

**DERLEME****REVIEW****SOLUNUMLA İLİŞKİLİ UYKU BOZUKLUKLARI ve SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR****Oğuz Osman ERDİNÇ****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR****ÖZET**

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), yüksek prevalanslı ve sıklıkla gözden kaçan, solunumla ilişkili bir uyku bozukluğudur. Uykuda üst hava yollarının gevşeyerek hava yolunu tıkaması sonucu oluşur. Gece boyunca sık uyanmalar, hipoksemi, uykunun bölünmesi ve uyku kalitesinin düşmesi ile izlenir. Şiddetli horlama, tanıklı apnelar ve gün içi aşırı uykululuk durumu en önemli semptomlardır. Artmış sempatik aktivite, metabolik ve inflamatuvar markerlar, OSAS ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki olası ortak mekanizmayı açıklayabilir. Tedavi seçenekleri için bu mekanizmaların çok iyi bilinmesi gerekir. OSAS'ın erken tanısı ve tedavisi bireyleri serebrovasküler ve diğer komplikasyonlardan koruyabilecektir.

**SLEEP RELATED BREATHING DISORDERS AND CEREBROVASCULAR DISEASES****ABSTRACT**

Obstructive sleep apnea (OSA) is a form of sleep disordered breathing, with a high prevalence rate and is often underdiagnosed. It is characterized by frequent episodes of upper airway collapse during sleep, causing recurrent arousals, intermittent hypoxaemia, sleep fragmentation and poor sleep quality. The common clinical symptoms are heavy snoring, witnessed apnea and daytime hypersomnolence, which would help to identify the affected individuals. Increased sympathetic drive, activation of metabolic and inflammatory markers, and impaired vascular function are some of the proposed mechanisms that could explain the association between OSA and cerebrovascular diseases. Understanding these mechanisms is important for identifying treatment strategies. Increased sympathetic drive, activation of metabolic and inflammatory markers, and impaired vascular function are some of the proposed mechanisms that could explain the association between OSA and cardiovascular diseases. Early recognition and treatment of obstructive sleep apnoea may prevent from adverse health consequences.

Solunum ile ilişkili uyku bozuklukları (SUB) içinde en sık rastlanılanı obstrüktif uyku apne sendromudur (OSAS). Klinik semptomlar çok iyi bilinmez veya tanımlanmaz ise gözden kaçırılabilir. En önemli semptomlar, başta horlamak olmak üzere tanıklı apneların varlığı, gün içi hissedilen aşırı uykululuk halidir. Orofaringeal kaslardaki gevşeme sonucu uyku sırasında artan solunum eforu OSAS'a neden olmaktadır.

OSAS ve serebrovasküler olaylar (SVO) birlikte bulunabilen iki ayrı hastalıktır. Her iki klinik tablonun ortak risk faktörleri vardır. Arteriyel kökenli iskemik SVO'larda OSAS'ın kendisi de önemli bir risk faktörü olabilmektedir.

Serebral venöz trombozlarda nadiren OSAS'a rastlandığı, CPAP tedavisi ile venöz tromboz reküransının önlenildiği ve başağrısı gibi yakınmaların da azaldığı bildirilmiştir (1).

Başka çalışmalar, gün içi aşırı uykululuk hali, uzamış uyku süresi, yorgunluk gibi SUB semptomlarının da SVO için birer risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur (2).

**Epidemiyoloji**

OSAS'ın prevalans değerleri kadınlarda %9, erkeklerde %24 şeklinde bildirilmiştir (3). SVO da aynı şekilde sık rastlanılan bir tablodur ve ABD'de üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedeni olarak bilinmektedir. Olgu sayısı yılda 700.000'e ulaşmış ve akut nörolojik yakınmalarla başvuran olguların yarısını oluşturmuştur (4). Dünyada ele alındığında, SVO ikinci majör ölüm veya uzun süreli maluliyet nedenidir (5). Obstrüktif apne hipopne indeksine (AHI) göre hafif ve orta şiddetteki OSAS'ın varlığı bile, hastaların SVO için önleyici tedavi almaları gerektiğini göstermektedir (6).

