

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

The effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on cardiovascular system

Dr. Neşe Dursunoğlu, Dr. Dursun Dursunoğlu*

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji* Anabilim Dalları, Denizli.

ÖZET

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu (OUAS); uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden, erişkin popülasyonda; kadında %2 ve erkekte %4 oranlarında görülen bir tablodur. En sık rastlanan gece semptomu horlama, gündüz semptomu da gündüz aşırı uykululuk halidir. Tanıda altın standart polisomnografidir. Nazal maske ile uygulanan sürekli pozitif hava basıncı, hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlar arasında sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kalp yetersizliği, aritmi, inme ve miyokard infarktüsü sayılabilir. Tüm bu komplikasyonlar ise OUAS'ın morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 41-5*)

Anahtar kelimeler: Uyku apne sendromu, kardiyovasküler sistem

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is characterized by repetitive upper airway obstruction during sleep and it is commonly seen in the adult population, 4% in the men, 2% in the women. The most common nocturnal symptom is snoring while the most common daytime symptom is excessive daytime sleepiness. The gold standard in the diagnosis is polysomnography. Nasal continuous positive airway pressure is the most efficient therapy in the treatment and prevention of the disease. The OSAHS may cause cardiovascular complications in long-term, including systemic hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, arrhythmias, stroke and myocardial infarction. All these complications increase the morbidity and mortality of OSAHS.

In this paper, effects of OSAHS on cardiovascular system were reviewed. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 41-5*)

Key words: Sleep apnea syndrome, cardiovascular system

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden, erişkin popülasyonda; kadında %2 ve erkekte %4 oranlarında görülen bir tablodur. Türkiye'de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bulunmuştur (1). Uyku apnesinin batı literatüründe ilk yer alışı 1666'da Aelinaus yazıtlarındadır. Obezite ve hipersomnolans ilişkisi ise Charles Dickens'ın 1837'de yazdığı ünlü romanı, "Pickwick yazıları"ndaki şişman "Joe" tiplemesinde dikkat çekmektedir. "Pickwick sendromu" terimini ilk defa Osler, 1919'da kullanmaya başlamıştır. Obstrüktif uyku apne sendromu ise ilk kez Guilleminault ve ark. tarafından 1973 yılında tanımlanmıştır (2).

Uyku apnesinin en önemli özelliği, uyku sırasında, üst hava yolunun kollapsı ile solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir. Solunum, total (apne) veya parsiyel (hipopne) olarak engellenebilir. Erişkinlerde apne; solunumun en az 10 saniye süre ile tamamen kesilmesi ve hipopne; solunumun en az 10 saniye süre

ile %50 azalması olarak tanımlanmıştır. Birçok klinisyen, hipopne tanımına, en az %3'lük bir oksijen desatürasyonu ve/veya "arousalları" (daha hafif bir uyku evresine geçme) ek olarak gerekli görmektedir. Uykunun her saati başına düşen apne ve hipopnelerin ortalama toplamı, apne-hipopne indeksi (AHI) veya solunum sıkıntısı indeksi (SSİ) olarak tanımlanır. Apne-hipopne indeksi, uyku apnesinin derecesini belirlemede genel bir kabul kazanmışsa da oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) ve "arousal"ların sayısı gibi değişkenler de sıklıkla kullanılmaktadır.

Yaş, cinsiyet, genetik özellikler, obezite (boyun çevresinin genişliği ve kısa kalın boyun), kraniofasial anomaliler (retrognati, mikrognati), sigara, alkol ve hipnotik ilaç kullanımı OUAS'na eğilimi artıran başlıca faktörlerdir. Genel popülasyonda OUAS'lu erkek/kadın oranı 2.5/1 olarak saptanmıştır. Obezitenin üst hava yolunu daraltarak, kollapsa neden olması konusunda, çeşitli potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak obez OUAS'lu hastalar, daha büyük bir dil ve daha dar bir üst hava yolu geçişine sahiptir. Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bu-

lunur. Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dilin arkaya kaçması- na ve üst solunum yolunun tıkanmasına yol açarak uyku apnesi- nin şiddetini artırabilir. Sigara, hem kadın hem de erkekte doza bağımlı olarak horlama prevalansını artırmaktadır (3). Alkolün ise farenksin kas aktivitesini bozduğu ve apnelere "arousal" cevabını azalttığı için, OUAS'nun şiddetini artırdığı gösterilmiştir (3).

