

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Dr. Ahmet Ursavaş, Dr. Ercüment Ege

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Bursa

Özet: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku boyunca tekrarlayan apne ve hipopne epizodları ile karakterize bir hastalıktır. Apne ve hipopne, oksijen desaturasyonu, "arousal"lar ve sempatik aktivasyon ile kan basıncında geçici veya günboyu yükselmelere yol açabilirler. Bir çok çalışma uyku apne sendromunda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığını göstermiştir. Bu derlemede; uyku sırasında oluşan normal hemodinamik değişiklikleri, obstrüktif apnelere bağlı akut hemodinamik olayları tartışılmış ve son olarak uyku apne ile kardiyovasküler hastalıkların nedensel ilişkileri gözden geçirilmiştir. (*Anadolu Kardiyol Derg, 2003; 3: 150-155*)

Anahtar Kelimeler: Uyku apne sendromu, kardiyovasküler hastalık

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). Toplumda prevalansı %1-5 arasında değişmektedir. Erişkinlerde, astım ve diyabetes mellitustan daha sık görülen bir hastalık olduğu bildirilmiştir (2, 3).

Uykuda Fizyolojik Değişiklikler

İnsanların uyku uyanıklık siklusu; uyanıklık, non-REM ve REM ("Rapid Eye Movement", Hızlı Göz Hareketi) olarak üç bölümden oluşur. Uykunun non-REM ve REM dönemlerinde farklı fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Uykudaki fizyolojik değişiklikler, somatik ve otonom sinir sistemlerini etkileyerek; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, renal, seksüel ve termoregülasyon sistemlerinin fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Tablo-1'de uykunun çeşitli sistemler üzerine fizyolojik etkileri görülmektedir (4).

Uyku sırasında, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde oluşan fizyolojik değişiklikler, otonom

sinir sisteminde sempatik-parasempatik dengelerin değişmesine bağlıdır. Uykuda parasempatik aktivasyon artışı ile kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi ve periferik damar direnci, non-REM ve REM fazlarında azalır. Ancak REM fazında aralıklarda oluşan, vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlar nedeniyle, kan basıncı ve kalp hızı değişkenlik gösterir. Derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilen Non-REM evre 3 ve 4'de kan basıncı %10-15, kalp hızı ise %5-10 oranında düşer. REM döneminde ise Non-REM dönemine kıyasla kan basıncı %5 daha yüksek olmasına rağmen, genellikle uyanıklık dönemindeki kan basıncının altındadır (4-7). REM döneminde, sempatik aktivasyon ve hemodinamidedeki tüm bu değişiklikler ve trombosit agregasyonunda artma nedeniyle, miyokard infarktüsü, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler sıklıkla uykunun REM fazında görülmektedir (4-7).

Obstrüktif Apne Sırasında Oluşan Akut Hemodinamik Değişiklikler

Obstrüktif apnelerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri kompleksdir. Bu etki 3 fazda incelenmektedir. Faz I'de normal oksijen düzeyi veya hafif hipoksi olup kalp hızı normaldir. Faz II apnenin geç dönemidir. Burada hipoksi belirginleşir, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları artar, kardiyak debi ise azalır. Faz III'de apne sonlanır. Bu fazda "arousal" (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş) gelişimi ile solunum tekrar

başlar, oksijen saturasyonu yükselir, kalp hızı ve kan basıncı ise en yüksek seviyesine ulaşır. Apne REM uykusu sırasında ortaya çıkarsa bu değişiklikler daha da belirginleşir (7,8). Tablo 2'de obstrüktif apnelerin fazları özetlenmiştir.

Obstrüktif apne sırasında ortaya çıkan, hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulan üç temel mekanizma vardır.

1) İntratorasik negatif basınç artışı: Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda muhtemelen üst solunum yolu dilatör kas aktivitesini sağlayan motor nöronların santral yolla uyarılmasındaki azalma sonucu, küçük ve kollabe olmaya meyilli farenslerinin daralması ile apneler ortaya çıkmaktadır. Obstrüktif apneler sırasında kapalı olan üst havayoluna karşı inspirasyon yapılması intratorasik negatif basıncı daha da negatifleştirir. Apneler sırasında intratorasik negatif basıncın -80 cm H₂O'nun altına düşebileceği bildirilmiştir (9).

