteliği sıktır ve bu hastalardaki apne periyotları sırasındaki hipoksi nedeniyle KV olaylar görülmekte, morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkiler yapmaktadır. Kalp yetmezliği (KY) ve UAS birlikteliği olan hastarda kardiyak hasarın serumdaki biyobelirteçlerinde yükselme olmaktadır. UAS'nun tedavisi olan noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisinin bu hastaların medikal tedavilerine eklenmesi ile bu belirteçlerde iyileşme görülmektedir. Çalışmamızın amacı KY ve UAS olan hastaların NIMV tedavisi ile kardiyovasküler hasar biyobelirteçlerindeki değişimini değerlendirmektir.

Çalışmamızda KY (EF<%50) hastaları UAS açısından sorgulandı. Semptomatik olanlara PSG yaptırıldı. Hastalardan PSG öncesi venöz kanları alındı. PSG sonuçlarına göre UAS olan hastalara uygun NIMV tedavileri başlandı. 3 ay boyunca düzenli NIMV kullanan 9 hasta KY+UAS grubunu oluşturdu ve 3 ay sonra kontrol kanları alındı. PSG'si yapılan KY hastalarından basit horlaması olan 9 hasta KY grubunu oluşturdu. Kontrol grubuna da 9 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Her üç grup da 2 kadın, 7 erkek hastadan oluşmaktaydı. KY+UAS grubunun min. ve ort. oksijen saturasyonları KY grubundan anlamlı derecede düşüktü, serum CRP, NT-proBNP ve HMGB1 değerleri KY grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. KY+UAS grubunda 3 aylık NIMV tedavi sonrası CRP, HMGB1 ve NT-proBNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu, adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü. HFABP düzeylerinde de tedavi sonrası düşme olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. KY+UAS hasta grubundaki hastaların EF değerleri ile AHI değerleri ve santral apne sayıları arasında kuvvetli negatif korelasyon vardı.

UAS olan kalp yetmezliği hastalarının uygun NIMV ile tedavisi kardiyovasküler hasarı azaltır, bu nedenle KY hastaları UAS açısından dikkatli bir şekilde sorgulanmalı, riskli hastalara PSG yaptırılmalı ve UAS tespit edilen hastalarda uygun NIMV tedavisine başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: uyku apne sendromu, kalp yetmezliği, noninvaziv mekanik ventilasyon, kardiyovaskuler hasar biyobelirteçleri

SUMMARY

Evaluation Of Inflammatory Biomarkers (CRP, Adiponecin, HFABP, HMGB1, NT-proBNP) After NIMV Therapy In Patients With Obstructive Sleep Apnea And Heart Failure

Dr. Belgin Erkan Aydoğan

Sleep disorders in adults is common and affects the quality of life. Obstructive sleep apnea (OSA) is seen %1-5 for men and % 1.2-2.5 for women. OSA and hearth failure (HF) accompany frequently. Cardiovascular events can be observed during periods of apnea because of hypoxia, and has negative impact on morbidity and mortality in patients with HF and sleep apnea (SA). In Theese patients cardiovascular biomarkers levels increase in serum and can be improved with NIMV therapy. We aimed to evaluate cardiovascular biomarkers in patient HF and sleep apnea afer NIMV therapy.

HF patients (EF<%50) were questioned about sleep apnea syndrome and PSG was performed for the patients who had suspicious sleep apnea. NIMV therapy was offered the patients had sleep apnea and HF (HF and SA group, n=9). The HF patients with simple snoring were the second group (HF group, n=9). And the third group was kontrol group (n=9). All of the patients serum biomarkers were analysed. For, HF and SA group after using NIMV for 3 mounts serum biomarkers were analysed for the second time. Patients' in HF and SA group, minimum and mean oxygen saturaions were statistically lower and serum CRP, NT-proBNP and HMGB1 levels were statistically high than HG group. After 3 mounts of NIMV therapy CRP, NT-proBNP, HMGB1 and adiponectin levels were improved in HF and SA group. EF was highly negative corelated with AHI and santral apne numbers. Treatment of SA in heart failure patients with NIMV, reduces cardiovascular damage. Therefore, patients with HF should be evaluated carefully in terms of SA, identified and must use NIMV.

Key words: Sleep apnea syndrome, heart failure, noninvaziv mechanical ventilation, cardiovascular damage biomarkers

1.GİRİŞ

Sağlık, 1946'da Dünya Sağlık Örgütü anayasasında “ sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, bedence, ruhça ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir” şeklinde tanımlanmıştır. Kişinin tam bir iyilik halinin sağlanabilmesinde şüphesiz ki kaliteli bir uyku gereksinimi ön sıralarda yer almaktadır. Günümüzde erişkinlerde uyku bozukluklarının sık görüldüğünü ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini iyi bilmekteyiz. Erişkin yaştaki erkeklerin yaklaşık %1-5'inde, kadınların ise %1,2-2,5'inde Obstruktif Uyku Apne Sendromu görülmektedir (1,2). Uykunun yeri hayatımızda bu denli önemli olmasına rağmen uyku fizyolojisi ancak yirminci yüzyılda açıklanabilmiştir (3,4). Uykunun solunum üzerine olan etkileri ise 1965 yılında Gastaut tarafından uygulanan ve günümüzde uyku apne sendromu tanısında altın standart olarak kabul edilen polisomnografi (PSG) tetkikiyle gösterilmiştir. Önceleri önemli bir halk sağlığı problemi olmadığı düşünülen uyku apne sendromunun % 1-5 arasında değişen prevalansı ile diabetes mellitus, bronşial astım gibi kronik hastalıklardan daha az görülmediği fark edilmiştir (5-9).

Uyku Apne Sendromu (UAS) ile kardiyovasküler (KV) hastalıkların birlikteliği siktir ve bu hastalarda morbidite ile mortalite, en çok KV olaylardan kaynaklanmaktadır ve UAS hastalarında uyku sırasında görülen hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesinin yanısıra, gelişen endotel disfonksiyonu vasküler komplikasyonlarda rol oynamaktadır (10).

Uykuda solunum bozukluklarına eşlik eden hipoksemi periyotları kardiyak hasara sebep olur ve kardiyak hasarlanmayı gösteren bazı kardiyak kökenli proinflamatuvar proteinler kanda normale göre yükselir. Uyku apne sendromu hastalarında noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkiler yapmakta ve KV hasarın serum göstergelerinde iyileşmeye neden olmaktadır (11-15). Ayrıca kalp yetmezliğinin (KY)'nin etkin bir şekilde tedavisine ek olarak NIMV'nun tedaviye eklenmesinin kalp mekaniğini düzelttiği, yaşam kalitesini arttırdığı da bilinmektedir (16).

Bu alışmada; KY ve UAS birlikteliğinin kardiyovaskuler hasar üzerine etkilerinin araştırılması ve UAS'nun eşlik ettiği KY hastalarının NIMV tedavisine yanıtlarının kardiyovaskuler biyobelirteçler ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL UYKU

Uyku ve uyanıklık dönemlerinin düzenlenmesi beyin kontrolünde sürdürülmektedir. Bu nedenle normal uyku mimarisinin ve uyku bozukluklarının anlaşılabilmesi beyin fonksiyonlarının incelenmesi ile mümkündür. Elektroensefalografi (EEG) ilk kez Alman bilim adamı Hans Berger tarafından geliştirilmiş bir yöntem olup uykuda ve uyanıklıkta farklı özellikler göstermektedir (16).

Normal uyku sırasında EEG’de hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (Rapid Eye Movement) ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği non-REM dönemi olmak üzere iki dönem izlenmektedir. Sağlıklı bir uykunun yaklaşık %20-25’i REM, diğer kısımları non-REM döneminden oluşmaktadır.

Non-REM dönemi fiziksel dinlenmeyi sağlar ve üç evreden oluşmaktadır (16).

Evre-1: Uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir. Alfa ritmi kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bıraktığı ve ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgaların belirlediği dönemdir. Tüm gece uykusunun %2-5’ini oluşturur.

Evre-2: Yüzeysel uyku dönemidir. İkinci dönemin işareti frontosantral yerleşimli 12-14 Hz sinüzoidal yapıdaki uyku içcikleri ve K kompleksleridir. Uykunun yaklaşık yarısı bu dönemde geçmektedir.

Evre-3: Derin uyku dönemidir. Yavaş dalgalı uyku olarak anılır ve yüksek amplitüdü, yaygın ve düzensiz dalgalardan oluşur. Yavaş dalgalı uyku zamanı yaşın ilerlemesi ile azalır ve çok yaşlı bireylerde yavaş dalga uykusu tam olarak kaybolabilir.

REM dönemi: Düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir. Uykudan REM döneminde uyananların yaklaşık %80’i uyanırken son gördükleri

rüyaları hatırlayabilirler. Yaşamın ilk birkaç dekadında REM dönemi total uykunun %50'sini kapsarken adölesan dönemde %20-25 oranına inmektedir (16).

Sağlıklı normal bir uyku mimarisinde; uyanıklıktan uykuya non-REM evre 1 ile geçilerek başlanır, evre 2 yüzeysel uyku ile devam edilir, ardından derin uyku dönemi evre 3'e geçilir (16). Derin uykudan sonra tekrar evre 2 yüzeysel uyku dönemi başlar ve uyku başlangıcından yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM uyku dönemine girilir. REM dönemi ile uykunun ilk siklusu tamamlanmış olur ve sabaha kadar 4-6 kez bu siklus tekrarlanır (16).

Genç erişkinlerde gecenin ilk yarısında evre 3 derin uyku dönemi ağırlıklı iken, sabaha doğru REM dönemi daha uzun ve ağırlıklı olarak izlenir (16).

2.2.UYKUyla İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) 2005 yılında Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD)'ni yeniden düzenlemiş ve uyku bozukluklarını sekiz ana başlıkta toplamıştır (16) (Tablo-1).

Tablo-1 Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması

1. İnsomniler
2. Uykuyla ilişkili solunum bozuklukları
3. Solunumsal hastalıklara bağlı olmayan hipersomniler
4. Uykunun sirkadiyen ritim uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar, görünüş olarak normal varyantlar ve çözümlenemeyen konular
8. Diğer uyku bozuklukları

Uykuyla ilişkili solunum bozuklukları, uyku sırasında solunumda patolojik olarak değerlendirilebilecek düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen, söz konusu hastalarda mortalite ve morbiditenin artmasına yol açan klinik tablolardır

(Tablo-2) (16). Konumuzla ilgili olması nedeniyle uykuyla ilişkili solunum bozukluklarından santral ve obstruktif uyku apne sendromlarından ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

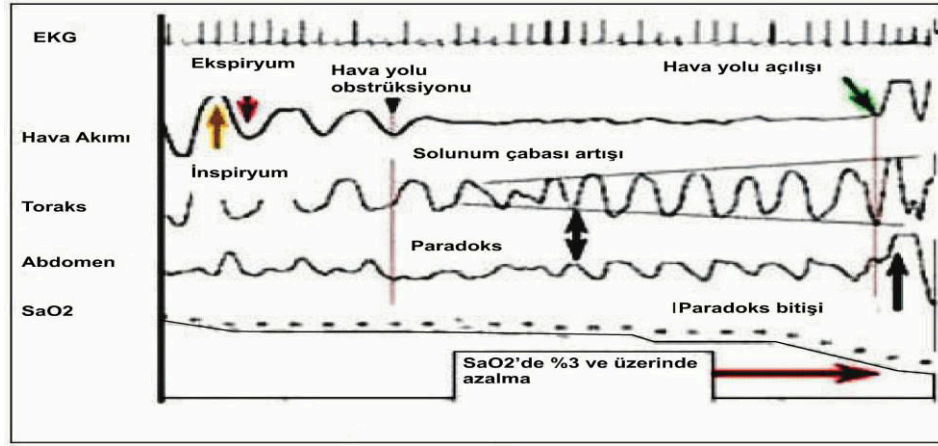
Tablo-2 Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları Spektrumu

A. Santral uyku apne sendromu <ol style="list-style-type: none">1. Primer santral uyku apne sendromu2. Tıbbi sorunlara bağlı diğer santral uyku apneler<ol style="list-style-type: none">a. Cheyne-Stokes solunumub. Yüksekliğe bağlı periyodik solunumc. Bir medikal soruna bağlı santral uyku apne (a ve b dışı)3. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı santral uyku apne sendromu4. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı diğer uykuyla ilişkili solunum hastalıkları5. İnfant primer uyku apnesi
B. Obstruktif uyku apne sendromu <ol style="list-style-type: none">1. Erişkin obstruktif uyku apne sendromu2. Çocukluk obstruktif uyku apne sendromu
C. Uykuyla ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar <ol style="list-style-type: none">1. Uykuyla ilişkili idiyopatik non-obstruktif hipoventilasyon2. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu3. Tıbbi durumların neden olduğu uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi4. Akciğer parankim ve vasküler patolojilerin neden olduğu uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi5. Alt solunum yolları obstrüksiyonunun neden olduğu uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi6. Nöromuskuler ve göğüs duvarı bozukluğunun neden olduğu uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi7. Sınıflandırılmamış olanlar

2.2.1. Tanımlamalar

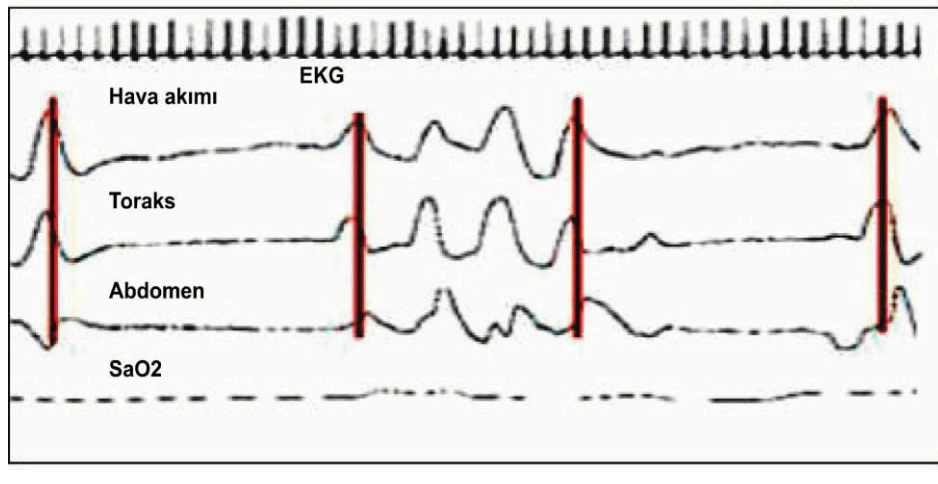
Apne: 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Apneler obstruktif, santral ve mikst olmak üzere üçe ayrılırlar.