Obstrüktif apne; total veya parsiyel olarak tıkanmış bir hava yoluna karşı gösterilen solunum eforudur ve apne, hava yolu geçişi tekrar sağlanınca gürültülü bir horlama veya "arousal" ile sonlandırılır. En sık rastlanan gece semptomu horlama, gündüz semptomu da gündüz aşırı uyukuluk halidir. Bu durum, iş performansı, trafikte taşıt kullanma gibi günlük fonksiyonları etkileyerek önemli sosyal ve toplumsal sorunlara ve başta depresyon (%20-56) olmak üzere birçok nöropsikiyatrik tabloya yol açabilmektedir.

Horlama, OUAS'nun en sık rastlanan gece semptomudur ve horlama olmaksızın apne görülmesi nadirdir (4). Epidemiyolojik çalışmalar, tek başına, horlamanın, vasküler hastalıklar için bir risk olduğunu göstermektedir (5). Horlama, 30-40 yaşları arasında, kadınlarda %5, erkeklerde %10 oranlarında görülürken, 50-60 yaşları arasında rakamlar, %15 ve %20'ye yükselmekte, 60 yaş üzerinde ise, prevalans eşitlenmektedir. Horlama, OUAS'da hastayı hekime yönlendiren anahtar semptomdur. Horlaması olan erkek olgularda, 10 yıl içinde OUAS gelişme riski yüksektir (5).

Klinik tabloyu OUAS olarak isimlendirebilmek için, semptomların yanı sıra laboratuvar bulguları da gerekmektedir. Tanıda altın standart polisomnografi (PSG)'dir. Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti AHİ değeri ile ifade edilir: AHİ<5 normal, AHİ =5-15 hafif, AHİ=15-30 orta ve AHİ >30 ağır tablo.

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlar arasında sistemik hipertansiyon (6-9), pulmoner hipertansiyon (10), kalp yetersizliği (11), aritmi (12), inme (13) ve miyokard infarktüsü (14) sayılabilir. Tüm bu komplikasyonlar ise OUAS'nun morbidite ve mortalitesini artırmaktadır (15). Günümüzde ilk kez OUAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında kabul edilmektedir (16).

OUAS 'nun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Apnelerin hem solunum sisteminde (hipoksemi, hiperkapni) hem de kardiyovasküler sistemde (aritmiler, pulmoner ve sistemik hipertansiyon) akut fizyolojik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda kardiyovasküler sistemdeki bazı değişiklikler, gündüz de devam eder ve kardiyak morbiditeyi artırır.

Normal uykuda hemodinamik değişiklikler şu şekilde özetlenebilir: Uyku sırasında kan basıncı ve kalp hızı azalır, kardiyak debi değişmez veya azalır. Uykunun REM periyodu sırasında kan basıncı yükselir, düzensizleşir, fakat yine de uyanıklılık seviyelerinin altındaki düzeylerini korur. Uykudaki bu hemodinamik değişiklikler, en azından parsiyel olarak da olsa otonom sinir sistemindeki dalgalanmalar ile gerçekleşmektedir (17).

Obstrüktif apneler sırasında sistemik ve pulmoner arteriyel kan basınçlarında geniş dalgalanmalar olduğu ilk kez 1972 'de Coccogna ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (18). Apnenin erken dönemlerinde kan basıncı ve kalp hızı düşer (19). Apnenin ikinci yarısında oksijen satürasyonu azalır, plevral basınç dalgalanmaları artar, kalp hızı ve kan basıncı yükselir. Apnenin 3. döneminde ise, apne sonlanıp "arousal" gerçekleştiğinde, kalp hızı

daha da fazla artar ve kan basıncı zirveye yükselir (20) (Tablo 1).