**Horlamak**

Horlamak, OSAS'ın en önemli belirticidir (7). Sık horlama faktörü aynı zamanda, hipertansiyon, kalp hastalıkları, demans ve SVO için oldukça önemlidir (8).

Horlamak orta yaşlı erkeklerde ortalama %40-45, aynı yaş grupta kadınlarda %25-30 sıklığındadır. Uykuda meydana gelen SVO olguları horlama ile

ilişkili olabilir ve kötü prognozu gösterebilir (9). Çalışmalar, horlamak ve SVO arasında çelişkili sonuçlar gösterebilir. Şiddetli horlamanın varlığı karotis ateroskleroz derecesini ciddi oranda artırır. Nokturnal hipoksi ve obstrüktif apne yakınmalarıyla birlikte bu kişilerin karotid aterosklerozu da tedavi edilmeli ve SVO açısından önceden gerekli önlemler alınmalıdır (10).

Şiddeti değişik evrelerde olan OSAS, üst solunum yolu direnç sendromu ve izole horlamanın tümü SVO için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon ile de yakından ilişkilidir (11). Ayrıca OSAS miyokard enfarktüsü ve aritmilere de neden olabilir (12).

### Pozisyon

Sırtüstü pozisyondayatmak apne olasılığını artırır. SVO geçirmiş hastaların uyku sırasında çoğunlukla supin pozisyonunda yattıkları saptanmış, özellikle apnenin eşlik ettiği SVO'lu hastalara yatarken pozisyon terapisinin verilmesi gerektiği önerilmiştir (13).

### Klinik bulgular

Klinik olarak SUB, SVO'ya bağlı altta yatan beyin harabiyetine ait semptom ve bulgularla kendini gösterebilir. SVO sonrası süreçte ortaya çıkan yorgunluktan yakınan hastalar, uykuyla ilişkili yakınmalarından söz etmeyebilirler. Hastadan öykü alınırken bu durum mutlaka sorgulanmalıdır. Hastalar SUB'ye ait uykuya dalmada güçlük, solunum sesleri, apneler, periyodik ya da düzensiz solunum, motor aktivitenin arttığı ajitasyonlu uyku, sık uyanmalar, boğulur gibi bir hisle uyanma, nefesin yetmemesi, palpasyonlar, panik ataklar, ortopne, artmış terleme gibi gece semptomları ile karşı karşıya kalabilir. Ciddi hipoventilasyonu olan hastalar uyanmak için yeterince derin soluk alma yetersizliğinden dolayı yaşamlarını kaybedebilirler.

SUB'nin gündüz septomları; baş ağrıları, yorgunluk, aşırı uykululuk hali, konsantrasyon ve bellek bozuklukları, irritabilite, depresif yakınmalar, nefes darlığı, düzensiz solunum, hızlı yüzeysel solunum, hıçkırık şeklinde olabilir.

### Solunumun Etkilenmesi

SVO hastaları içinde SUB'lerden en yaygın olarak rastlanana OSAS'dır. OSAS ve Cheyne-Stokes Solunumu (CSS) uyku evreleri içinde en çok REM olmak üzere NREM'in de hafif evrelerinde ortaya çıkabilir. SVO'nun topografik ve etiyolojik durumunun OSAS'ın klinik tabloya eşlik edip etmediği hakkında kesinlikle bilgi vermediği

unutulmamalıdır (14).