Obstruktif Apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır (16) (Şekil-1).



Şekil-1 Obstruktif Tipte Apne

Santral Apne: Hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır (Şekil-2). AASM nazal-oral hava akımında 10 saniyeyi aşan %90'dan fazla azalma ile birlikte inspiratuar eforun olmaması durumu şeklinde tanımlamakta (16).

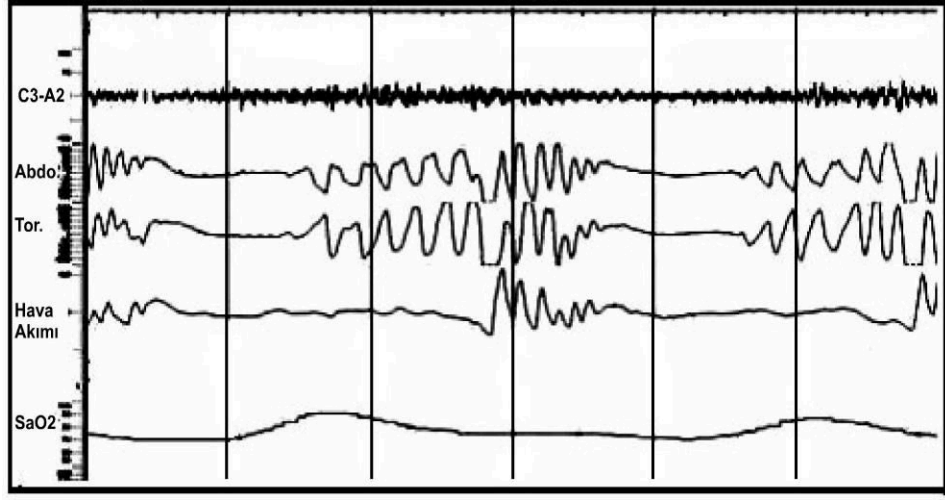


Şekil-2 Santral Tipte Apne

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir (Şekil-3).

Hipopne: 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımında en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimidir. Ayrıca En az 10 saniye süreyle hava akımında en az %30 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda en az 4 birim azalma olması şeklinde de tanımlanmaktadır.

Arousal: Anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.



Şekil-3 Mikst Tipte Apne

Apne-Hipopne İndeksi (AHİ): Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen sonuçtur. Bu indeksin 5'den büyük olması halinde uyku apne sendromundan söz edilirse de, klinik önemi olan değer 15 ve üstüdür.

Minimal Oksijen Satürasyonu: Gece boyunca gözlenen en düşük oksijen satürasyonudur.

2.2.2. Santral Uyku Apne Sendromu (SUAS)

Santral uyku apne sendromu (SUAS), uyku sırasında solunum çabası olmaksızın oluşan, tekrarlayan apne epizodları ile karakterize bir hastalık tablosudur (18). ICSD ikinci revizyonunda santral uyku apne sendromu beş alt gruba ayrılmaktadır (16,17). Literatür tarandığında santral solunumsal olayların iki temel mekanizma ile tetiklendiği görülmekte; ilki çeşitli klinik durumlar tarafından tetiklenen post-hiperventilasyon santral apne, diğeri opioid kullanımına bağlı hipoventilasyona sekonder santral apne (17).

Tablo-3 Santral Uyku Apne Sendromu Sınıflaması

1. Primer santral uyku apne sendromu
2. Tıbbi sorunlara bağlı diğer santral uyku apneler a. Cheyne-Stokes Solunumu b. Yüksekliğe bağlı periyodik solunum c. İlk iki madde dışındaki bir medikal soruna bağlı santral uyku apne
3. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı santral uyku apne sendromu
4. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı diğer uykuya bağlı solunum hastalıkları
5. İnfantın primer uyku apnesi

Santral uyku apne sendromu, hiperkapnik ve nonhiperkapnik (normokapnik veya hipokapnik) olmak üzere iki tipte karşımıza çıkar (16,18,19).

Tablo-4 Santral Apne Sınıflaması Ve Nedenleri

Hiperkapnik	Nonhiperkapnik
Santral konjenital hipoventilasyon	Uykuya giriş apneleri
Arnold-Chiari malformasyonu	Yüksek irtifa apnesi
Muskuler distrofi	Konjestif kalp yetmezliği
Amiyotrofik lateral skleroz	Akromegali
Postpolio sendromu	Hipotiroidi
Kifoskolyoz	Kronik böbrek yetmezliği
	İdiyopatik santral apne

2.2.2.1. Hiperkapnik SUAS: Uyku ve uyanıklıkta kronik solunum kontrolü ya da solunum mekaniğinin bozulduğu, hiperkapnik ventilatuar yanıtın düşük olduğu santral uyku apne sendromu tipidir (19). Santral solunum uyarısının çeşitli sebeplerle bozulması ve solunum kaslarının etkin çalışmaması nedeniyle oluşur (19).

2.2.2.2. Nonhiperkapnik SUAS: Solunum kontrolü instabilitesinin olduğu, hiperkapnik ventilatuar yanıtın yüksek olduğu santral uyku apne tipidir (19). Primer ya da sekonder olabilir (18).

A. Primer Santral Uyku Apne Sendromu

İdiyopatik santral uyku apnesi olarak da tariflenen durum, karbondioksite karşı artmış yanıt ve bunun sonucunda görülen hiperventilasyonun devamında ortaya çıkan hipoventilasyon nedeniyle oluşur. Uykuya geçme aşamasında fazla olması, uyku derinleştikçe fazla görülmemesi ve REM döneminde ender rastlanması özelliklerindedir (16).

B. Cheyne-Stokes Solunumu (CSS) ve Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği olgularında sık görülen santral apnenin özel bir formudur (16). İlk kez 1818 yılında John Cheyne, daha sonra da 1854 yılında William Stokes tarafından tanımlanmıştır (18). Periyodik olarak kreşendo-dekreşendo paternindeki hiperventilasyonu takiben hava akımı ve solunum çabasının yokluğu (santral apne) ile karakterize bir solunum biçimidir (17). Genellikle uyku sırasında ortaya çıkar fakat çok ağır olgularda uyanıklıkta da izlenebilmektedir. KY hastalarında %30-40 oranında görülmekte olup mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (17). Nörolojik hastalıklarda ve renal yetmezlikte de görülebilmektedir (17).

KY hastalarında görülen özel bir çeşit santral apne tipi olan CSS ile kardiyak yetmezlik ilişkisi karmaşık olup bazı kuramlar mevcuttur. İlki yetmezliğin akciğerlerde sebep olduğu dolaşım gecikme ve staz buradaki yerel reflekslerin solunum merkezine olan etkileri iken diğer yaklaşım ise kalp yetmezliğinin yol açtığı karbondiyoksit duyarlılığıdır (16). Periferik reseptörlerin uyarısı ile hiperpne artmış karbondioksit duyarlılığı nedeniyle hasta kolaylıkla apneye girebilmektedir.

KY hastalarında obstruktif ve/veya santral apnelerin bulunduğu uykuda düzensiz solunum sık görülmekte olup prevalansı %45-72'dir, santral uyku apne %15-42, obstruktif uyku apne %12-53 oranında görülmektedir (20). Bu hastalarda obstruktif veya CSS ile birlikte olan santral uyku apne varlığı prognoz üzerine majör etkiye sahip olarak düşünülmektedir (21).

KY'nin etkin bir şekilde tedavisine ek olarak NIMV'nun tedaviye eklenmesinin kalp mekaniğini düzelttiği, yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (16,21).

2.2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

2.2.3.1. Tanım

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) uykuda üst hava yolunda tekrarlayan tıkanıklıklar nedeniyle uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desaturasyonu ve gündüz artmış uyku hali ile şekillenen bir kinik tablodur (22). 1997 yılında ASDA (*American Sleep Disorders Association*) tarafından "uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyon epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonundaki azalma ile karakterize bir sendrom" olarak tanımlanmıştır (16).

2.2.3.2. Prevalans

OUAS, her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından birisidir. Günümüze kadar epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma, Young ve arkadaşları tarafından 1993'de yapılan Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Söz konusu çalışmada 30-60 yaşları arasındaki 602 erkek ve kadın olgunun PSG'leri değerlendirilmiş olup; erkeklerde %24, kadınlarda ise %9 oranında obstrüktif uyku apne sendromu tespit edilmiştir. OUAS prevalansı da erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 bulunmuştur (1).

1995 yılında Stradling 80'li yıllardan beri literatürde yayınlanan prevalans çalışmaları toplamış ve büyük sapmalara neden olması nedeniyle Young'ın çalışmasını ayrı tutarak değerlendirme yapmış ve AHI değerlerine göre OUAS prevalanslarını Tablo 5'de görüldüğü şekilde belirlemiştir (23).

Köktürk tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada ise toplumumuzdaki OUAS prevalansının %0.9-1.9 arasında olduğu tespit edilmiştir (6).

Tablo-5 AHI değerlerine göre OUAS Prevalansları

AHI değerleri	Prevalans (%)
AHI>5/saat	1.5-5
AHI>10/saat	0.8-3
AHI>20/saat	0.3-0.7

2.2.3.3 Fizyopatoloji

OUAS uyku sırasında tekrarlayan, patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış üst solunum yolu (ÜSY) obstruksiyonları sonucu gelişmektedir. OUAS'lu hastalarda normal bireylere göre ÜSY'de önemli farklılıklar bulunmaktadır ve hava yolu kollapsı hastaların %75'inden fazlasında velofarengeal/retropalatal bölgede meydana gelmektedir (24). ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı üst solunum yolu dilator kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay tablo-6'da gösterildiği gibi anatomik, mekanik, nöromuskuler ve santral bir çok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık bir hadisedir (25).

Genel Faktörler:

Cinsiyet: Genel popülasyonda OUAS'lu erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptanmıştır (1). Premenopozal kadınlarda OUAS nadir görülür ve sıklıkla morbid obezite ile birlikteliktir (26). OUAS prevalansının, kadınlarda menopoza sonra artması kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise OUAS'na eğilimi arttırıcı etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Whittle ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada erkeklerde total boyun yumuşak doku hacmi ve faringeal yağ dokusu kitlesinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (27). Bu durum erkeklerdeki faringeal ve supraglottik havayolu rezistansının kadınlara kıyasla daha fazla oluşunu ve erkeklerde daha kolay üst solunum yolu daralmasına ve dolayısıyla daha kolay OUAS gelişimini açıklamaktadır.

Yaş: Farengeal rezistansın erkeklerde yaşla birlikte artması kilo alımıyla açıklanmaktadır. Ayrıca yaşın artışı ile üst solunum yolu kas tonusunda azalma ve horlama prevalansında artma görülür. Yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunumun kontrolü, pulmoner ve kardiyovaskuler fonksiyonlar üzerinde etkisinin olduğu ve yaşlılıkla artan komorbiditelerin de üst solunum yolu obstruksiyonlarına eğilimi arttırdığını bilmekteyiz (24).

Tablo-6 ÜSY Obstrüksiyonunda Rol Oynayan Faktörler

Genel Faktörler	Cinsiyet Yaş Obezite Horlama İlaclar Genetik
Anatomik Faktorler	Spesifik anatomik lezyonlar Boyun capı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon
Mekanik Faktorler	Havayolu capı ve şekli Supin pozisyonu Ust solunum yolu rezistansı Ust solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınc Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vaskuler faktorler
Nöromuskuler Faktorler	Üst solunum yolu dilator kasları Dilator kas/diyafragma ilişkisi Ust solunum yolu refleksleri
Santral Faktorler	Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum Arousal Sitokinler

Obezite: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, vücut-kitle indexi (VKİ) 26 kg/m^2 'den büyük olan erişkinler "kilolu", VKİ 30 kg/m^2 'den büyük olanlar ise "obez" olarak tanımlanmaktadır (28). Genel olarak obez OUAS'lu olguların, daha büyük bir dil ve daha dar bir üst hava yolu geçişine sahip olduğu bilinmektedir (29). Ayrıca, obez OUAS'lu hastalarda solunum kas gücünün azaldığı da gösterilmiştir (30). Bu

nedenlerle obezite ile OUAS birlikteliğinde, anormal üst havayolu ve kas fonksiyonu etkilidir. Obezlerde akciğer ve göğüs duvarı kompliyansı azalmıştır, bu da hava yolu ve total solunum sistemi rezistansında yükselmeye sebep olur (31). Bu nedenlerden dolayı OUAS'lu hastalarda kilo kaybından sonra üst hava yolundaki glottik ve faringeal fonksiyonlardaki iyileşme ile UAS'unda da iyileşme olmaktadır (32).