İlk başlangıçtaki kalp hızını azaltan depresör etki, artmış parasempatik aktivitenin bir sonucudur (19). Sol ventrikül atım hacmi negatif intratorasik basınçtan dolayı azalır; sol ventrikül ard-yükü artar, pulmoner venöz dönüş azalır, sol ventrikül ön-yükü azalır ve tüm bunlar kardiyak debide düşmeye yol açar (20). Spontan solunumdaki deney hayvanlarında yaratılan dönemsel uyku apnesinde, ortalama pulmoner ve sistemik arter basınçlarında, apne dönemlerinde, diğer dönemlere kıyasla artış görülmüştür. Ayrıca, kardiyak debi, apne sırasında, kalp hızındaki düşmenin bir sonucu olarak azalmış, atım hacmi korunmuştur. "Arousal" ve solunumun tekrar sağlanması ile kalp hızı ve kardiyak debide ani bir artış saptanmıştır (21).

Hipoksi, kan basıncını birçok mekanizma nedeniyle etkilemektedir (22). Daha ciddi hipoksinin lokal vasküler etkisi, arteriyel kan basıncını vazodilatasyon ile azaltma eğilimindedir. Bu cevaptaki erken mekanizmaların, endotelden salınan nitrik oksit (NO), adenozin ve eikosanoidler gibi vazoaaktif maddeler olduğu düşünülmektedir (22). Öte yandan akut hipoksemi refleks vazokonstriksiyona yol açar, kalp atım hızı artar ve otonom sinir sistemi aktivitesi artar (23). Apnenin sonlanmasındaki kan basıncı yükselmesi, apne sırasında yaşanan hipoksinin derinliği ile ilişkilidir. Sağlıklı gönüllüler, akut hipoksi ile karşılaştıklarında, noradrenalinin hem salınımı, hem de yıkılması hızlanmaktadır. Periferik sempatik aktiviteyi yansıtan kas sempatik sinir sistemi trafiği, obstrüktif apnenin erken evrelerinde inhibe edilmekte, ikinci dönemde progresif olarak artmakta ve son dönemde güçlü bir şekilde durmaktadır (24). Sempatik sinir trafiğindeki bu değişim; direkt olarak vasküler direnç ile ilişkilidir ve bu nedenle, obstrüktif apnelerin ikinci dönemindeki kan basıncı yükselme-leri üzerine etkili olabilir (22). Sağlıklı kişilerde akut hipoksiye yanıt olarak; apne ve hipoksiye karşı sempatik sistem trafiğinde 12 kat artmış bir cevap vardır (25). Ek olarak hiperkapni de sempatik sistem stimülasyonuna katkıda bulunur. Obstrüktif apnenin son döneminde yaşanan "arousal", sempatik sistem aktivitesini artırarak total periferik direnci daha da artırır (24). Normal uykudan uyanmada da apne ile indüklenmiş "arousal"da olduğu gibi kan basıncı yükselir. Solunumsal olmayan uyku bozuklukları da periyodik barsak hareketleri gibi, kan basıncında artışa neden olur. Non-REM ve REM uyku fazları da kan basıncı değişikliklerini ve obstrüktif apnelere hemodinamik yanıtı etkilemektedir (26). REM uykusunda non-REM uykusuyla kıyaslandığında daha yüksek bir bazal kan basıncı değeri ve obstrüktif apnelere yanıt olarak oluşan daha ciddi bir hemodinamik cevap görülür. Bu da REM uykusu sırasındaki daha yüksek sempatik sinir sistemi aktivitesiyle açıklanır (22).

Tablo 1. Apnenin periyodlarına göre kardiyovasküler sistemin akut değişiklikleri

	Periyod 1	Periyod 2	Periyod 3
Kan basıncı	→	→	→
Nabız	→	→	→
Kardiyak debi	→	→	→
Periferik vasküler direnç	→	→	→
Kas sempatik sinir aktivitesi	→	↑	↓
Oronazal hava akımı	yok	yok	↑
Göğüs hareketi	→	→	→
Oksijen satürasyonu	→	→	→

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine kısa ve uzun dönem etkilerini açıklamak üzere bir dizi nörohumoral değişiklik tarif edilmiştir. Apne ilişkili kan basıncı yükselmelerinin ana nedeni olan sempatik sistem aktivitesi, bu olgularda sadece uyku sırasında değil, uyanıklık sırasında da artar. Sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisi ile bu belirgin sempatik sistem aktivitesi geri dönmektedir (27).