CSS, santral apne ve hipopnelerin kreşendo-dekreşendo solunum paternleriyle birbirinden ayrıldığı bir çeşit periyodik solunumdur. SVO'nun ilk günlerinde santral uyku apnesi (SUA), CSS veya her ikisi birlikte olarak hastaların %30-40'ında izlenebilir. CSS'si bulunan SVO hastalarında her iki hemisfer tutulumu, kalp yetmezliği ve ciddi bilinç bozukluklarının bulunması her zaman koşul değildir (15). Beyin sapında SVO gelişen hastalarda da CSS izlenebilir (16).

Hemisferik SVO'ları izleyen süreçte başka solunum bozuklukları da ortaya çıkabilir. Metabolik kontrol sistemlerinin sağlamlığı ile birlikte davranışsal veya istemli solunum kontrolünün harabiyeti farklı solunum şekilleri ortaya çıkarabilir. SVO sonrası istemli göğüs hareketleri vücutun paralitik tarafında azalmıştır (17). Frontal korteks, basal ganglia veya kapsüla interna bölgelerindeki SVO'lar solunum apraksisine neden olabilir. Bu durumda solunumun derinlik ve sıklığını istemli olarak ayarlama becerisi bozulduğu için, hastalar derin soluk alamaz veya solunumlarını tutamazlar (18).

Nörojenik Hiperventilasyon: Beyinsapı SVO'ların izleyen azalmış bilinç seviyesiyle birlikte, özellikle uyku sırasında başka solunum patern anomalileri ortaya çıkabilir. Örneğin nörojenik hiperventilasyon, orta beyin ve pontin lezyonlarda komatöz hastalarda solunum sayısının hipoksemi olmaksızın dakikada 25-30'a kadar ulaşması durumudur (19). Supratentoryal ve medullar lezyonlarda da nörojenik hiperventilasyonun varlığından söz edilmiştir. Bu tabloya sıklıkla pulmoner konjesyon da eşlik eder (20). SVO'yu izleyen nörojenik hiperventilasyon sıklıkla kötü prognoz anlamına gelir (21).

Apnestik solunum: İspirasyon sırasında solunumun tutulması ile karakterize olan bu solunum ilk kez bilateral ventrotegmental mediokaudal pontin yerleşimli SVO olgularında tanımlanmıştır. Oldukça nadirdir ve sıklıkla baziler arter oklüzyonuna bağlı olarak gelişir (22).

Ataksik veya Biot Solunumları: Solunumun sıklık ve derinliğinde sebatsız değişkenlikle izlenir. Santral uyku apnesi (SUA) veya Ondine'nin Laneti ise otomatik solunumun yetersizliğidir ve bazen hıçkırık eşliğinde izlenebilir. Sıklıkla bilateral yerleşimli lateral medullar SVO anlamına gelir (23). SUA insanlarda diyafram fonksiyonundaki kayıplara neden olabilen nukleus solitariusun tutulduğu SVO olgularında ortaya çıkar (24). Medullar retiküler formasyon ve nukleus ambiguus harabiyeti otomatik

solunumun kaybına yol açabilir. Nukleus ambiguusun tutulduğu bazı SVO'larda OSAS da bildirilmiştir. Nukleus ambiguus üst hava yollarının motor nöron kontrol alanıdır. Diensefalik çekirdekler, fronto-orbital, singulat, insular, anterior temporal ve sensorimotor korteksler de solunumun kontrolüne katılırlar. Nukleus ambiguus lezyonuna nukleus traktus solitariusun da katılmasıyla, otomatik ve volanter solunumların birlikte kaybı ortaya çıkabilir. (23). Beyin sapı lezyonları ve solunum paterninde oluşan progresyonun arasında zamansal bir bağlantı bulunmaktadır (24). Deneysel çalışmalar, hayvanlarda bulbusta bulunan iki merkezin otomatik solunumun gerçekleşmesindeki önemini vurgulamıştır: Bunlardan biri nukleus solitariusu da içeren dorsal alan, diğeri de retroambigü ve ambiguus çekirdeklerinin de katıldığı daha ventrolateral yerleşimli merkezlerdir (25). Paramedian retiküler formasyon bölgesinde 5. kranial sinir ile ventrolateral üst servikal spinal kord arasındaki ilgili traktusların zedelenmesi, otomatik solunum yetersizliğinin nedenidir (26).