Horlama: OUAS için predispozan bir faktör olmasına rağmen tüm horlaması olan kişilerde OUAS gelişmemektedir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada evde monitorize edilerek izlenen 40-65 yaşları arasındaki erkeklerde %81'inin gecenin %10'nundan fazlasında, %22'sinin ise gecenin yarısından fazlasında horladığı, %26'sında AHI'nın 5/saat'den fazla, %10'nun ise 10/saat'dan fazla olduğu, gece boyunca horlanan zaman dilimi ile AHI arasında düşük korelasyon olduğu bildirilmektedir (33).

İlaçlar: Issa ve ark. yaptıkları bir çalışmada, OUAS olan hastalarda alkolün obstruktif periyotların süresini ve sıklığını arttırdığını ve sonuç olarak uykunun ilk saatindeki hipoksemi derecesinde artma olduğunu, basit horlaması olan hastalarda ise uykunun ilk saatinde obstruktif tipte uyku apnesine rastlandığını gösterilmiştir (34). Yazarlar bu durumu alkole bağlı orofaringeal kas hipotonisi ve arousal mekanizalarında baskılanmaya bağlamışlardır.

Genetik: OUAS'ın hem semptom hem de laboratuvar bulguları hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir (35). Ülkemizde yapılan bir çalışma da HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OUAS'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (36).

2.2.3.4. Tanı

Uykuyla ilişkili solunum bozukluklarının saptanması prognoz ve uygun tedavinin yapılabilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle uyku apne sendromunun kesin tanısı için altın standart olan polisomnografi (PSG) incelemesi yapılması şarttır. Fakat tetkikin pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren bir

yöntem olması ayrıca uyku çalışması yapabilecek yeterli sayıda laboratuvar olmaması nedeniyle PSG uygulanacak olguların seçimi titizlikle yapılmalıdır.

2.2.3.4.1.Semptomlar

OUAS'nun ana semptomları horlama, tanıklı apne ile gün içi aşırı uykululuk halidir ve hasta değerlendirilirken mutlaka hastanın eşi de bulunmalı, semptomların varlığı eşine de sorulmalıdır (37,38). OUAS semptomları tablo-7'de yer almaktadır.

Horlama, OUAS'lı hastaların değişmez bir semptomudur. Bu hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelere kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (38). OUAS'lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin devam ettiğini, bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryumun takip ettiği şeklinde tanıklı apnelere ifade edebilirler (38). Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri yaşayan bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler (38). OUAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahip bir semptom olması yanında özellikle ağır OUAS'lı hastalar için önemlidir. Gündüz aşırı uykululuk hali hafif-ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve nokturnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir (38).

Yaşları 21-66 arasında değişen 288 erkek ve 215 kadın olgu grubunda yapılan bir çalışmaya göre horlama prevalansı %54.7, tanıklı apne prevalansı %11.1 tespit edilmiştir (39). Yine aynı çalışmada her üç ana semptomun birlikte görüldüğü olgu oranı %9.5 olarak bildirilmiştir.

Tablo-7 OUAS Semptomları

Major Semptomlar	Horlama Tanıklı apne Gunduz aşırı uykululuk hali
Kardiyopulmoner Semptomlar	Nokturnal aritmiler Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı
Noropsikiyatrik Semptomlar	Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bolunmuş uyku İnsomnia Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Dikkat azalması Karakter ve kişilik değişiklikleri Cevreye uyum gucluğu Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer Semptomlar	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal oksuruk Nokturi, nokturnal enurezis Libido azalması, impotans İşitme kaybı Gastroözefageal reflü

2.2.3.4.2. İlişkili Hastalıklar

OUAS, başta üst solunum yolu patolojileri olmak üzere pulmoner, endokrin hastalıklardan, nöromusküler hastalıklara kadar birçok hastalıkla birlikte görülmektedir (Tablo-8) ve bu hastalıkların bazılarında OUAS primer patoloji iken bazılarında ise OUAS ilişkili hastalığın nedeni değil, sadece bir bulgusudur (38,40).

Tablo-8 OUAS İlişkili Hastalıklar

Konjenital Hastalıklar	Trisomi 21 Fragile-X sendromu Prader Willi sendromu Niemann-Pick hastalığı
Üst solunum yolu patolojileri	Hipertrofik tonsil Adenoid vejetasyon Septum deviasyonu Rinit,alerjik rinit Nazal polip,makroglossi Mikrognati ve retrognati Larenks hastalıkları
Akciğer hastalıkları	Obstrüktif (KOAH, astma) Restriktif akciğer hastalıkları
Endokrin hastalıklar	Diabetes mellitus Hipotiroidi Akromegali Obezite
Kardiyovasküler hastalıklar	ASKH Hipertansiyon Kalp yetmezliği Aritmiler
GİS hastalıkları	Gastro-özofageal reflü
Kollajen doku hastalıkları	SLE Romatoid artrit CREST sendromu
Nörolojik hastalıklar	Nöropatiler Primer kas hastalıkları Spinal hastalıklar M.Gravis
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon Psikoz
Diğer	Kronik böbrek yetmezliği Libido azalması Empotans Noktüri Proteinüri Noktürnal enürezis İşitme kaybı Glokom Sekonder polisitemi Kronik yorgunluk sendromu

2.2.3.4.3. Fizik Muayene

OUAS'nun fizik muayenede tanı koydurucu bir bulgusu yoktur (37,38). OUAS'nun ÜSY anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, KBB, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir (37,38)

OUAS'lu olgular genellikle obez, kısa-kalın boyunlu kişilerdir fakat bu hastaların en az %40'nın da obez olmadığı unutulmamalıdır (38). Beden kitle indeksinin $>30 \text{ kg/m}^2$, bel çevresinin erkekte $>103 \text{ cm}$, kadında $>89 \text{ cm}$ ve bel/kalça oranının erkekte >1 , kadında >0.8 olması obezite göstergesidir ve bu hastalar OUAS için riskli gruptadırlar (37). Ayrıca boyun çevresinin kadında $>38 \text{ cm}$, erkekte $>43 \text{ cm}$ olması da OUAS hastalarında karşılaşılabileceğimiz bir bulgudur (37,38).

En klasik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna aittir; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengeal katlantılar ve küçük bir orofarengeal orifis görülebilir (38). Bu nedenle OUAS düşünülen her hasta PSG öncesinde bir kulak burun boğaz muayenesine gönderilmelidir (37). Eşlik eden hastalıklara ait bulgular da ipucu verebilir. Özellikle hızlı progresyon gösteren ve erken yaşta kor pulmonale gelişen KOAH'lı olgular muhtemel bir OUAS birlikteliği (overlap sendromu) açısından tetkik edilmelidirler (38).

Obstrüktif uyku apne sendromunun bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu bilinmektedir (38).

2.2.2.4.4. Radyolojik Tanı

ÜSY görüntüleme yöntemlerinin OSAS tanısına katkısı kadar uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde de önemli yeri vardır (38). Sefalometri, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerden yararlanılabilir (38,41)

2.2.3.4.5. Endoskopik Tanı

OUAS' lu olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemi olan nazofarengolarenoskopi invaziv olmakla birlikte, kolay uygulanabilen ve radyasyon maruziyetinin olmadığı bir tekniktir ve işlem sırasında hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir (38,41).

2.2.3.4.6. Yardımcı Tanı Yöntemleri

OSAS'lı olgularda kesin tanı koydurmasalarda, tanıyı desteklemeleri, komplikasyonları saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle bazı yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir (38). Tablo-9'da yardımcı tanısal tetkikler görülmektedir (38,41).

Tablo-9 OUAS Tanısında Yardımcı Tetkikler

Kan tetkikleri
İdrar tetkikleri
Akciğer grafisi
Solunum fonksiyon testleri
Arteriyel kan gazları
Arteriyel kan basıncı
EKG, EKO
Yaşam kalitesi anketleri
Bazı skalalar ile gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi

2.2.3.4.7. Epworth Uykululuk Skalası (EUS)

OUAS'lu hastalarda gece semptomları, hasta tarafından genellikle göz ardı edilse bile gündüz semptomları oldukça rahatsız edicidir. Gündüz aşırı uykululuk hali; günlük aktiviteyi, iş performansını ve trafikte araç kullanmayı engelleyecek kadar ağır olabilmektedir. Gündüz aşırı uykululuk halinin derecesi sıklıkla Epworth Uykululuk Skalası (*Epworth Sleepiness Scale*) (Tablo-10) ile test edilmektedir. EUS 1991'de Johns tarafından tanımlanmış olup EUS'nın normal kişiler ile uyku apne sendromu, narkolepsi ya da idiyopatik hipersomnisi olan hastaları ayırdığı belirtilmiştir (42). Aynı yayında ayrıca EUS ile PSG'de tespit edilen uyku latansı, AHI ve minimum oksijen saturasyonları arasında anlamlı bir korelasyon olduğu, basit horlaması olanlarda EUS değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığı belirtilmiştir.

Tablo-10 Epworth Uykululuk Skalası

1. Otururken ve okurken	0	1	2	3
2. Oturmuş televizyon seyrederken	0	1	2	3
3. Topluluk içinde aktif olmadan otururken	0	1	2	3
4. Arabada yolcu olarak bir saat aralıksız seyahat ederken	0	1	2	3
5. Öğleden sonra şartlar uygun olup da uzandığımızda	0	1	2	3
6. Otururken ve birisi ile konuşurken	0	1	2	3
7. Alkolsüz yemek sonrasında sakin otururken	0	1	2	3
8. Araba kullanırken trafik tıkanıldığında	0	1	2	3
0.... Hiçbir zaman uyuklamadım 1....Bazen uyuklarım veya uyurum 2....Sıklıkla uyuklarım veya uyurum 3....Genellikle uyuklarım veya uyurum				

Hastadan bu soruları yanıtlaması istenir ve aldığı puanlar toplanarak kişinin gündüz uykululuk hali hakkında bilgi sahibi olmaya çalışılır. Buna göre;

- <10 puan.....normal
- 10-12 puan.....hafif uykululuk

- 13-17 puan.....orta uykululuk
- 18-24 puan.....şiddetli uykululuk olarak değerlendirilir (43).

2.2.3.4.8. Polisomnografi

OUAS tanısını doğrulamak için gold standart uyku laboratuvarında yapılan polisomnografi (PSG)'dir (24,44). Polisomnografi uyku bozukluklarının tanısında kullanıldığı gibi tanı almış hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve takiplerinde de kullanılmaktadır. Uyku çalışması olarak da nitelendirilen polisomnografi sırasında; beyin dalgaları, kandaki oksijen seviyesi, kalp hızı, solunum, göz ve bacak hareketleri kaydedilir.

Polisomnografi istenmesi gereken durumlar şunlardır (24):

- Uyku apne veya diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- Periyodik bacak hareket bozuklukları
- Narkolepsi
- REM uykusu davranış bozuklukları
- Uyku sırasında alışılmadık davranışlar
- Açıklanamayan kronik insomni

PSG yapılacak ortamda ses ve ışık yalıtımının iyi olması, büyüklüğünün en az 10-12 m² olması, havalandırmasının ve ısısının uygun olması, ses ve video kayıt sistemlerinin bulunması ve engelilerin de tetkik edilebilmesine olanak sağlayacak şekilde düzenlenmiş olması gerekmektedir (45). Hastaya mutlaka PSG yapılacağı gün öğleden sonra alkol ya da kafeinli gıdalar almaması gerektiği hatırlatılmalıdır (24). Polisomnografi kayıtları tecrübeli bir teknisyen tarafından manuel olarak skorlanıp ilgili hekime iletilmektedir.

Standart bir PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır (24, 38):

- Elektroensefalografi (EEG)
- Elektromyografi(EMG-submental)
- Elektromyografi(EMG-tibialis)
- Elektrookulografi(EOG)
- Elektrokardiografi (EKG)
- Oral/nazal hava akımı
- Torakoabdominal solunum hareketleri
- Kan oksijen saturasyonu(kulak ucu-kulak memesi)
- Vücut pozisyonu

PSG'nin bize sağladıklarını şöyle özetleyebiliriz (38):

- *EEG, EOG, submental EMG*; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku (NREM evre 1,2), derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM uykusunun ayırımını ve bu sırada oluşabilecek patolojik bulguların değerlendirilmesi
- *Oro-nasal hava akımı ve solunumsal çabanın değerlendirilmesi (torako-abdominal hareketler)*, apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamamızı
- *Oksijen saturasyonunun izlenmesi*, postapneik ve/veya nonapneik desaturasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptamamızı,
- *Nabız ve EKG kaydı* kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, myokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması
- *EMG tibialis* ise uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırmamızı sağlar.