Apneler sırasında atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar (28). Bu artışın; venöz dönüşü artıran toraks içi basınç dalgalanmaları (geçici merkezi hipervolemi), apnelerin oluşturduğu hipoksi ve buna bağlı pulmoner vazokonstriksiyon, sağ ventrikül içi basınç artışı ve sağ atriyum gerilmesi ile ANP salınımının uyarılması gibi birçok açıklaması olabilir (29). Apneler sırasındaki diüzezi bu ANP yükselmeleri ile açıklayabiliriz. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu patofizyolojisini ilgilendiren diğer kardiyovasküler modülatörler de eikosanoidler ve endotelindir (30). Bir çalışmada, güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1)'in OUAS vakalarında, normal kişilere göre 2-3 kat daha yüksek olduğu, fakat; CPAP tedavisi ile normal sınırlara indirilemediği (30), bir başka çalışmada da 5 saatlik CPAP tedavisi ile ET-1 in normal sınırlara geldiği görülmüştür (31).

Baroreseptörlerin, kronik hipertansiyonda potansiyel mekanizmalar olduğu sınırdaki hipertansiyonlu vakalar üzerinde yapılan çalışmalar ile ileri sürülmüştür (32). Bu nedenle baroreseptör fonksiyonu, apneler sırasında oluşan aralıklı kan basıncı yükselmelerinden etkilenebilir. Baroreseptörlerin sürekli uyarılması,

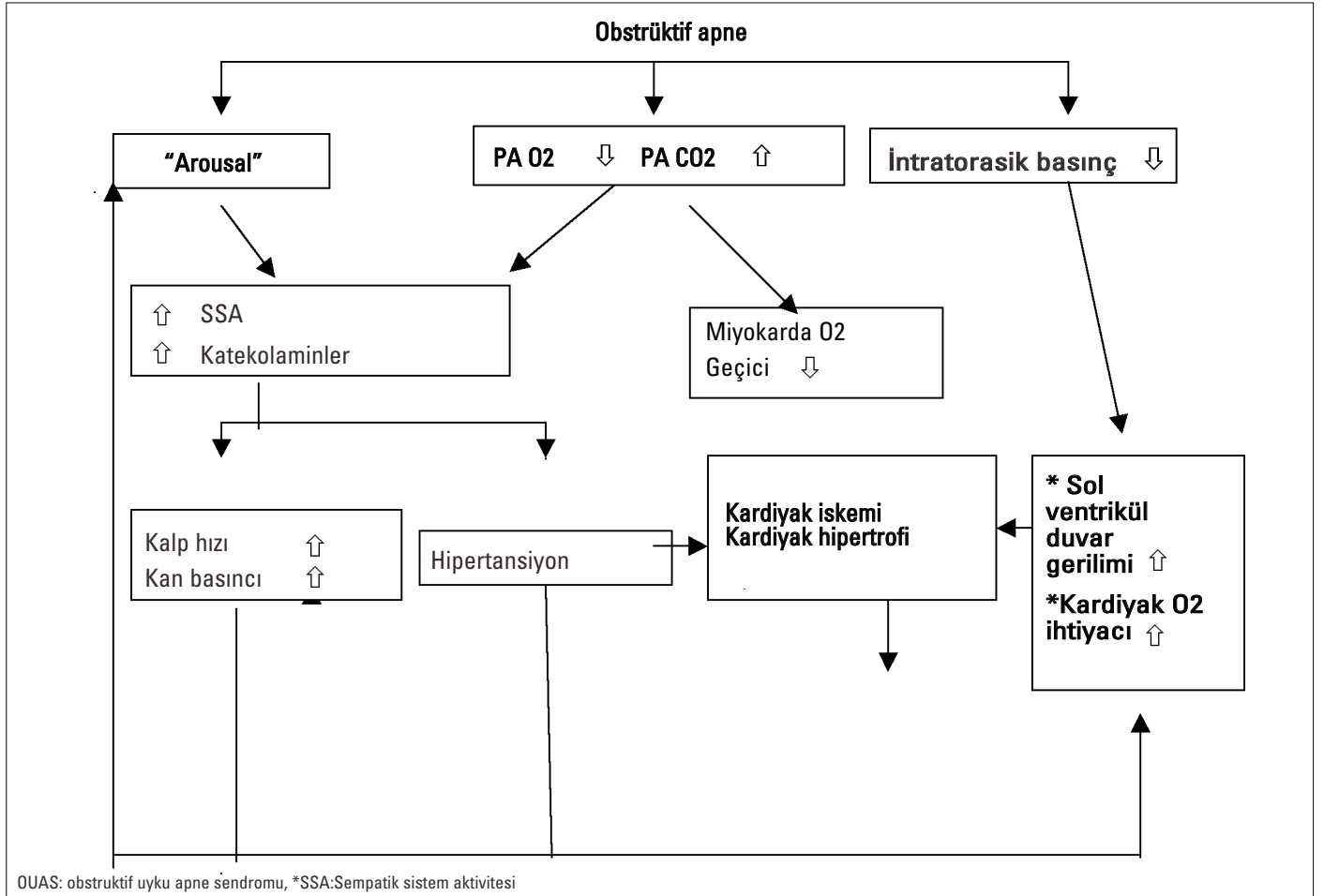
teorik olarak, sempatik akım ve noradrenalin salınımındaki artışı ve bu da arteryel basıncı yükselmeyi açıklayabilir.