SVO'nun infratentoryal ya da supratentoryal yerleşimli olması durumlarında, OSAS'ın sıklığı SUA'ya göre çok daha yüksektir (27). İstemli solunum, beyin sapının pontin ve medulla lokalizasyonunda, kortikobulber ve kortikospinal yolların tutulduğu SVO'larında bozulabilir (28).

Spinal kord SVO'ları otomatik ve volanter solunumların kontrolünü bozabilir (29). Lezyonun lokalizasyonu ve uzantısı solunumun nasıl etkileyeceğini belirler. Otomatik solunumun bozulması, servikal seviyede ön spinal arter infarktının bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (30). Anterior spinal arter SVO'ları, ilk üç servikal segmentteki lateral kolumnaların anterior lokalizasyonu nedeniyle retikülospinal yolları etkileyerek otomatik solunumu bozabilir (31). Posterior spinal arter SVO'ları dorsolateral spinal kordda kortikospinal yollara zarar vererek solunumun kontrolünü bozabilir. Medulla spinaliste C1 seviyesine kadar uzanan SVO'lar, ciddi solunum yetmezliği yapar ve bu durum ventilatör desteğini gerektirir.

### Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom şu faktörlerden üç veya daha fazlasının bulunması ile tanımlanır: Santral obezite, artmış kan basıncı, yüksek açlık kan şekeri düzeyi, hipertrigliseridemi ve serumda azalmış HDLD düzeyi. OSAS, metabolik sendromun SVO ile ilişkili risk faktörler ile bağımsız olarak ilişkilidir. OSAS'ın

varlığı metabolik sendrom riskini önemli ölçüde artırır (32).

### Obezite

Obezite apne hastalarının %70'inde, OSAS ise obez hasta grubunun %40'ında gözlenir (33). ABD'de erişkinlerde obezite için BMI sınır değeri 30 kg/m<sup>2</sup> şeklinde belirlenmiştir. Muhtemelen bu değerin üzerinde BMI'ya sahip erişkinlerin %30'unda, 40 kg/m<sup>2</sup> BMI değerine sahip erişkinlerin ise %50'sinde OSAS mevcuttur. OSAS'a ait genetik yatkınlığın bazı hastalarda obeziteye neden olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (34). Bu kişilerde hipoksemi, hiperkarbi, otonomik instabilite ve mikro uyanmaların bulunmasının, leptin resistansına ve obeziteye neden olabileceği bildirilmiştir. Leptin, adipositten elde edilen, hipotalamustaki ventromedial, arkuat ve paraventriküler nukleusları etkileyerek iştah derecesini ve enerji harcanmasını düzenleyen bir hormondur (35). OSAS hastalarının plazma leptin düzeyleri normallere göre %50'nin üzerindedir ve OSAS tanısı konmasının hemen öncesinde hastalar belirgin düzeyde kilo aldıklarını bildirirler (36). CPAP ile OSAS'ın tedavi edilmesiyle birlikte leptin düzeyleri normal değerlere düşer, santral obezite, insülin direnci ve hipertansiyon değerleri de azalır.

### Hipertansiyon

Hipertansiyon apneli hastaların %40'ında saptanmıştır (37). SUB, hipertansiyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

Metabolik sendromda leptin resistansı aynı zamanda insülin resistansı ve bozuk glukoz toleransı ile birlikte bulunan kompensatuar hiperinsülinemi, katekolamin salınım fazlalığı, su ve tuzun renal tutulumu ve bunu izleyen hipertansiyon ile de ilişkilendirilmiştir (38).