OUAS' da karakteristik PSG bulguları şunlardır (38):

- Yüzeysel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma

- Sık tekrarlayan apneler (Genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousallar
- Klinik önemi olan AHI yüksekliği (AHI>15/saat)
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları
- REM uykusunun apnelerin sıklığı, süresi, oksijen desatürasyonunun derecesi ve süresini arttırması
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri
- Apne sırasında kalp hızının genellikle yavaşlaması ve postapneik dönemde hızlanması, aritmiler
- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama

OUAS şiddeti AHI değerlerine göre belirlenmektedir (Tablo-11) (38).

Tablo-11 AHI değerlerine göre OUAS Sınıflaması

AHI<5/saat	Basit horlama
AHI 5-15/saat	Hafif
AHI 16-30/saat	Orta
AHI>30/saat	Ağır

Özetle bozukluğun başka bir hastalıkla açıklanamadığı olgularda OUAS tanısını şu şekilde koyabiliriz (37):

- PSG'de AHI>5/saat ve OUAS semptomları tanımlayan hastalar
- PSG'de AHI>15/saat olan hastalar

2.2.3.5. Tedavi

2.2.3.5.1. Genel Önlemler

OUAS'nun ağırlığı ne olursa olsun tedavisinde ilk aşama genel önlemlerin uygulanmasıdır (Tablo-12) (46).

Tablo-12 OUAS tedavisinde genel önlemler

Risk faktörlerinin azaltılması <ul style="list-style-type: none">• Kilo verme• Uykuda uygun yatış pozisyonu• Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma
Eşlik eden hastalıkların tedavisi <ul style="list-style-type: none">• Hipotiroidizm• Akromegali• Diabetes mellitus• Aşırı androjen salınımı• Üst solunum yolu hastalıkları• Nörolojik hastalıklar• Solunum sistemi hastalıkları• Kardiyovasküler hastalıklar
Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma

2.2.3.5.2. Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

İnspirasyonda solunum pompa kaslarının kasılması ile oluşan emme basıncı üst solunum yolunda negatif intraluminal basınç ve obstruksiyon meydana getirir. Pozitif havayolu basıncı tedavisi üst solunum yollarına pozitif basınç uygulayarak mekanik etki ile havayolu açıklığı sağlarken akciğer volümlerini arttırarak etki eder.

OUAS'nun en spesifik ve en etkin tedavi yöntemi inspiryum ve ekspiryumda sabit bir basınç oluşturan CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) tedavisidir (38). ASSM'ye göre $AHI > 15$ /saat olan OUAS'lular ile gündüz aşırı uykululuk hali, kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörleri eşlik eden $AHI = 5-15$ /saat olan hafif OUAS'lu hastalarda CPAP endikasyonu vardır (38). Nasal pasajı engelleyen üst solunum yolları patolojileri etkinliği azaltabileceği için tedavi öncesinde hasta mutlaka KBB'ye konsülte edilmelidir.

Yüksek basıncı tolere edemeyen hastalarda inspiryum ve ekspiryumda farklı pozitif basınçlar uygulayan BPAP (bilevel pozitif havayolu basıncı) cihazına geçilir (38). Ayrıca OUAS'na ek olarak alveoler hipoventilasyona sebep olan bir patoloji varlığında da BPAP tercih edilmelidir (38).

2.2.3.5.3. Cerrahi Tedavi

OSAS cerrahisinde bugüne kadar uygulanan cerrahi girişimlerin çoğunun yetersiz kaldığı ve seçilmiş bazı özel olgular dışında cerrahi tedavinin yerinin “düzeltici cerrahi” ile sınırlı kalması şeklinde görüş bildirilmiştir ve cerrahi tedavi için en uygun hasta grupları basit horlaması veya hafif dereceli OUAS’u olan olgulardır (24).

2.3. UYKU APNE SENDROMUNUN KARDİYOVASKULER ETKİLERİ

Obstruktif uyku apne sendromu uzun dönemde çeşitli kardiyovaskuler komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bunlar arasında sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler, inme ve miyokard enfarktüsü sayılabilir (47). Bu komplikasyonlar OUAS'nun mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada CPAP ile tedavi edilmeyen şiddetli OUAS kardiyovaskuler ölümlerle ilişkili bulunmuş ve CPAP tedavisinin riski azalttığı gösterilmiştir (48).

Apnenin erken dönemlerinde kan basıncı düşer ve artmış parasempatik aktivitenin bir sonucu olarak kalp hızı azalır (47). Apnenin ikinci yarısında oksijen saturasyonu azalır. Plevral basıncı dalgalanmaları artar, kalp hızı ve kan basıncı yükselir. Apnenin 3.doneminde ise apne sonlanıp uyanayazma gerçekleştiğinde kalp hızı daha da fazla artar ve kan basıncı zirveye yükselir (47). Sol ventrikul ard yükü (*afterload*) artar, pulmoner venöz dönüş azalır, sol ventrikul ön yükü (*preload*) azalır (47). Sol ventrikul atım hacmi (*stroke volüm*) negatif intratorasik basınctan dolayı azalır. Tüm bunlar sonucunda kardiyak debide düşme gözlenir (47).

2.3.1. Sistemik Hipertansiyon

Günümüzde OUAS, Amerika Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında kabul edilmektedir (49). Çeşitli çalışmalarda hipertansif popülasyonda OUAS prevalansının yüksek olduğu (%20-30) bulunmuştur (47). Ayrıca OUAS'lu hastalarda hastalığın şiddeti ile sistemik hipertansiyon gelişme riski de artmaktadır (47). Yine OUAS'lu hastalarda CPAP

tedavisi ile gece ve gündüz kan basıncı değerlerinde azalma olduğu görülmüştür (50). Obstrüktif uyku sendromlu hastalarda uyku sırasında apneler nedeniyle görülen dönemsel kan basıncı değişiklikleri sistemik kan basıncının normal günlük ritmini etkiler. Yapılan bir çalışmada, OUAS'lu hastalarda, progresif hipoksemiye karşı abartılı bir kan basıncı yanıtı olduğu ileri sürülmüştür ve tekrarlayan obstrüktif apnelerin sempatik tonusta kronik bir artışa neden olarak hipertansiyonu başlatabileceği belirtilmiştir (51).

2.3.2. Pulmoner Hipertansiyon Ve Sağ Kalp Yetmezliği

OUAS'lu hastalarda pulmoner arter basıncında ani artışların sık olduğu fakat kanıtlanmış pulmoner hipertansiyonun (PHT) yaklaşık %20 oranında görüldüğü bilinmektedir (47). Pulmoner fonksiyonların da bozuk olduğu hastalarda ise PHT prevalansı %41'e kadar artmaktadır (47). Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun kor pulmonaleden bağımsız olarak AHI ve nokturnal hipoksi ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (47).

2.3.3. Aritmiler

OUAS'lıların yaklaşık %50'sinde nokturnal aritmiler görülmektedir. Normal uykuda, kalp hızı NREM'de azalmakta ve REM'de hafif artmaktadır. Apnenin ilk fazında kalp hızı sabit kalır. Faz 2'de NREM'de taşikardi, REM de bradikardi ve Faz 3'de taşikardi olur. OUAS'lıların çoğunda görülen aritmiler apnenin başlangıcında orta dereceli bradikardi (30-50/dk) ve apnenin sonlanması ile taşikardi (90-120/dk) şeklinde karşımıza çıkmaktadır (52). En sık görülen aritmiler sinus arresti, sinoatriyal veya atrioventrikuler bloktur. Daha az sıklıkla supraventrikuler ve ventrikuler aritmiler görülür. Guillemainault ve ark. 400 OUAS'lu olgu ile yaptıkları bir çalışmada %18 hastada bradiaritmi bulunmuştur (53). Simantrakis ve ark. da 23 OUAS'lıdan oluşan çalışmalarında hastaların yaklaşık %20'sinde kalp bloğu tespit etmişlerdir (54).

2.3.4. Sol Kalp Yetmezliği

Obstrüktif apne sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan inspiyum intratorasik negatif basınc artışına neden olur. Miyokardiyumda transmural basınc ve venoz donuş artar. İnterventrikuler septumda sola yer değiştirme olur, sol ventrikul stroke volum ve afterload azalır. Hipertansiyon, hipoksi ve sempatik aktivite artışında eklenmesi ile sol ventrikul hipertrofisi ve sol ventrikul yetmezliğine neden olur. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun uygun tedavisi ile kalp yetersizliği NYHA fonksiyonel derecesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düzeldiği bilinmektedir (53).

2.3.5. Ani Ölüm

Kalp hızı değişiklikleri, malign aritmiler, iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktusu sonucu OUAS'lu hastalarda ani ölüm olabilmektedir (52).

2.3.6. Serebrovasküler Hastalık

Hipoksi ve apne süresi ile ilişikli olarak artetiyel ve intrakranial kan basıncı artar, hiperkapninin yol açtığı serebral vazodilatasyonla serebral kan akımı azalır (24). İnmeli hastaların %45-90'ında OUAS saptanmıştır.

2.4. UAS'DA İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesi ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler komplikasyonlarda rol oynamaktadır. Yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, obezite ve sigara kullanımı koroner ateroskleroz ve koroner arter hastalığı (KAH) için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. İnflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmektedir (55). Nokturnal desaturasyonların olması nedeniyle UAS'da bazı inflamatuvar belirteçlerin değerlerinde değişiklikler olmaktadır.

2.4.1. C-Reaktif Protein

C-Reaktif Protein (CRP), infeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır ve sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Nonspesifik bir laboratuvar bulgusu olan CRP, inflamasyona yanıt olarak karaciğerde üretilmektedir. Kronik KAH ve akut koroner sendromlu hastalarda CRP, inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve hem kararlı, hem de kararsız anjina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek saptandığı bilinmektedir (55). OUAS hastalarında serum CRP düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiş ve OUAS ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (11).

2.4.2. Adiponektin

Adipoz doku kaynaklı biyolojik aktif bir peptid olan adiponektin kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olabilmektedir ve endotelial hücreler ile makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (55). Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği ileri sürülmüştür (56). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kontrol grubuna göre OUAS hastalarında serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (12). Bununla birlikte paradoksal olarak, kalp yetersizliği olan hastalarda, olmayanlara göre, serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir, ancak bunun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (57).

2.4.3. Beyin Natriüretik Peptid (BNP)

Beyin (*brain*) natriüretik peptid (BNP), bir kardiyak nörohormondur ve ventriküllerin aşırı hacim ve basınç yüklenmesi sonucu miyokardiyal liflerin gerilmesine bağlı olarak salınmaktadır. Plazma BNP düzeyleri, KY ciddiyeti, fonksiyonel kapasite ve dolayısıyla prognozla ilişkilidir (58). N-terminal proBNP'nin (NT-proBNP) yarılanma ömrü daha uzundur ve bu nedenle BNP'ye göre plazmada daha stabildir (55). Kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumu ve santral apnelerin yanı sıra obstrüktif apneler de gelişebilmekte; Cheyne-Stokes

solunumu varlığında ventrikül fonksiyonu daha kötü, aritmiler daha sık olmakta, prognoz kötüleşmekte ve mortalite artmaktadır (55). OUAS'nun akut miyokard enfarktüsü (MI) üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada akut MI geçiren hastalar OUAS olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında OUAS olan hastaların NT-proBNP düzeylerinin OUAS olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (59). Ayrıca Zhao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KY hastalarında NIMV tedavisi NT-proBNP düzeylerinde anlamlı derecede azalmaya sebep olmuştur (15).

2.4.4. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (HFABP)

Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (HFABP), daha çok kalpte bulunan, dolaşımda ve kalp dışı dokularda daha az miktarda olan ve 15 kDa ağırlığında küçük sitoplazmik bir proteindir ve akut miyokard iskemisinde, miyositlerden bolca dolaşıma salınmaktadır (55). Kardiyovasküler bir hastalık saptanmamış olan OUAS hastalarında, noktürnal hipokseminin miyokard hasarlanmasına neden olup olmayacağını araştırıldığı bir çalışmada, ortalama HFABP düzeyleri, uykuda desatürasyon periyodu (<%80) ile ilişkili bulunmuştur ve H-FABP'ın; OUAS'nun erken asemptomatik döneminde kardiyak hasarı göstermede etkili olacağı düşünülmüştür (13).

2.4.5. High Mobility Group Box-1 Protein (HMGB1)

High Mobility Group Box-1 Protein (HMGB1); monosit ve makrofajlardan salınan, nükleer ve sitozolik DNA bağlayıcı proinflamatuvar bir proteindir (60). Serum high mobility group box-1 protein (HMGB1) seviyeleri çeşitli inflamatuvar olaylarda yükselir. OUAS'da kronik intermittant hipoksemiye sekonder inflamasyon görülür. OUAS'lu hastalarda nasal CPAP tedavisinin serum HMGB1 düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yüksek HMGB1 ve düşük NO düzeylerinin tedavi sonrası normale geldiği gösterilmiştir (14).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya yaşları 35-80 arasında değişen hasta ve sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Böbrek yetmezliği, dislipidemi, aktif enfeksiyonu ve şiddetli akciğer hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Komitesi tarafından uygun bulundu ve çalışma öncesi her hastadan imzalı bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

3.1.1. Kalp Yetmezliği Ve Uyku Apne Sendromu Olan Hastalar (KY+UAS)

Ekokardiyografileri (EKO) geçmişe yönelik taranarak tespit edilen ya da çeşitli polikliniklerden tarafımıza yönlendirilen hastalardan ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50'nin altında olan kalp yetmezlikli hastalar uykuda solunum bozuklukları açısından sorgulanarak horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykukluluk hali (GAUH) olanlara EUS uygulandı. Bu hastalara UAS, önemi ve tedavisi ile ilgili bilgilendirme yapıldıktan sonra PSG yaptırmayı kabul eden hastalara uyku laboratuvarımızdan randevu alınarak PSG yaptırıldı. PSG öncesi biyobelirteç analizleri için hastaların venöz kanları alındı. PSG'de AHI>15/saat olan tüm hastalar ile AHI 5-15/saat arasında olup GAUH olan hastalara CPAP titrasyonu yapıldı. CPAP titrasyonu ile AHI değerlerinde etkin gerileme olmayan hastalar ise BPAP titrasyonuna alındı. Yapılan PSG ve titrasyon sonuçlarına göre hastalara uygun cihazları (CPAP, BPAP ya da ASV-adaptif servoventilatör) reçete edildi. Cihazlarını temin ederek 3 ay boyunca düzenli kullanan hastalardan tekrar analiz için kontrol venöz kanları alındı.