Negatif intratorasik basınç;

*Katekolamin salınımını artırır

*Kalbe venöz dönüşü artırarak ve interventriküler septumu sola kaydırarak, sol ventrikül kompliyansını azaltır, ayrıca sol ventrikül diyastol sonu volümü azalır.

*Torasik aortadan kanın geçişini güçleştirerek sol ventrikül ardyükünü artırır.

Apne sırasında oluşan negatif intratorasik basınç hipertansiyon ve diğer kardiyak komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynamaktadır (8-10).

2) Hipoksemi: Hipoksemi karotid kemoreseptörlerini uyararak, yaygın vazokonstriksiyon ve katekolamin salınımında artışa neden olurlar. Apneler sırasında oksijen saturasyonu %65'in altına düştüğünde, hipoksiye bağlı sistemik vazokonstriksiyonun daha belirgin olduğu bildirilmiştir (11). Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda; alveolar hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon ile pulmoner hipertansiyon da oluşabilmektedir. Uyku boyunca tekrarlayan

Tablo 1: Uykudaki fizyolojik değişiklikler*

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

N:Normal, +:Hafif, ++:Orta derecede, +++:Belirgin, ++++:Çok belirgin, -:Yok (* 4. kaynaktan uyarlanmıştır.)

Tablo 2:Obstrüktif Apnelerin Fazları

Apne Fazları	Arteriyel Oksijen	Kalp Hızı	Kan basıncı
I	Normal veya ↓	Normal	Normal
II	↓	↑	↑
III	Normal	↑↑	↑↑

hipoksi atakları pulmoner arter basıncında akut yükselmelere neden olabilmektedir (12).

3) Katekolamin salınımı: Apne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi ve apneyi sonlandıran "arousal" yanıtının oluşturduğu sempatik aktivasyon, katekolaminlerin salınımına neden olmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda; kan ve idrarda katekolamin düzeylerinin yüksek olduğu ve başarılı bir Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (SPHB) tedavisi sonrası kontrollerde katekolamin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (13). Şekil-1'de OUAS'da kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi özetlenmiştir.

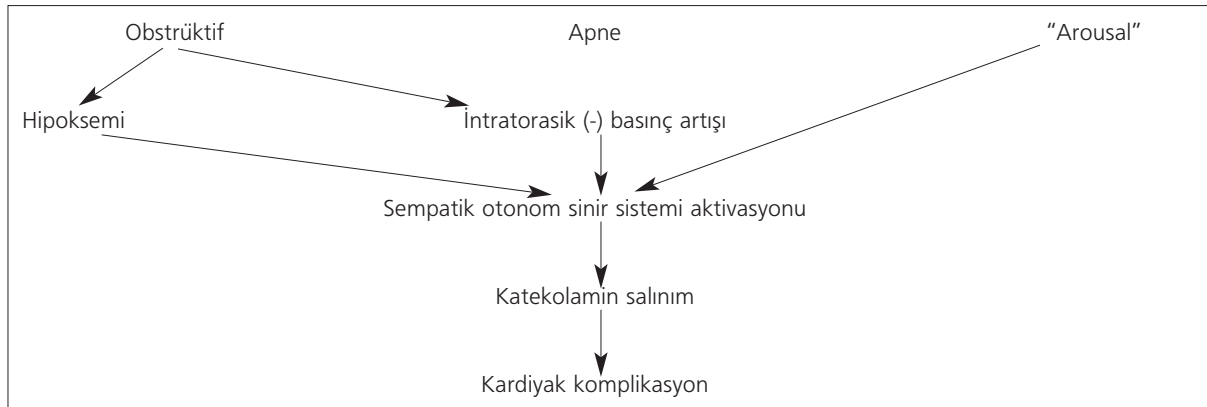
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Kardiyovasküler Komplikasyonların Klinik Özellikleri

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliğidir.

Hipertansiyon: Obstrüktif uyku apne sendromunda en sık görülen kardiyovasküler komplikasyondur. Obstrüktif uyku apne sendromu ile hipertansiyon arasındaki ilişki çok sayıda geniş serili toplum tarama çalışması ile gösterilmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastaların %30-50'de sistemik hipertansiyon saptanır (14). Lindberg ve ark. (15) nin prospektif çalışmalarında 30-69 yaşları arasında 2668 erkek olguyu; horlama, gündüz uykululuk ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından 10 yıl süreyle izlenmişler, habitüel horlaması olanların %12.5'de ve olmayanların %7.4'de hipertansiyon saptamışlardır. Bu çalışmada habitüel horlamanın, hipertansiyon için yaş, beden kitle indeksi, sigara, alkol kullanımı ve fizik aktiviteden bağımsız bir risk faktörü olduğu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gösterilmiştir.