Vasküler fonksiyon

Vasküler endotel disfonksiyonu ve yapısal damar değişiklikleri sistemik hipertansiyonu (SH) açıklayan ilk mekanizmalardır (33). Vasküler endotelden prostanooid, endotelin, nitrik oksit (NO) gibi birçok vazoaaktif madde salınmaktadır. Bu maddeler, endotel hücreleri, kan hücreleri ve damar kas yapısındaki reseptörler üzerinden etki ederler. Bunların akut salınımı ile vasküler permeabilitede, endotel hücre çoğalmasında, anjiyogenezde, vasküler tonda değişiklikler olur. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromlu hastalarda, hipertansif olsun veya olmasın, güçlü bir NO uyarıcısı olan asetilkolin infüzyonundan sonra, güçlü bir vazodilatör cevap görülür (33). Angiotensin-2'nin brakial arter infüzyonundan sonra, normotansif OUAS'lu hastalarda, kontrol grubuna kıyasla, artmış bir vazokonstriktör cevap görülür (34). Tüm bunlar, bu olgularda damar endotel hasarı olduğunu düşündürmektedir.

OUAS ve sistemik hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon ve sonuçları, OUAS hastalarındaki kardiyovasküler sistem mortalitesini artırmaktadır (35). Çeşitli çalışmalarda hipertansif popülasyonda OUAS prevalansının yüksek olduğu (%20-30) bulunmuştur (7-10). Gece tansiyonu düşmeyen (non-dipper) sistemik hipertansiyon (SHT) grubunda, gece tansiyonu düşen (dipper) SHT grubuna göre, OUAS prevalansı çok daha yüksektir (8). Öte yandan, OUAS'lu hastalarda, hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak SHT gelişme riski art-



Şekil 1. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

maktadır (36). Ayrıca, OUAS'lu hastalarda CPAP tedavisi ile gece ve gündüz kan basınçlarında gerileme saptanmaktadır (37). Günümüzde ilk kez OUAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında kabul edilmektedir (16).