3.1.2. Sadece Kalp Yetmezliği Olan Hastalar (KY)

PSG'de AHI<5/saat olan KY'likli (EF<%50) hastalar çalışmanın KY grubunu oluşturdu. PSG öncesi venöz kanları alındı.

3.1.3. Sağlıklı Gönüllüleri (N)

Uykuda solunum bozuklukları açısından sorgulandığında horlama, tanıklı apne, GAUH gibi semptomları olmayan sağlıklı gönüllüleri kontrol grubunu oluşturdu. Bu gruba da EUS uygulandı ve analiz için venöz kanları alındı.

3.2. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

Tüm kanlar saniyede 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra analiz edilene kadar -20 °C'de saklandı.

Adiponektin (ng/ml) düzeyleri Human Adiponectin ELISA Kit kullanılarak enzim bağlı immün-sorbant assay yöntemi ile ölçüldü.

NT-proBNP (ng/ml) düzeyleri Human N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide ELISA Kit kullanılarak enzim bağlı immün-sorbant assay yöntemi ile ölçüldü.

HFABP düzeyleri (ng/ml) kantitatif sandwich enzim immunassay tekniği ile ölçülmüştür.

HMGB1 (ng/ml) düzeyleri Human High Mobility Group protein B1 ELISA Kit kullanılarak enzim bağlı immün-sorbant assay yöntemi ile ölçüldü.

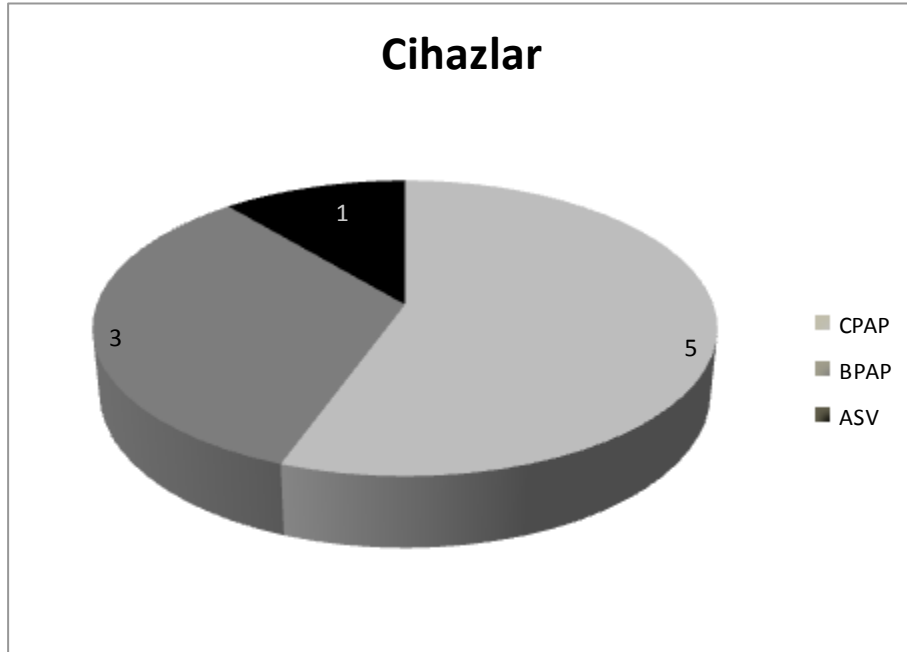
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda elde edilen bulguların istatistiksel analizinde SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows 18 programı kullanıldı. İki bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Witney-U testi, üç grup karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Alt grup farklılıklarının değerlendirilmesinde Bonferoni düzeltilmeli Mann Witney-U testi kullanıldı. Bağımlı birinci ve ikinci ölçümler arası farkı değerlendirmek için Will Coxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. İki grup arası korelasyon tespiti için Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilirken anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde EF<%50 olan, UAS semptomları tarifleyen ve PSG yaptırmayı kabul eden 42 hastaya PSG yaptırıldı. Hastaların 30'unda (%71) UAS tespit edildi. UAS bulunan 30 hastanın 25 tanesi CPAP titrasyonunu kabul etti. CPAP titrasyonu sonrasında 16 hastanın AHI<5/saate geriledi ve bu hastalara CPAP reçete edildi fakat sadece 5 hasta cihazını temin ederek 3 aylık düzenli CPAP kullandı. CPAP titrasyonu yapılan 9 hastanın AHI değerlerinde anlamlı düşme olmaması nedeniyle BPAP titrasyonuna alınmak istendi, 6 hasta kabul etti ve bunların da sadece 3 tanesi cihazlarını temin ederek 3 ay düzenli kullanmak suretiyle çalışmayı tamamlayabildi. Bir hastamızın EF<%40 idi ve dış merkezde yapılan CPAP ve BPAP titrasyonlarında AHI değerinde düşme olmaması nedeniyle ASV ile titrasyon yapıldı ve yanıt alınması üzerine hastaya ASV reçete edildi. Bu hastamız da 3 ay cihazını düzenli kullanarak çalışmayı tamamladı.

Böylece KY+UAS olan grup CPAP kullanan 5 (%55.5) hasta, BPAP kullanan 3 (%33.4) hasta ve ASV kullanan 1 (%11.1) hasta olmak üzere toplam 9 hastadan oluşmaktaydı.



Şekil-4 KY+UAS grubunda kullanılan cihaz dağılımı

KY+UAS grubundaki hasta sayımızın az olması nedeniyle PSG'de AHI<5/saat olan KY'likli hastalardan sadece 9 tanesi KY grubuna dahil edildi.

Çalışma gruplarındaki hasta sayılarının az olması nedeniyle kontrol grubuna da aynı sayıda hasta dahil edilmiştir (n=9).

Her üç gruptaki 9 hastanın 2'si (%22.2) kadın, 7'si (%77.8) erkek hasta olması nedeniyle gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Çalışmada yer alan tüm hastaların (n=27) yaşları 38-65 arasındaydı. KY+UAS grubunda yaş ortalaması 52.6±8.52, KY grubunda yaş ortalaması 52.8±7.06, kontrol grubunda yaş ortalaması 48.4±4.39 olup ve her üç grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05).

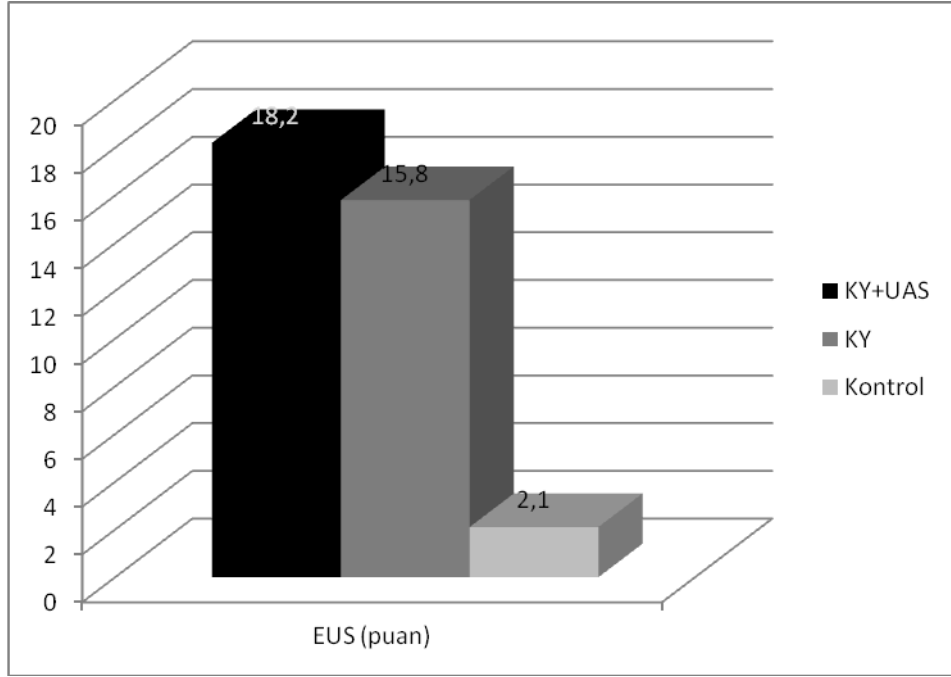
Tablo-13 Demografik özelliklerine göre grupların dağılımları

Demografik özellikler		KY+UAS (Ort.±SD)		KY (Ort.±SD)		Kontrol (Ort.±SD)		P değeri
Yaş		52.6±8.52		52.8±7.06		48.4±4.39		p>0.05
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	2	22.2	2	22.2	2	22.2	p>0.05
	Erkek	7	77.8	7	77.8	7	77.8	
EF		41.66±7.90		42.2±5.65		59.4±3.00		p>0.05

KY+UAS olan grubun EF değerleri ortalama 41.66±7.90, sadece KY olan grubun EF değerleri ortalama 42.2±5.65 olup her iki grup arasında EF yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Kontrol grubunun EF değeri ortalama 59.4±3.00 olup KY+UAS ve KY gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p:0.001, p:0.001 sırasıyla).

EUS puanları KY+UAS olan grupta 18.2±2.43, KY grubunda 15.8±1.8 ve kontrol grubunda 2.1±0.6 olarak bulundu. EUS puanları açısından kıyaslandığında

KY+UAS olan hasta grubu ile KY grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). KY+UAS ve KY grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p:0.01$, $p:0.01$ sırasıyla).



Şekil-5 Gruplara göre EUS puan dağılımı

KY grubundaki tüm hastaların $AHI<5$ /saat ve minimum (min.) oksijen saturasyonları $\geq\%89$, ortalama (ort.) oksijen saturasyonları $\geq\%92$ idi. KY grubunda min. ve ort. oksijen saturasyonları KY+UAS grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p:0.005$, $p:0.002$ sırasıyla).

KY+UAS olan hasta grubunun üç aylık düzenli NIMV tedavisi sonrası yapılan anketlerde elde olunan EUS puanları ortalaması 3.22 ± 0.6 olarak bulundu ve ilk sorgulamadaki EUS puanları ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p:0.008$).

KY+UAS olan gruptaki 9 hastanın 4 tanesi OUAS ($\%44.4$), 5 tanesi ise SUAS ($\%55.6$) tanısı aldı.

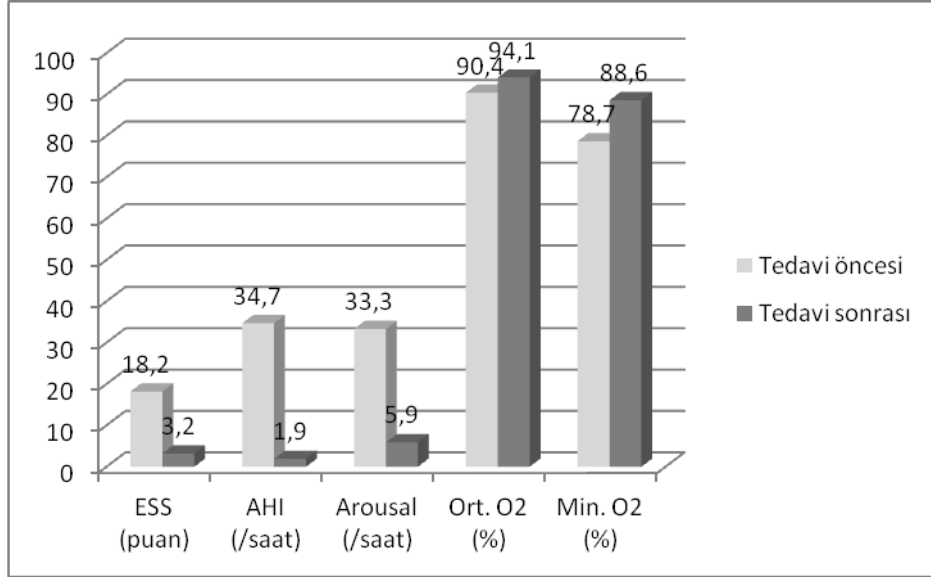
KY+UAS olan hasta grubunda ilk PSG'lerde elde edilen AHİ ve arousal değerlerinde NIMV ile yapılan titrasyon ile elde edilen PSG'lerdeki AHİ ve arousal değerlerine göre azalma kaydedildi ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.008, 0.008 sırasıyla).

Yine bu hasta grubunun ilk PSG'lerindeki minimum ve ortalama oksijen saturasyonları NIMV titrasyonu ile elde edilen PSG'lerdeki değerlere göre düşük idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.008, p:0.011 sırasıyla).