Lavie ve ark.(16) populasyon tarama çalışmasında OUAS şüphesi ile uyku kliniğine sevk edilen 2677 olgudan, 1426'sında OUAS saptanmış ve bu olguların %45.3'nün hipertansif olduğu belirlenmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromu olmayan 1249 olguda ise %22.8 hipertansiyon saptanmıştır. Nieto ve ark. (17) yaptığı çalışmada 6132 olguya evde polisomnografi uygulanmış, OUAS tanısı konulan 2943 olguda %62.6 hipertansiyon saptanmıştır. Peker ve ark. (18) ise yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında 30-69 yaşları arasında, hipertansiyonu veya başka bir kardiyolojik hastalığı olmayan, 60'ı OUAS'lı, 122'i normal sağlıklı, toplam 182 orta yaşlı erkek olguyu prospektif olarak 7 yıl izlemişler; OUAS'lı olguların %36.7'sinde, OUAS'lı olmayanların ise %6.6'sında 7 yıl içinde kardiyovasküler bir hastalık ortaya çıkmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromu olan 62 olgudan tedaviyi etkin şekilde kullanamayan 37 olgunun %56.8'de kardiyovasküler komplikasyon görülürken, tedavinin etkin şekilde uygulandığı 15 olguda kardiyovasküler komplikasyon oranı %6.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar OUAS'nun, hipertansiyon için diğer risk faktörlerinden bağımsız, bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

İdiyopatik hipertansiyon tanısı alan olguların da %22-30'unun gerçekte OUAS'lı olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyonlu hastalara rastgele polisomnografi yapılan bir çalışmada olguların %30'unda apne-hipopne indeksi (AHI, uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilir) 10'un üzerinde saptanmıştır (19). Obstrüktif uyku apne sendromlu olgularda diğer hipertansif hastalardan farklı olarak gece ve sabah kan basıncı değerleri günün diğer saatlerinden daha yüksektir. Bazı OUAS'lı olgular ise hastalığının ağırlığına bağlı olarak yalnızca nokturnal hipertansiyona sahip olabilir. Özellikle tedaviye dirençli esansiyel hipertansiyon olgularının OUAS açısından sorgulanması ve şüpheli olgulara polisomnografi yapılması önerilmektedir.



Şekil-1:Kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi

Koroner arter hastalığı: İskemik kalp hastalığı ile OUAS arasında da ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Uyku sırasında apneik epizodlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Birçok retrospektif çalışmada uykuya bağlı solunum bozukluklarının koroner arter hastalığı için ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20-23).

Mooe ve ark. (20,21) çalışmasında anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilen olgularda polisomnografi ile erkeklerin %37'sinde, kadınların %30'unda OUAS (AHİ > 10) saptamışlardır. Polisomnografi sırasında koroner arter hastalığı öyküsü olmayan OUAS'lılarda bile EKG'de iskemik değişikliklere rastlanabilmektedir. Klinik önemi olan OUAS'lıların %50'sinde koroner arter hastalığına rastlandığı bildirilmiştir(22). Koroner arter hastalığı ve OUAS birlikteliği olan olguların %30 kadarında ise uykunun özellikle REM döneminde miyokardiyal iske mi gelişmektedir (23). Bu nedenle koroner arter hastalığı tanısı konulan hastaların, OUAS açısından değerlendirilmesi gereklidir.

Kardiyak aritmiler: Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda nokturnal aritmilere oldukça sık rastlanmaktadır. OUAS'lılarda; apne sırasında, kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışının N.vagusu ve hipokseminin de karotis cisimciğini uyarması ile bradiaritmiler oluşmaktadır. "Arousal" oluşumu ile apnenin sonlanması vagal stimülasyonu azaltmakta, böylece apneleri takiben taşiaritmiler oluşabilmektedir. Eşlik eden koroner arter hastalığı aritmi oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (24). Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda oksijen desatürasyonu ile aritmilerin ilişkisini araştıran çalışmalarda, supraventriküler bradi- ve taşiaritmilerin daha çok otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler aritmilerin ise hipoksemiye bağlı olduğu gösterilmiştir. Oksijen satürasyonu %60'ın altına indiğinde ventriküler aritmi sıklığında belirgin artış izlenmektedir (25,26).