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromlu hastalarda uyku sırasında apneler nedeniyle oluşan dönemsel kan basıncı artışları, sistemik kan basıncının normal günlük ritmini etkilemektedir. Bu ritme göre, OUAS'lu hastalarda 3 farklı patern izlenmektedir; geceleri fizyolojik kan basıncı azalmasını yaşayan normotansif olgular, noktürnal hipertansiyonlu olgular ve kan basınçları 24 saat yüksek seyreden hipertansif olgular (38). Tekrarlayan noktürnal kan basıncı artışlarını, sürekli gündüz hipertansiyonuna dönüştüren mekanizma henüz tam olarak anlaşılammıştır. Hedner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; kontrol vakaları ile karşılaştırıldığında, OUAS'lu olgularda, progresif hipoksemiye karşı abartılmış bir kan basıncı yanıtı olduğu ileri sürülmüştür ve tekrarlayan obstrüktif apnelerin sempatik tonusta kronik bir artışa neden olarak hipertansiyonu başlatabileceği söylenmiştir (23, 24).

OUAS ve pulmoner hipertansiyon (PHT)

Yapılan ilk çalışmalarda OUAS'lu hastalarda, PHT prevalansı %60 olarak bildirilmiştir, bu durum gece hipoksileriyle açıklanmıştır (11). Daha sonra yapılan çalışmalarda OUAS'lu hastalarda pulmoner arter basıncında ani artışların sık olduğu, ancak kanıtlanmış PHT'nin yaklaşık %20 oranında görüldüğü öne sürülmüştür (39). Pulmoner fonksiyonların da bozulduğu OUAS'lu hastalarda PHT prevalansının (%41) arttığı görülmüştür (40).

Aritmiler

Her apne siklusunda kalp hızında çeşitli değişimler olmaktadır. Non-REM uykusunda kalp hızı artarken, REM'de azalma eğilimindedir (41). Apnenin 3.dönemi "arousal" veya hiperventilasyon ile sonlanırken, ani bir taşikardi oluşmaktadır. Bu tipik patern, normal kişilerde görülen solunumsal sinüs aritmisinin abartılmış bir şekli olarak kabul edilmektedir (19). Bu konudaki en geniş çalışma Bonsignore ve ark. tarafından yapılmıştır (41). Özellikle genç erkek olgularda REM uykusunda bradikardi gelişmektedir. Bradikardi (kalp hızı<40/dk) 1. ve 2. derece atriyoventriküler ve sinoatriyal blok apneler sırasında rapor edilmiştir (42). Ağır OUAS (AHI>50), morbid obezite (vücut kitle indeksi>35kg/m²), REM uykusu ciddi hipoksi ile bradikardi oluşumu arasında ciddi bir korelasyon bulunmuştur (13,43). Bu aritmiler CPAP tedavisi ile çoğu hastada (%88) düzelmektedir (42). İnvazif elektrofizyolojik çalışmalar da OUAS'lu hastalarda, süresi 5-17 saniye arasında değişen ventriküler asistoli olabildiğini göstermiştir (44). Bu ritm bozuklukları, artmış vagal tonüse bağlanmıştır.

Ayrıca taşiaritmilere de OUAS olgularında oldukça sık rastlanmaktadır. Prematür ventriküler vuru prevalansı, AHI ve noktürnal desatürasyon derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (13,42-44). Uykuda solunumsal bozukluklarda, atriyal fibrilasyon riski 2.8 kat fazladır (45).

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromlu hastalarda Holter takibi uygulandığında, 2-3 günlük CPAP tedavisi ile önemli aritmilerin (ventriküler taşikardi ve fibrilasyon, kompleks ventriküler ektopi, 2 saniyeden uzun sinüs duraklaması, 2.-3. derece atriyoventriküler blok) gerilediği görülmüştür (46).

Konjestif kalp yetersizliğinde (KKY) uyku paterni

Cheyne-Stokes solunumu ve santral uyku apne sendromu, kalp yetersizliği olgularının çoğunda görülmektedir (47). Bu solunum paterni uyku bölünmelerine, uyku mimarisinin bozulmasına ve gündüz aşırı uykululuğa yol açmaktadır. Ayrıca bu patern

KKY'li hastalarda mortaliteyi artırmaktadır (47,48). Literatürde; KKY'nin farmakolojik tedavisinde oksijen, teofilin, nazal CPAP yer almaktadır. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun başarılı tedavisi ile kalp yetersizliği NYHA fonksiyonel derecesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düzeltilmektedir (12).