OSAS, IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponektin gibi adiposit inflamatuvar mediyatörlerin salınımını artırabilir. Hastalarda rastlanabilen insülin resistansı ve tip 2 diyabette izlenebilen serum IL-6 düzey artışları, CPAP kullanım sonrası azalabilir (39). OSAS'da TNF- $\alpha$  artışı insülinin normal etkileriyle iç içe geçerek vücut yağ ve trigliserit düzenlenmesini bozabilir. OSAS, adiponektinin düzenlenmesini de aksatabilir (40). Adinopektin damar cidarında anti-inflamatuvar etkiye sahip glukoz ve lipid düzenleyici bir protein hormondur.

### Oksidatif Stres

Apneler, ateroskleroz ve bunu izleyen

hipertansiyon, kalp hastalığı ve SVO'ya yol açan kronik oksidatif strese neden olur (41). Oksidatif stres, hipoksemi indüklü nitrik oksit sentaz blokajı, nitrik oksidin inaktivasyonu, anjiyotensin II ve tromboksan reseptör aktivasyonu, endotelin-1 yapımında artış, hidrojen peroksit ve superoksit anyonlarının vasküler düz kas hücreleri üzerindeki artışı gibi mekanizmalarla açıklanabilir (42). OSAS'da serum C reaktif protein düzey artışı endotelial harabiyete zemin hazırlayabilir (41).

### **Transkraniyal Doppler Sonografi, Ultrasonografik ve Elektrofizyolojik Çalışmalar**

OSAS hasta grubunda serebrovasküler reaktivitenin bozulduğu, özellikle ardışık solunum sırasında serebral kan akımında hiporeaktivite ve nabız geçiş zamanında azalma saptanmıştır. Bu değişmelerin serebral dolaşımdaki bozulmalara ve endotelium harabiyetine bağlı olabileceği ifade edilmiştir (43). OSAS'lı hastalarda özellikle uyanıklık durumlarında OSAS'ın derecesine göre serebral otoregülasyonun bozulduğu bildirilmiştir (44). Transkraniyal ultrasonografi ve pletismograf ile yapılan bir çalışmada, OSAS'lı hastaların serebral kan akım hızlarının düştüğü, CO<sub>2</sub>'ye değil ama kan basıncı değişikliklerine karşı serebrovasküler kompensatuvar yanıtta bir gecikmenin olduğu, bu değişikliklerin de obstrüktif apne sırasında serebral iskemiye yol açabileceği bildirilmiştir (45).

Apneli hastalarda BAEP anomalileri ile kan vizkozite değişiklikleri arasındaki ilişki önemlidir ve bu anomaliler en az 6 aylık CPAP terapi sonrası normal değerlere dönebilir (46).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, patent foramen ovale (PFO)'nin kriptojenik SVO, dekompresyon hastalığı ve migren ile ilişkisini ortaya koymuştur. PFO'nun obstrüktif pulmoner hastalık ve OSAS gibi oksijen desatürasyonu ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür (47). Gece uykusu sırasında meydana gelen apnelerin, sağ atrium basıncını artırarak PFO aracılığı ile sağ atriumdan sol atriuma doğru şant gelişmesine ve trombusun paradoks embolisine neden olabileceğinden söz edilmiştir (48).

PSG ve karotis çapı, distansiyonu ve intima-media kalınlığının ekografik olarak ölçüldüğü bir çalışmada, OSAS'da bu değerlerin hipertansiyonla birlikte önemli ölçüde etkilendiği bildirilmiştir (49).

OSAS'da hipoksi, hiperkapni varlığı ve torasik gerilim reseptörlerinden azalan input etkilerine bağlı olarak gelişen refleks sonucu sempatik sinir sistem

aktivitesi artışı saptanmıştır (50). OSAS hastalarında kardiyak aritmiler otonomik dengesizlik nedeniyle açıklanabilir (51).