Bradiaritmiler sıklıkla fazık REM uykusunda gelişir. Hastaların %10-30 atriyoventriküler blok, sinüzal bradikardi ve sinüzal arrest görülebilir. Guilleminault ve ark.nın (27) 400 olguluk geniş serisinde; %7 sinüzal bradikardi, %11 sinüzal arrest, %8-20 AV blok saptanmıştır. En sık saptanan taşiaritmi ise erken ventriküler vurulardır. Bunun dışında sinüzal taşikardi ve ventriküler taşikardilere de rastlanmaktadır. Nadiren apneler sırasında ciddi ritim bozuklukları ve ani ölümler görülebilir.

Sağ ve sol kalp yetersizliği: Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların yarısından çoğunda sol ve/veya sağ kalp yetersizliği rastlanmaktadır. Apneler

sırasında -80 cmH₂O'un altına düşen intratorasik negatif basınç; sağ kalbe venöz dönüşü artırarak, inter-ventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olur. Diğer yandan yine negatif intratorasik basınç etkisi ile torasik aortadan kanın geçişinin güçleşmesi, sol ventrikül ardyükünü artırır. Tüm bunlar atım volümünde azalmaya ve azalmış atım volümle, apne sırasında oluşan bradikardi ise kardiyak debide düşmeye neden olur. Apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basınç dışında, eşlik edebilecek hipertansiyon ve koroner arter hastalığı da, OUAS'da kalp yetersizliği nedenleri arasında sayılmaktadır (24,25).

Hedner ve ark. (28) sol ventrikül hipertrofinin, normotensif OUAS'lularda da sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü ve OUAS'un kalp yetersizliği için hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Çocuklar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise habitüel horlaması olan 18 çocuğun %15'de, OUAS tanısı olan 28 çocuğun %39'da sol ventrikül duvar kalınlığı veya kitle indeksinde anormallik saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında, OUAS'lu grupta sol ventrikül duvar kalınlıkları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (29).

Obstrüktif uyku apne sendromu ile pulmoner hipertansiyon-kor-pulmonale birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromda uyku boyunca apneler sırasında oluşan alveolar hipoksiye bağlı, pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner basınç artışına neden olabilir. Ancak sanılanın aksine, overlap sendromu veya obezite-hipoventilasyon sendromu olmayan saf OUAS'lılarda sol kalp yetersizliği, sağ kalp yetersizliğinden daha sık görülmektedir. OUAS'lıların %20 kadarında gün boyu süren pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ortaya çıktığı bildirilmiştir (30,31).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisinin Kardiyovasküler Etkileri

OUAS'da başlıca tedavi yöntemleri; genel önlemler, SPHB, İPHB (ikili pozitif hava basıncı, her respiratuvar siklus ile değişen basınç: Nefes alındığı zaman basınç SHPB ile benzer; ancak nefes verildiği zaman basınç düşer ve nefes alma kolaylığı sağlanır) tedavileri, ağız içi araçlar ve cerrahi yöntemlerdir. Uygulanacak tedavi yöntemi; polisomnografi ile belirlenen AHİ, eşlik eden hastalıklar, ek kardiyovasküler risk faktörleri, hastanın sosyal durumu ve tedaviye uyumu dikkate alınarak belirlenir (32).

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavi edilmesi ile apnelerin ve hipopnelerin önlenmesi sayesinde, kardiyovasküler komplikasyonlarda da düzelleme

olduğu bildirilmiştir. Endikasyonu olan hastalarda uygulanan SPHB tedavisi ile noradrenalin sekresyonu ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu azalmakta, bozulmuş olan vazodilatatör yanıt düzelmekte böylece hipertansiyon, angina ve aritmiler kontrol altına alınmakta ve kalp yetersizliği de düzelmeye sağlanmaktadır (33). Konjestif kalp yetersizliği ve OUAS tanısı olan 29 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, SPHB tedavisiyle apnelerinde düzelmeye olan olguların %55'inde daha ilk gece uygulamada ventriküler aritmilerde anlamlı düzelmeye sağlandığı görülmüştür (34). Duchna ve ark (35).nın çalışmasında ise OUAS'lılarda bozulmuş olan bradikinine bağlı vazodilatatör yanıtın 60 günlük düzenli SPHB tedavisi ile normale döndüğü saptanmıştır.