Hastaların tanıları, kullandıkları cihazlar, tedavi öncesi ve sonrası bazı parametrelerdeki değişimler tablo-14'de yer almaktadır.

Tablo-14 KY+UAS grubundaki hastaların tanı, cihaz bilgileri ve bazı parametrelerinin NIMV tedavisi sonrasındaki değişiklikleri

Hasta No	EUS (puan)		AHI (/saat)		Arousal (/saat)		Ort. O ₂ (%)		Tanı	Cihaz
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra		
1	21	2	15.8	0	29.5	3.5	87	91	OUAS	CPAP
2	20	3	10.8	2.7	27.3	4.3	94	94	SUAS	CPAP
3	15	4	67.2	0.2	58	7.2	91	95	SUAS	ASV
4	18	3	10.6	3.9	58	6	92	94	OUAS	CPAP
5	22	4	46.5	0	23.5	1.2	94	96	SUAS	BPAP
6	19	3	43.3	0	46	17	88	94	SUAS	BPAP
7	17	3	52.1	3	22.5	3.5	87	92	OUAS	BPAP
8	16	3	37	4.3	13	3.5	90	96	OUAS	CPAP
9	16	4	29.1	3.2	22.5	7.6	91	95	SUAS	CPAP



Şekil-6 KY+UAS grubunda NIMV titrasyonu öncesi ve sonrası bazı parametrelerdeki değişim

Biyokimyasal belirteçler açısından değerlendirildiğinde; KY+UAS olan hasta grubunda CRP değerleri ortalama 1.77 ± 0.75 , KY grubunda 0.78 ± 0.23 ve kontrol grubunda 0.48 ± 0.25 olarak bulundu. Her üç grup arasında CRP değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p:0.0001$). Alt grup analizinde ise; UAS+KY grubu ile KY grubu arasındaki ve UAS+KY grubu ile kontrol grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.001$) iken KY ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Adiponektin değerleri her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p:0.002$). Alt grup analizlerinde UAS+KY grubu ile KY grubu arasındaki adiponektin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. UAS+KY grubundaki adiponektin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.002$). KY grubu adiponektin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.009$).

NT-proBNP düzeyleri her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu. UAS+KY grubu NT-proBNP düzeyleri KY grubuna göre daha

yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001). UAS+KY grubu NT-proBNP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0.0001). KY grubu NT-proBNP düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

HFABP düzeylerinde de her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p:0.003). Alt grup analizi yapıldığında ise UAS+KY grubu değerleri ile KY grubu HFABP değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. UAS+KY grubu değerleri kontrol grubu değerlerinden (p:0.003) ve KY grubu değerleri kontrol grubu HFABP değerlerinden (p:0.009) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

HMGB1 değerleri de yine her üç grup arasında istatistiksel anlamlı derecede farklı bulundu (p:0.0001). Alt grup analizlerinde UAS+KY grubunun HMGB1 değerleri KY grubu değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0.001). UAS+KY grubu değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında yine istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0.0001). HMGB1 değerleri açısından KY ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

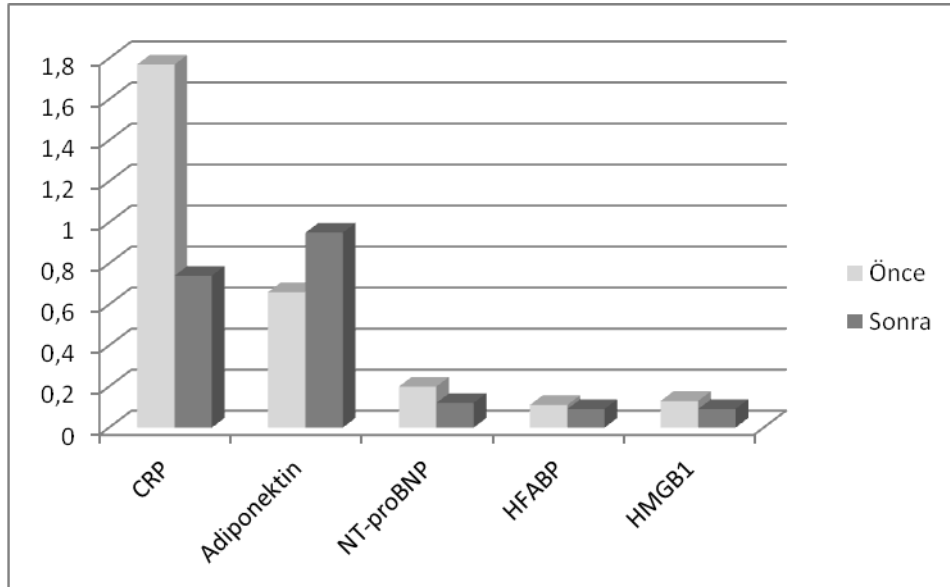
Tablo-15 Gruplarının biyobelirteç düzeyleri

Biyobelirteç	UAS+KY (Ort.±SD)	KY (Ort.±SD)	Kontrol (Ort.±SD)	p
CRP (mg/L)	1.77±0.75	0.78±0.23	0.48±0.25	0.0001
Adiponektin (ng/dl)	0.66±0.24	0.81±0.21	1.16±0.20	0.002
NT-proBNP (ng/dl)	0.20±0.05	0.13±0.02	0.11±0.02	0.001
HFABP (ng/dl)	0.11±0.02	0.10±0.01	0.07±0.02	0.003
HMGB1 (ng/dl)	0.13±0.03	0.08±0.01	0.06±0.02	0.0001

Tablo-16 Gruplar arası biyobelirteç değerlerinin karşılaştırılması

Biyobelirteçler	KY+UAS/KY (p değerleri)	KY/Kontrol (p değerleri)	KY+UAS/Kontrol (p değerleri)
CRP	0.001	>0.05	0.001
Adiponektin	>0.05	0.009	0.002
NT-proBNP	0.01	>0.05	0.001
HFABP	>0.05	0.009	0.003
HMGB1	0.001	>0.05	0.001

UAS+KY olan grubun üç aylık NIMV tedavisi sonrasında biyobelirteç düzeylerindeki değişimin değerlendirilmesinde; tedavi sonrası CRP, HMGB1 ve NT-proBNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu (p:0.008, p:0.011, 0.008 sırasıyla), adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu (p:0.008) görüldü. HFABP düzeylerinde de tedavi sonrası düşme olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).



Şekil-7 KY+UAS grubunda NIMV tedavisi öncesi ve sonrası biyobelirteçlerdeki değişim

UAS+KY grubunda 3 aylık NIMV tedavisi sonrası biyobelirteçlerde beklenen şekilde değişiklik olması üzerine tedavi sonrası diğer değerler kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldı. KY+UAS grubunun tedavi sonrası EUS puanları ile kontrol grubu EUS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p:0.001) fakat tüm hastaların gündüz uykululukları normal değerlere (<10 puan) gerilemiş olduğu için bu fark klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

NIMV tedavisi sonrası KY+UAS grubunun CRP, NT-proBNP ve HFABP değerleri ile bu biyobelirteçlerin kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Adiponektin ve HMGB1 değerleri açısından kontrol grubu ile UAS+KY grubunun NIMV tedavisi sonrası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.031, p:0.019 sırasıyla).

Tablo-17 UAS+KY grubunda NIMV tedavisi sonrası bazı parametrelerin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Parametreler	UAS+KY grubu NIMV tedavisi sonrası (Ort.±SD)	Kontrol grubu (Ort.±SD)	p
EUS (puan)	3.2±0.6	2.1±0.6	0.001
CRP (mg/L)	0.74±0.3	0.48±0.25	>0.05
Adiponektin (ng/dl)	0.95±0.17	1.16±0.2	0.031
NT-proBNP (ng/dl)	0.12±0.02	0.11±0.02	>0.05
HFABP (ng/dl)	0.09±0.03	0.07±0.02	>0.05
HMGB1 (ng/dl)	0.09±0.02	0.06±0.02	0.019

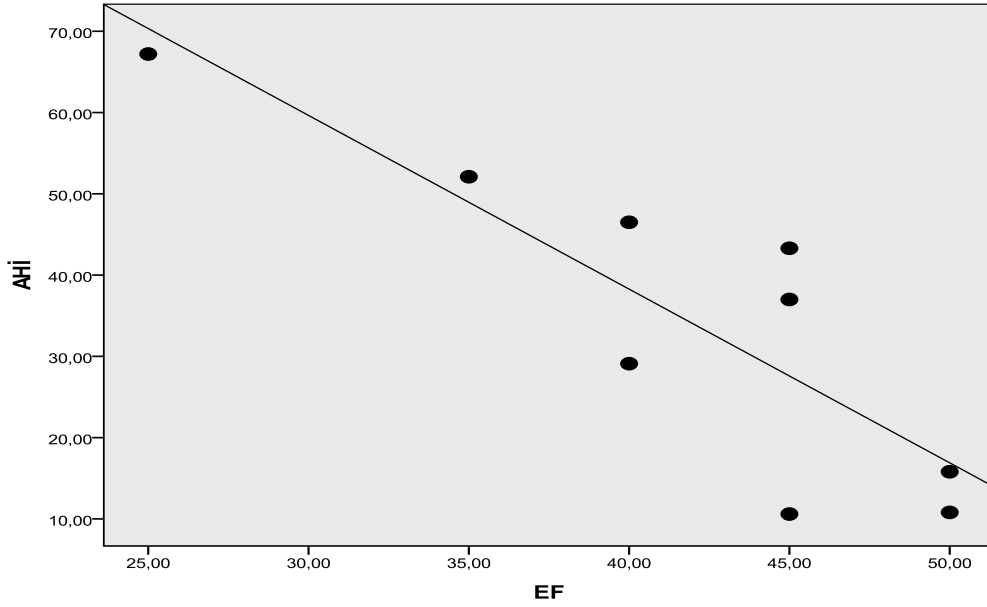
KY+UAS grubundaki hastalar OUAS ve SUAS oluşuna göre iki gruba ayrıldığında OUAS ve SUAS olan hastalar arasında EF, EUS, herhangi bir PSG parametresi ve biyobelirteçler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Yaptığımız analizlerde OUAS ve SUAS olan hastaların EF'ları arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen ($p>0.05$) hastaları EF değerlerine göre iki gruba ($EF\leq\%40$ ve $EF\%41-50$) ayırdığımızda $EF\leq\%40$ olan ağır kalp yetmezlikli hastaların CRP ve AHI değerleri $EF\%41-50$ arasında olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p:0.01$, $p:0.02$ sırasıyla). Bu iki hasta grubu arasında EUS, diğer PSG parametreleri ve diğer biyobelirteçler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo-18 OUAS ve SUAS olan hastalarda parametrelerin değerlendirilmesi

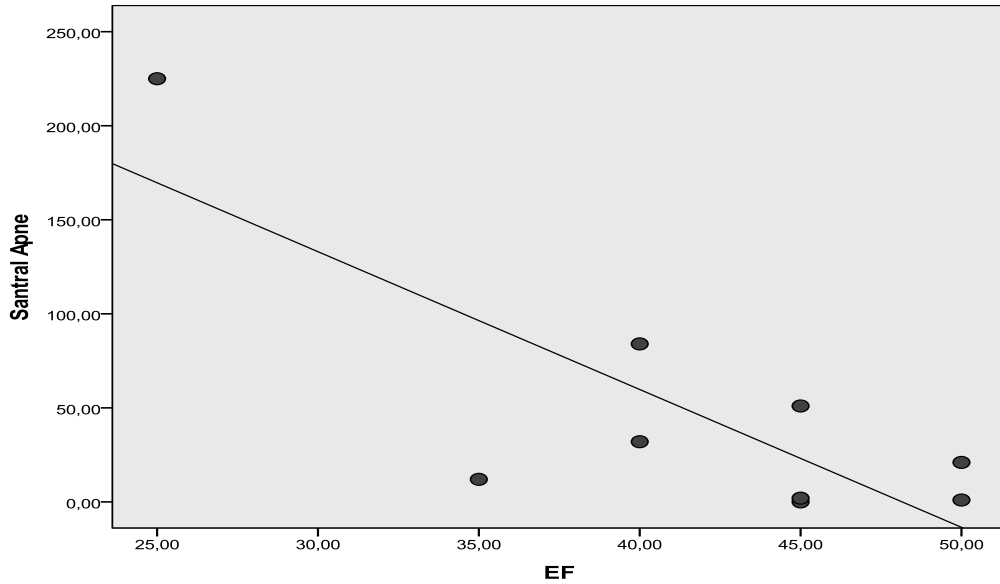
Parametreler		Ort. \pm SD	Min.	Max.	Median	p
EF (%)	OUAS	43.7 \pm 6.2	35	50	45	>0.05
	SUAS	40 \pm 9.3	25	50	40	
EUS (puan)	OUAS	18 \pm 2.1	16	21	17.5	>0.05
	SUAS	18.4 \pm 2.8	15	22	19	
CRP (mg/L)	OUAS	2.22 \pm 0.8	1.1	3	2.4	>0.05
	SUAS	1.4 \pm 0.5	1	2.3	1.2	
Adiponektin (ng/dl)	OUAS	0.7 \pm 0.18	0.48	0.87	0.73	>0.05
	SUAS	0.62 \pm 0.29	0.32	1.08	0.62	
Nt-proBNP (ng/dl)	OUAS	0.17 \pm 0.02	0.15	0.21	0.17	>0.05
	SUAS	0.22 \pm 0.05	0.12	0.26	0.25	
HFABP (ng/dl)	OUAS	0.11 \pm 0.04	0.07	0.16	0.11	>0.05
	SUAS	0.11 \pm 0.008	0.11	0.13	0.11	
HMGB1 (ng/dl)	OUAS	0.13 \pm 0.04	0.1	0.19	0.13	>0.05
	SUAS	0.13 \pm 0.02	0.11	0.16	0.11	

Çalışmamızda KY+UAS hasta grubunda, değerlendirdiğimiz parametrelerin korelasyon analizinde; hastaların EF değerleri ile AHI değerleri ve santral apne

sayıları arasında kuvvetli negatif korelasyon olduğu dikkati çekti (p:0.03, r:-0.856 ve p:0.009, r:-0.804 sırasıyla) (Şekil 7 ve 8).