### **Protrombotik ortam**

Normal bireylerde sabahın erken saatleri, fibrinolitik aktivitenin en düşük, buna karşılık katekolamin düzeylerinin, kan vizkozitesinin, platelet aktivite ve agregabilitesinin en yüksek olduğu saatlerdir (52). OSAS'ı olmayan hastalarda bile normal REM uykusu sırasında meydana gelen sempatik ve hemodinamik değişiklikler platelet agregabilitesini ve plak ruptürünü artırabilir. OSAS, uyanma sırasında klinik olarak gözlenen trombozis ve embolik fenomenin tetikleyicisi olabilir. OSAS ile bağlantılı olarak katekolamin düzeylerinin ve platelet aktivasyonunun artması, trombus oluşumunu ve SVO riskini sabah sürecindeki normal hematolojik ortamda daha da artırabilir (53).

OSAS'da platelet aktivasyonunun iki önemli göstergesi olan PAC-1 ve CD62P ekspresyonu artmıştır. Aynı çalışmada, uyanma ve AHI indeksleri de PAC-1 ekspresyonu artışıyla ilişkili bulunmuştur. OSAS'lı hastaların uykuları sırasında plateletlerin aktivasyonuna bağımlı CD63 ve CD62P epitoplarnın arttığı, bu artışın bir gece CPAP uygulanması sonrası düzeldiği gösterilmiştir (54).

Vasküler hastalıklarda çözümler P-selectin (sP-selectin) ve çözümler CD40 ligandı (sCD40L), platelet aktivasyonu, ateroskleroz ve vasküler hastalıkların ilerleyişi ile ilişkilidir. Bir lökosit adezyon molekülü olan P-selectin, aktive plateletler üzerinde eksprese olur ve plasmaya sP-selectin olarak karışır. Platelet aktivasyonu bir transmembran proteini olan CD40L'nin platelet yüzeyine sCD40L'ye bağlandıktan sonra sunulmasına olanak sağlar (55).

Sessiz beyin infarktı (SBI), artmış sCD40L ve sP-selectin düzeyleri ile ilişkilidir. Orta ve şiddetli OSAS olgularının % 25'inde, hafif OSAS olgularının % 7.7'sinde ve kontrol grubunun % 6.7'sinde SBI'ya rastlanmıştır (56). Orta ve şiddetli OSAS'ı bulunan grupta sCD40L ve sP-selectin düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. CPAP tedavisi ile bu düzeylerde düşmeler saptanmıştır.

### **Sirkadian Ritm ve SVO**

İskemik SVO, myokard infarktüsü gibi sıklıkla sabah saatlerinde meydana gelir. Bu saatler genellikle vücuttaki ve özellikle orofarinks kaslarındaki tonusun en düşük olduğu uykunun REM periyoduna uyar (57). 24 saate göre orantılandığında, SVO olgularının %33'ü 8 saatlik uyku periyodunda oluşur ve bu



olguların %71'inde OSAS saptanmıştır (58).

Pek çok yayının meta-analizinde, 11816 her tür (iskemik, hemorajik, TIA) SVO olgusunun %49'unun sabah saat 6 ile öğlen 12 arasında meydana geldiğini ortaya konulmuştur (59). Sabah uyanma sırasında meydana gelen SVO olgularının %29'unun trombotik, %28'inin laküner ve %19'unun embolik kökenli olduğu gösterilmiştir (60).

İntraserebral ve subaraknoid hemorajiler gece saatlerinde nadiren meydana gelir. İskemik SVO'ların %20-40'ı gece saatlerinde meydana gelir (61).

Akut SVO'lular hastaların aktigrafik incelemelerinde, uyku ve uyanıklık sikluslarının bozulduğu, kısaldığı, uzadığı veya bu sikluslarda kaymaların olduğu saptanmıştır.

OSAS'ı olmayan normal bireylerde REM uyku evresi sempatik sinir sisteminin belirgin olarak aktivasyonu ile karakterizedir ve kan basıncı uyanıklık düzeyine ulaşır (62). OSAS hastalarında sempatik sinir aktivasyonunun da eklenmesiyle bu etki daha da artar.