Otake ve ark. (36) çalışmasında OUAS tanısı konulan 549 olgunun tanı öncesi son 1 yıldır kullandığı ilaçlar, aynı demografik özellikleri taşıyan toplumdaki rastgele seçilen kontrol grubunun ilaçları ile karşılaştırılmış, OUAS'lıların %36.6'nın ve kontrol grubunun ise %19.7'nin kardiyovasküler hastalık nedeniyle ilaç kullandığı ve OUAS'lıların ortalama ilaç tedavi maliyetinin kontrol grubuna göre yıllık 155 dolar daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada OUAS tanısı öncesi birçok hastanın aşırı kardiyak ilaç kullandığını ve gereksiz medikasyonun yanısıra yüksek maliyetler ortaya çıktığını göstermektedir.

Sonuç

Obstrüktif uyku apne sendromu olan olgularda kardiyovasküler komplikasyonlara sık rastlanmaktadır. Bu nedenle OUAS'lu hastalar kardiyak açıdan da dikkatle değerlendirilmelidir. Diğer yandan hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmi ve kalp yetersizliği tanısı ile izlenen tüm olguların, özellikle de uygulanan tedavilere yeterli yanıt alınamayan kardiyak hastalığı olan hastaların, OUAS açısından değerlendirilmesi gereklidir. Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisi ile apne ve hipopnelerin kontrolü, kardiyolojik semptomların da daha kolay kontrol altına alınmasını sağlamaktadır.

Kaynaklar

- ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Press Inc; 1997. p. 29-31.
- Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. Thorax 1995; 50: 683-9.
- National commission on sleep disorders research: Wake up America: A national sleep alert. (Volume 1). Bethesda MD 1995.
- Chokroverty S. Sleep disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in Clinical Practice. 3rd Edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-1826.
- Khatiri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. J Appl Physiol. 1967; 22: 867-73.
- Chokroverty S. Physiological changes in sleep. In: Chokroverty S, editor. Sleep Disorders Medicine. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999. p.95-126.
- Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. Eur Respir Mon 1998; 10: 227-65.
- Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. Prog Cardiovasc Dis 1999; 41: 367-76.
- Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et al. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1991; 100: 894-902.
- Virolainen J, Ventila M, Turto H, et al. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. Eur Heart J 1995; 16: 1293-99.
- Shepard JW. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. Mayo Clin Proc 1990; 65: 1250-9.
- Laks L, Lehrhaft B, Grustein LL, et al. Pulmonary artery response to hypoxia in sleep apnea. Am Respir Crit Care Med. 1997; 155: 193-8.
- Fletcher EC. Sympathetic activity and blood pressure in the sleep apnea syndrome. Respiration 1997; 64(Suppl 1): 22-8.
- Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP, editor. Fishman Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill Book Company; 1998. p.1617-37.
- Lindberg E, Janson C, Gislason T, et al. Snoring and hypertension: a 10 year follow up. Eur Respir J 1998; 11: 884-889.
- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. BMJ 2000; 320: 479-82.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. JAMA 2000; 283: 1829-36.
- Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: A 7-year Follow-up. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 159-65.
- Fletcher EC, DeBenhk RD, Lovoi MS, et al. Undiagnosed sleep apnea in patient with essential hypertension. Ann Intern Med. 1985;103:190-4.
- Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. Chest 1996;109:659-63.
- Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. Am J Med. 1996; 101: 251-6.
- Andreas S, Schulz r, Werner G, et. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. Cor Art Dis 1996; 7: 541-5.
- Schafer H, Koehler U, Ploch T, et al. Sleep related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary artery disease. Chest 1997; 111: 387-93.

24. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 273-89.
25. Roux F, Ambrosio CD, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000; 108: 396-402.
26. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335-40.
27. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
28. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patient with obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 1990; 8: 941-6.
29. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1395-9.
30. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
31. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9: 787-94.
32. Sanders MH. Medical therapy for sleep apnoea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p.677-94.
33. Collard PH, Rodenstein DO. CPAP therapy. In: McNicholas WT, editor. *Respiratory Disorders During Sleep*. Copenhagen: Munksgard Press; 1998. p.179-204.
34. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101: 392-7.
35. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 187-91.
36. Otake K, Delaive K, Walid R, et al. Cardiovascular medication use in patients undiagnosed obstructive sleep apnea. *Thorax* 2002; 57: 417-22.



Dr.A. Meral Egüz

Eskişehir