Şekil-8 KY+UAS grubunda EF ve AHI değerleri arasındaki korelasyon grafiği



Şekil-9 KY+UAS grubunda EF ve santral apne sayıları arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile KY'ne UAS'nun eşlik etmesi durumunda kardiyovaskuler hasarı yansıtan biyobelirteçlerdeki etkilenme ve bu hastalarda düzenli NIMV tedavisinin söz konusu biyobelirteçlere etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda KY+UAS grubundaki hasta sayımızın az olması nedeniyle KY hasta grubu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubumuza da dahil edilen kişilerin cinsiyet ve yaşları açısından benzer özellikte ve her üç grubun da sayıca eşit olmasına dikkat edildi. Her üç grupta yer alan kişilerin yaş ortalamaları ve cinsiyet özellikleri incelendiğinde diğer çalışmalarda olduğu gibi gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (14, 16). Bu durumun, hasta sayımızın az olmasına rağmen sonuçlarımızın güvenilir olmasını sağladığını düşünmekteyiz.

Kardiyovaskuler sistem üzerine olumsuz etkileri nedeniyle kalp yetmezliği ya da iskemik kalp hastalığında olduğu gibi uyku apne sendromunda da kardiyovaskuler hasarı gösteren biyobelirteçlerin serum değerlerinde artış olması beklenmektedir. Ayrıca kalp yetmezliği hastalarına UAS'nun da sıklıkla eşlik etmesi nedeniyle UAS'nun kardiyovaskuler sistem üzerindeki olumsuz etkileri kalp yetmezliği hastalarında daha da önemli hale gelmektedir. Çalışma dizaynı KY+UAS ve KY olarak iki ayrı hasta grubunda biyobelirteçlerin değerlendirilmesi şeklinde yapılarak UAS'nun kalp yetmezliğine eşlik ettiği hastalarda UAS'nun kardiyovaskuler etkilerine dikkat çekilmek istenmiştir. Çalışmamızda sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun yer alması ile de KY+UAS hastalarına uyguladığımız NIMV tedavisinin bu hasta grubunda kardiyovaskuler sistem üzerine olumlu etkilerinin hasar göstergesi olan biyobelirteçleri normalize etmeleri aracılığıyla araştırılmış ve vurgulamak istenmiştir.

Kalp yetersizliğinin gelişimine ve/veya ilerleyişine katkıda bulunan önemli faktörlerden biri de bu hastalarda görülebilen uykuda solunum bozukluklarıdır (61). Kalp yetmezliği ile UAS birlikteliğinin sık görüldüğü bilinmektedir fakat yapılan çalışmalarda bildirilen sıklığın farklı olduğu dikkati çekmektedir. Brostrom ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada şiddetli KY olan hastalarda %41 oranında UAS'na

rastlanmıştır, bunların da %90'ı SUAS olarak tespit edilmiştir (62). Ryan ve ark.'nın KY'likli hastalarda yaptıkları çalışma sonucunda ise uykuda solunum bozuklukları prevalansı %45-72, santral uyku apne %15-42, obstruktif uyku apne %12-53 oranında bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda 42 KY hastasının 30'unda (%71) UAS tespit edilmiş, bunların %55.5'i SUAS, %44.5'i OUAS'dur. Dörtüzeve seksenbir olguluk iki seride ise KKY'de SUAS prevalansı sırasıyla %33 ve %40 olarak bulunmuştur (63). Sin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise sistolik kalp yetmezliği hastalarının %5-30'unda obstruktif apne ve %30-60'ında ise santral apne saptandığı belirtilmektedir (64).

Bilindiği gibi UAS erkeklerde daha sıklıkla görülmekte olup Young ve ark. tarafından yapılan çalışmada erkek/kadın oranı 2.5/1 olarak bildirilmiştir (1). Bizim çalışmamızda UAS olan 9 hastanın 7'si erkek olup bu oran literatürde bildirilen orana benzer şekilde 3.5/1 olarak tespit edilmiştir.

Yaşla birlikte UAS eğiliminin arttığını bilmekteyiz (24). Bizim çalışmamızda KY+UAS olan grubun yaş ortalaması 52.6 ± 8.52 yıldır. Hastaların üçü <50 yaş, dördü 50-60 yaş ve ikisi >60 yaş aralığındaydı. Mahboub ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada Dubai genel popülasyonunda OUAS her iki cinsiyette de en sık 51-60 yaşları arasında görülmüştür (65). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %66.7'si >50 yaş grubunda yer almaktaydı.

Johns, 1991'de tanımladığı EUS'nın normal kişiler ile uyku apne sendromu, narkolepsi ya da idiyopatik hipersomnisi olan hastaları ayırdığını belirtmiştir (42). Çalışmamızda uykuda solunum bozuklukları açısından sorgulanan ve semptomatik olan KY hastalarında yapılan PSG'de 42 hastanın 30'unda (%71) UAS olduğu görülmüştür. Çalışmamızda EUS'nın UAS'nu ayırt etmedeki sensitivitesinin düşük olmasının nedeni hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabilir.

Yine aynı çalışmada EUS puanları ile PSG'de tespit edilen uyku latansı, AHI ve min. oksijen saturasyonları arasında korelasyon olduğu, basit horlaması olanlarda EUS puanlarının kontrol grubundan farklı olmadığı belirtilmiştir (42). Bizim

çalışmamızda Johns'un sonuçlarından farklı olarak EUS puanları ile herhangi bir PSG parametresi arasında korelasyon tespit edilmediği gibi basit horlaması olan KY hastalarının (KY grubu) EUS puanları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu farkın KY grubunun, UAS semptomları tarifleyen, EUS puanları yüksek olan fakat PSG'de basit horlama tespit edilen hastalardan oluşması kontrol grubunun ise gündüz aşırı uykululuğu çok düşük olan hastalardan oluşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda üç aylık NIMV tedavisi sonrası KY+UAS grubunun EUS puanlarının normal uykululuk (<10 puan) seviyesine gerilemiş olması tedavinin GUAH üzerine etkinliğini göstermektedir. Tsolaki ve ark.'nın KOAH'lı hastalarda bir yıllık NIMV tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, NIMV tedavisinin KOAH'lı hastalarda çalışmamızdakine benzer şekilde GAUH'ni iyileştirdiği gösterilmiştir (66).

KY+UAS olan hastalarda NIMV tedavisinin PSG parametreleri, kardiyak hasar belirteçleri, GAUH ve kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (67-70). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde NIMV tedavisi ile KY+UAS grubunda PSG parametreleri, GAUH ve kardiyovasküler hasar belirteçlerinde iyileşme olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda KY+UAS grubunda ortalama CRP değeri 1.77 ± 0.75 iken üç aylık düzenli NIMV tedavisi sonrası 0.78 ± 0.23 değerine gerilemişti. Yeni yayımlanan bir metaanalizde CPAP tedavisinin serum CRP düzeylerini iyileştirdiği belirtilmiştir (71). Yine Shamsuzzaman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada OUAS hastalarında serum CRP düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiş ve OUAS ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (11). Hasta sayımızın çok az olması nedeniyle çalışmamızda CRP düzeyleri ile UAS şiddeti arasındaki ilişki analiz edilememiştir.

Ayrıca KY+UAS olan hastalarda CRP düzeylerinde KY hastaları ve kontrol grubu CRP düzeylerine göre anlamlı bir yükseklik olduğu görülmekte iken KY hastalarının CRP düzeyleri ile kontrol grubu CRP düzeyleri arasında anlamlı farkın

olmaması UAS'nun, inflamatuvar belirteçlerden birisi olan CRP değerleri üzerine kalp yetmezliğinden bağımsız bir şekilde olumsuz etki ettiğini göstermektedir.

OUAS'lu hastalarda serum adiponektin düzeylerinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda OUAS olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (12,72). Çalışmamızda benzer şekilde KY+UAS grubu adiponektin düzeyleri kontrol grubu adiponektin düzeylerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı şekilde KY grubu adiponektin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Fakat beklenenin aksine KY+UAS olan hastalar ile sadece KY olan hastaların serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Oysa ki KY'ne UAS'nun eşlik ediyor olması nedeniyle KY+UAS grubunda KY grubuna göre serum adiponektin düzeylerinin daha düşük olması beklenmekteydi.

Ursavaş ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada ise serum adiponektin düzeyleri açısından OUAS olan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (73). Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda serum adiponektin düzeyleri açısından KY+UAS ve kontrol grubu arasında fark vardı. Bunun nedeni çalışmamızda SUAS olan hastalara da yer verilmiş olması ya da UAS'na KY'nin eşlik ediyor olması olabilir. KY+UAS olan grupta OUAS olan (n=4) ve SUAS olan (n=5) hastalar arasında serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark olmaması nedeniyle çalışmamızdaki farklı sonucun, hastalarımızda UAS yanında KY'nin de eşlik etmesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Öztürk ve Zhang'ın çalışmalarında serum adiponektin düzeylerinin AHI ile negatif korele, min. ve ort. oksijen saturasyonu ile pozitif korele olduğu gösterilmişken bizim çalışmamızda olduğu gibi Ursavaş'ın çalışmasında da serum adiponektin düzeyleri ile herhangi bir PSG parametresi arasında korelasyon bulunmamaktadır (12,72,73).

Sonuçlarımıza göre KY grubu NT-proBNP düzeyleri ile kontrol grubu NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı bir fark yok iken KY+UAS grubu NT-proBNP

düzeylerinin KY grubu NT-proBNP düzeylerinden anlamlı derecede yüksek bulunması UAS'nun KY'den bağımsız olarak kardiyovasküler hasarda etkili olduğunu göstermektedir. Nitekim Zhang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma düşüncemizi doğrular nitelikte olup OUAS olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin olmayanlara göre daha yüksek olduğunu belirtmektedir (59).

Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında KY hastalarında NIMV tedavisi NT-proBNP düzeylerinde anlamlı derecede azalmaya sebep olmuştur (15). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NIMV tedavisi sonrasında KY+UAS grubu serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür. Sonuçlarımızın aksine Almanya'da Hübner ve ark. tarafından yapılan çalışmada NT-proBNP düzeylerinin OUAS ile ilişkili olmadığı ve OUAS olan hastalarda kardiyovasküler hasar için duyarlı bir belirteç olarak kullanılamayacağı bildirilmektedir (74). Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi NT-proBNP düzeyleri ile herhangi bir PSG parametresi arasında korelasyon bulunamamıştır.

Gür ve ark.'nın KY olan hastalarda ASV tedavisinin nörohormonlar ve CSS üzerine etkilerinin araştırdıkları bir çalışmada, bir gecelik ASV tedavisinin hipoksemiye düzelttiği, nörohormonlar ve NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düşme yaptığı belirtilmektedir (67). Benzer şekilde çalışmamızda ASV kullanan hastamızın 3 aylık tedavi sonrasında NT-proBNP düzeyinde anlamlı düşüş olmuş, hipoksemisi düzelmiştir.

Literatür tarandığında serum HFABP düzeylerinin çocuklarda ve erişkinlerde KY ile ilişkili olarak arttığı (75,76) fakat UAS ile HFABP arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma olduğu görülmekte. Oktay ve ark.'nın kardiyovasküler bir hastalık saptanmamış olan OUAS'lu hastalarda, nokturnal hipoksemisinin miyokard hasarlanmasına neden olup olmayacağını araştırdığı bir çalışmada ortalama HFABP düzeyleri sadece uykuda desatürasyon periyodu (<%80) ile ilişkili bulunmuş ve OUAS'lu hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi öngördürebilecek bir belirteç olmadığı belirtilmiştir (13). Çalışmamızda ise herhangi bir parametre ile serum HFABP düzeyleri arasında ilişki tespit edilememiştir.

Çalışmamızda KY+UAS ve KY grupları serum HFABP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış olmasına rağmen KY+UAS ve KY grupları arasında anlamlı farkın olmaması nedeniyle sonuçlarımız diğer çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

HMGB1 ve UAS ilişkisi ile ilgili literatürler tarandığında 2010'da Kun-Ming Wu ve ark tarafından yapılan, OUAS'da nazal CPAP tedavisinin serum HMGB1 değerleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma dışında yayına ulaşılammıştır (14). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde KY+UAS grubunda yüksek olan serum HMGB1 düzeyleri NIMV tedavisi ile anlamlı şekilde gerilemiştir. Bu nedenle çalışmamız, OUAS olan hastalarda NIMV tedavisinin serum HMGB1 düzeyleri üzerine etkisinin gösterildiği ikinci çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda KY+UAS grubunda NIMV tedavisi sonrası bakılan CRP, NT-proBNP ve HFABP düzeyleri ile kontrol grubu düzeyleri arasında anlamlı fark olmaması NIMV tedavisinin bu kardiyovaskuler hasar belirteçlerini normalize etmedeki etkinliğini göstermektedir.