OUAS ve sağ kalp fonksiyonu

Önceleri OUAS'deki sağ ventrikül disfonksiyonu, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kor pulmonale'ye bağlanmıştır (11); fakat yeni çalışmalar, bu değişkenlerden bağımsız olarak sağ ventrikül bozukluğu olabileceğini göstermiştir (49). Bu bozukluk; AHI ve noktürnal hipoksi ile ilişkili, yaş, beden kitle indeksi ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisizdir. Altı-yirmi dört aylık CPAP tedavisi ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30'dan %39'a yükseltilmiştir (49).

Tedavi

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

Nazal CPAP'ın 1981'de Sullivan ve ark. (50) tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invazif olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme girmiştir. Nazal maske ile uygulanan CPAP, hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir (50). Taşınabilir aygıtların kullanılması ile tanı şansı yükselmiş, ayrıca hastalığın kardiyovasküler sistem üzerine olan komplikasyonlarının da farkına varılmıştır. Otomatik CPAP aygıtı kullanımı, daha konforlu olmakla beraber, gerekli basıncı uygulayıp uygulamadıkları tartışmalıdır ve etkinliği büyük ölçüde hastanın kompliyansına bağlıdır.

Kaynaklar

1. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 7-11.
2. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 31;181: 856-8.
3. Kauffmann F, Annesi I, Neukirch F, Oryszczyn MP, Alperovitch A. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 1989; 2: 599-603.
4. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.667-7.
5. Linberg E, Elmasry A, Gislason T, et al. Evaluation of sleep apnea syndrome in sleepy snorers. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 2024-7.
6. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, et al. Sleep apnea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2:1005-8.
7. Lavie P, Ben Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373-6.
8. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190-5.
9. Williams AJ, Houston D, Finber S, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019-22.

10. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-9.
11. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP. *Lancet* 1991; 338: 1480-4.
12. 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.
13. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti I, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology* 1992; 42: 75-82.
14. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-4.
15. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 159-65.
16. 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.
17. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
18. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir* 1972; 8: 1159-72.
19. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclic variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984; 1: 126-31.
20. Scharf SM. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CF, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Dekker; 1994. p.221-39.
21. Schneider H, Schaub CD, Andreoni KA, et al. Systemic and pulmonary hemodynamic response to normal and obstructed breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1671-80.
22. Hedner J, Wilcox I, Sullivan CE. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Dekker; 1994. p.823-46.
23. 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.
24. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988; 6: 529-31.
25. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
26. Grote L, Heitmann J, Kohler U, Penzel T, Peter JH, Wichert P. Assessment of the nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Z Kardiol* 1996; 85: 112-4.
27. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-9.
28. Krieger J, Laks L, Wilcox I, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989; 77: 407-11.
29. Naruse K, Naruse M, Honda T, et al. Atrial natriuretic peptide correlates with pulmonary arterial pressure and cardiac output. *Peptides* 1987; 8: 285-90.
30. Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, Hasan J. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997; 5: 115-8.
31. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-6.
32. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1490-6.
33. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelin-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14: 577-84.
34. Kraiczi H, Magga J, Sun XY, Ruskoaho H, Zhao X, Hedner J. Hypoxic pressor response, cardiac size, and natriuretic peptides are modified by long-term intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 1999; 87: 2025-31.
35. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients, mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-4.
36. Lavie P, Yoffe N, Berger T, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 717-21.
37. 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.
38. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996; 19: 382-7.
39. Chaoat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
40. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 416-22.
41. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco C, Bonsignore C. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoea: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786-805.
42. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:215-8.
43. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-58.
44. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
45. Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, Erkksson P. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-8.
46. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591-5.
47. Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, et al. Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J* 1985; 78: 11-5.
48. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Occult sleep disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1995; 122: 487-92.
49. Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996; 9: 945-51.
50. Sullivan CE, Issa FG, Berhoun-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-5.