ASV tedavisinin kronik KY olan hastalarda kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu, kardiyovaskuler hasar belirteçlerinde iyileşme sağladığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur (67-69). ASV'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ASV ile altı aylık tedavi sonrası yapılan değerlendirmede; AHI, SUA sayısı, gece oksijen desaturasyonu, BNP düzeyleri ile sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonlarının iyileştiği gösterilmiştir (68). Bizim çalışmamızda da ASV kullanan SUAS olan bir hasta mevcuttu ve bu hastanın da sözü geçen çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde tüm kardiyovaskuler hasar biyobelirteçlerinde iyileşme olduğu görüldü.

Mayo Clinic'te Allam ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CPAP ve BPAP'a dirençli SUA'lerin ASV ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği gösterilmiştir (70). Benzer şekilde bizim çalışmamızda yer alan ASV kullanan hastamız da santral

uyku apne sendromuna sahipti ve AHI değerlerinde CPAP ya da BPAP ile yeterli gerileme sağlanamamış olması, ayrıca $EF < \%40$ olması nedeniyle ASV titrasyonu yapıldı ve bizim çalışmamızda da bahsi geçen çalışmadaki gibi CPAP ve BPAP'a dirençli SUA'lerinin ASV'ye yanıt verdiği görüldü.

Cheyne-Stokes solunumu prevalansının ejeksiyon fraksiyonu $\leq \%40$ olan ve optimal medikal tedavi alan hastalarda $\%45-50$ olduğu bildirilmektedir (18,77,78). Çalışmamızdaki dokuz KY hastasının dördünün ($\%44.4$) $EF \leq \%40$ olmasına rağmen hiç birisinde CSS görülmemiştir, bu sonucun hasta sayımızın az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Fakat çalışmamızda KY+UAS grubunda EF değeri ile santral apne sayıları arasında kuvvetli negatif korelasyon olması CSS tipinde olmasa da EF düşük hastalarda santral apne sıklığının arttığını göstermekte.

Çalışma gruplarımızda diğer bir çok çalışmada değerlendirilen VKİ, sigara kullanımı ve ek hastalıklar gibi bilgilerin sorgulanmamış olmasını çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirmekteyiz.

6. SONUÇ

Kalp yetmezliği ve uyku apne sendromu birlikteliği sık görülmektedir ve UAS'nun kardiyovaskuler hasar üzerindeki olumsuz etkileri kalp yetmezliği hastalarına UAS'nun eşlik ediyor olmasını daha da önemli hale getirmektedir. UAS da olan KY hastalarının yaşam kaliteleri daha kötü, morbidite ve mortaliteleri daha yüksek olmaktadır. Fakat çalışmamızın ve diğer çalışmaların da işaret ettiği gibi UAS olan kalp yetmezliği hastalarının medikal tedavilerine uygun NIMV tedavisinin de eklenmesi kardiyovaskuler hasarın azaltılması konusunda oldukça ciddi olumlu etkiler yapmaktadır. Bu nedenle KY hastaları UAS açısından dikkatli bir şekilde sorgulanmalı, riskli hastalara PSG yaptırılmalı ve UAS tespit edilen hastalarda uygun NIMV tedavisine başlanmalıdır.

KY+UAS olan hastalarda NIMV tedavisinin kardiyovaskuler hasar biyobelirteçleri üzerine etkisinin araştırıldığı alışmamızda UAS ile ilişkileri yeni keşfedilen biyobelirteçler de olmak üzere bir çok biyobelirteç çalışılmıştır. Fakat çalışmamızın bazı kısıtlılıkları olması, hasta sayımızın az olması ve tedavi sonrası fonksiyonel değerlendirme yapılmamış olması nedeniyle daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Young T, Patla 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.
2. 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;103:1147-1151.
3. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46:187-192.
4. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47(3):372-380.
5. Calverley PMA. Sleep-related breathing disorders. *Thorax* 1995 ; 50: 682
6. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemalioğlu Y, Fırat H, Cetin n. Habituel horlaması olan olgularda obstruktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997 ; 45: 1: 7-11
7. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1985 ; 6(4): 555-562
8. Lenfant C. Sleep and breathing (Introduction). *Lung Biology in Health and Diseases* 1994 ; 71: III-IV
9. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease : from snoring to the sleep apnea syndrome-An overview. *Respiration* 1997; 64 (suppl 1): 11-14
10. Selim B., Won C, Yaggi H. K. Cardiovascular Consequences of Sleep Apnea. *Clinics in Chest Medicine*, Volume 31, Issue 2, 203-220, 2010
11. 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.* 105: 2462-2464, 2002
12. Zhang XL, Yin KS, Wang H, Su S. Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration.* 73:73-77, 2006

13. Oktay B., Akbal E., Firat H., Ardic S., Akdemir R., Kizilgun M. Evaluation of the relationship between heart type fatty acid binding protein levels and the risk of cardiac damage in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Sleep and Breathing* 12 (3): 223-228, 2008
14. Wu KM, Lin CC, Chiu CH, Liaw SF. Effect of Treatment by Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Serum High Mobility Group Box-1 Protein in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 137 (2): 303-309, 2009
15. Zhao ZH, Liu ZH, Luo Q, Xiong CM, Ni XH, Zhang J., et al. Positive Pressure Ventilation Treatment Reduces Plasma Levels of Amino Terminal-Pro Brain Natriuretic peptide in congestive heart failure patients with sleep apnea *Circulation Journal*. 70(5): 572-574, 2006
16. Özlü T, Metintaş M., Karadağ M., Kaya A. Solunum Sistemi Ve Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010: 2097-2246
- 17.R. Nisha Aurora, Susmita Chowdhuri, Kannan Ramar, Sabin R. Bista, Kenneth R. Casey, MD, MPH; Carin I. Lamm, MD, et al. The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses. *Sleep* 2012;35(1):17-40.
18. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Santral Uyku Apne Sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003 51(3): 349-360.
19. Eriş G. Santral Uyku Apne Sendromu, Türk Toraks Derneği Merkezi Kursları, 2009, Ankara
20. C.M. Ryan, J.S. Floras, A.G. Logan, R.J. Kimoff, F. Series, D. Morrison, et al. Shift in sleep apnoea type in heart failure patients in the CANPAP trial. *Eur Respir J* 2010; 35: 592–597
21. Oldenburg O, Bitter T, Lehmann R, Korte S, Dimitriadis Z, Faber L, et al. Adaptive servoventilation improves cardiac function and respiratory stability. *Clin Res Cardiol*. 2011 Feb;100(2):107-15.
22. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long- term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988; 94(12): 1200-4.
23. Stradling JR. Obstructive sleep apnea: Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-9.

24. Kılınç O., Bayram H. Türk Toraks Derneği Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Ankara, 2012
25. Kokturk O, Kokturk N. Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tuberkuloz ve Toraks 1998; 46(3):288-300.
26. Guilleminault C, Quera-Selva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1988; 93:104.109.
27. 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.
28. WHO, prevention and management of global epidemic obesity. Report of WHO consultation on obesity. 1997: Genova
29. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992; 13:399.416.
30. Lopat M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesityhypoventilation. Am Rev Respir Dis 1982;126:640.645.
31. Kırbaş G. Obezite-Hipoventilasyon Sendromu. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2007, Ankara
32. Rubinstein I, Colapino 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
33. H Bearpark, L Elliott, R Grunstein, S Cullen, H Schneider, W Althaus, C Sullivan, Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1459-65.
34. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; 45:353.359
35. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. N Engl J med 1978; 229:969-973.
36. Alfazer S, Cuhadaroğlu C, Tulek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. Solunum 2003; 5(2):54-58.
37. Başoğlu Ö. Uyku Apne Sendromunun Kınığı-Olgunun Değerlendirilmesi. Türk Toraks Derneği Uyku Bozuklukları Merkezi Kursu, 2010, Ankara

38. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği 3. Kış Okulu, 2004, Ankara
39. Jniene A, El Ftouh M, El Fassy Fihry MT. Study of the prevalence of sleep apnea syndrome's symptoms in a Moroccan population. Tuberk Toraks. 2012 Jun;60(2):108-13.
40. Köktürk O, Çiftçi T.U. Obstrüktif uyku apne sendromu ilişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. Tüberküloz ve Toraks dergisi 2002; 50(1): 104-18.
41. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu üst solunum yolunun görüntülenmesi. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1999; 47(2) : 240-54
42. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991 Dec;14(6):540-5.
43. Institute for Clinical Systems Improvement Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea , www.icsi.org Erişim tarihi: 21 Ekim 2012
44. Victor LD. Obstructive sleep apnea. Am Fam Physician. 1999 Nov 15;60(8):2279-86.
45. Ardiç S. Uyku Laboratuvarının Örgütlenmesi ve Yönetimi, Türk Toraks Derneği 11. Yıllık Kongresi, Antalya
46. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Genel Önlemler Ve Medikal Tedavi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002, 50 (1):119-124
47. Dursunoğlu N, Dursunoğlu N., Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 41-5
48. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly. Role of Long-Term CPAP Treatment: A Prospective Observational Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 13.
49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, 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.

50. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, von Wichert P. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79:84-92
51. Hedner J, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1240-5
52. Guven SF. Obstruktif uyku apne sendromunun sonucları. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002, Ankara
53. Guilleminault C, Connolly S, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4
54. Simantrakis EN, Schiza IS, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: A longterm evaluation using an insertable loop recorder *Eur Heart J* 2004; 25:1070-1076.
55. Dursunoğlu D., Dursunoğlu N. Uyku apnesinin klinik uygulamasında kardiyovasküler biyobelirteçler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2011; 59(4): 402-408
56. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56: 459-67
57. Öztürk M, Dursunoğlu D, Göksoy H, Rota S, Gür S. Evaluation of serum adiponectin levels in patients with heart failure and relationship with functional capacity. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37: 384-90.
58. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-74
59. Zhang W, Sun Y, Li T, Zhang G, Wang Y, Sun H. The effect of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on acute myocardial infarction. *Bratisl Lek Listy*. 2012;113(9):565-569
60. Messmer D., Yang H., Telusma G., Knoll F., Li J., Messmer B. et al. High Mobility Group Box Protein 1: An Endogenous Signal for Dendritic Cell Maturation and Th1 Polarization. *The Journal of Immunology*, 173:307-313, 2004

61. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Kalp yetersizliği ve uyku apnesi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2010;38(2):135-143
62. Broström A, Hubbert L, Jakobsson P, Johansson P, Fridlund B, Dahlström U. Effects of long-term nocturnal oxygen treatment in patients with severe heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2005 Nov-Dec;20(6):385-96.
63. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1822-6.
64. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
65. Mahboub B, Afzal S, Alhariri H, Alzaabi A, Vats M, Soans A. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in Dubai, UAE. *Int J Gen Med.* 2013;6:109-14.
66. Tsolaki V, Pastaka C, Karetsi E, Zygoulis P, Koutsokera A, Gourgoulisanis KI, Kostikas K. One-year non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD: effect on quality of life. *Respir Med.* 2008 Jun;102(6):904-11.
67. Gur Ş, Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Kılıc M, Kalp yetersizliği olan hastalarda adaptif servo-ventilasyon tedavisinin norohormonlar ve Cheyne-Stokes solunumu üzerine akut etkisinin değerlendirilmesi, *Ana do lu Kar di yol Derg* 2009; 9: 206-14
68. Miyata M, Yoshihisa A, Suzuki S, Yamada S, Kamioka M, Kamiyama Y, et al, Adaptive servo ventilation improves Cheyne-Stokes respiration, cardiac function, and prognosis in chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy., *J Cardiol.* 2012 Sep;60(3):222-7.
69. Joho S, Oda Y, Ushijima R, Hirai T, Inoue H. Effect of adaptive servoventilation on muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *J Card Fail.* 2012 Oct;18(10):769-75
70. Shirine Alam J, Olson E. J, Gay P, Morgenthaler T, Efficacy of Adaptive Servoventilation in Treatment of Complex and Central Sleep Apnea Syndromes. *CHEST* 2007; 132:1839–1846
71. Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A, Sajid H, Naseem J, Asif A, Bawaadam H. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway

- pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. *J Inflamm (Lond)*. 2013 Mar 22;10(1):13.
72. Öztürk E, Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Ozkurt S, Rota S. Evaluation of serum adiponectin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012 Oct;40(6):505-12
73. Ursavas A, Özarda Y, Nalci N, Karadag M, Ege E, Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity, *Ann Thorac Med*. 2010 Jul-Sep; 5(3): 161–165
74. Hübner RH, El Mokhtari NE, Freitag S, Rausche T, Göder R, Tiroke A, Lins M, Simon R, Bewig B. NT-proBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med*. 2008 Jan;102(1):134-42
75. Sun YP, Wang WD, Ma SC, Wang LY, Qiao LY, Zhang LP. Changes of heart-type fatty acid-binding protein in children with chronic heart failure and its significance]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013 Feb;15(2):99-101
76. Kutsuzawa D, Arimoto T, Watanabe T, Shishido T, Miyamoto T, Miyashita T, et al. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2012 Dec;60(6):454-61.
77. Kohnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnea syndrome in patients with current literature. *Thorax* 2002; 57: 547-54
78. Andreas S. Central sleep apnea and chronic heart failure. *Sleep* 2000; 23 (Suppl 4): 220-3