Kafa içi basıncı ve kan basıncı değerlerindeki oynamalar, iskemik SVO için zemin hazırlayabilir (63). OSAS'ı bulunmayan kişilerin REM uykusu sırasında beyinlerinde serebral kan akımı artar (64). OSAS sırasında serebral perfüzyon basıncındaki azalmayla birlikte intrakraniyal basınç artabilir (65). OSAS'da artmış sempatik sinir sistem aktivitesi kan basıncında instabiliteye, bu da intraserebral perfüzyonun azalmasına neden olabilir (66). OSAS hastalarında intrakraniyal basınç artışı ile beraber kan basıncındaki değişkenliğin birlikte olan etkileri, beyinin oksijene ihtiyacının arttığı sırada iskemik SVO ile sonuçlanmasına yol açabilir.

## Tedavi

Tedavide obezite ve OSAS arasındaki ilişki nedeniyle ilk basamakta fazla kiloların düşürülmesi hedeflenmelidir (67).

SVO sonrası dönemde OSAS'nin varlığı morbidite ve mortalite artışına neden olur. CPAP tedavisi bu açıdan yararlı sonuçlar getirebilir. Ancak hastaların CPAP'a uyum problemleri sorun yaratabilir.

Uvulopalatofaringoplasti (UPPP), SVO ve OSAS birlikteliğinde uygun durumlarda bir başka tedavi seçeneği olabilir. OSAS'da UPPP, 1972'den beri endike olduğunda önerilen bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemle de pek çok SVO hastası, OSAS yakınmalarından ve komplikasyonlarından kurtulabilir (68).

## KAYNAKLAR

1. Kondo N, Ito Y, Kawai M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) presenting as cerebral venous thrombosis. *Intern Med* 2009;48(20):1837-1840.
2. Qreshi AI, Giles WH, Croft JB, et al. Habitual sleep patterns and risk for SVO and coronary disease: A 10 year follow-up from NHANES I. *Neurology* 1997; 48: 904-910.
3. Young T, Patla M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Eng J Med* 1993; 328: 1230-5.
4. American Heart Association. *Eart and SVO statistics-2004 update*. Dallas (TX): American Heart Association; 2003.
5. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
6. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive Sleep Apnea Hypopnea and Incident SVO: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 25. [Epub ahead of print]
7. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Diord* 2001; 5: 669-675.
8. Palomake H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *SVO* 1991; 22: 1021-1025.
9. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, et al. Snoring increases the risk of SVO and adversely affects prognosis. *Q J Med* 1992; 303: 555-562.
10. Lee SA, Amis TC, Byth K, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep*. 2008 Sep 1;31(9):1207-1213.
11. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997; 20: 794-806.
12. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic SVO. *N Eng J Med* 1995; 332: 238-248.
13. Brown DL, Lisabeth LD, Zupancic MJ, et al. High prevalence of supine sleep in ischemic SVO patients. *SVO*. 2008 Sep; 39: 2511-2514.
14. McArdle N, Riha RL, Venelle M, et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease. *SVO* 2003; 34: 2916-2921.
15. Hermann DM, Siccoli M, Kirov P, et al. Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1082-1084.
16. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, et al. Cheyne-Stokes respiration in ischemic SVO. *Neurology* 1995; 45: 820-821.
17. Urban P, Morgenstern M, Brause K, et al. Distribution and course of cortico-respiratory projections for voluntary activation in man. *J Neurol* 2002; 249: 734-744.
18. Munchauer FE, Mador J, Ahula A, et al. Selective paralysis of voluntary but not limbically influenced automatic respiration. *Arch Neurol* 1991; 48: 1190-1192.
19. McNealy DE, Plum F. Brainstem dysfunction with supratentorial mass lesions. *Arch Neurol* 1962; 7: 10-32.
20. North JB, Jennett S. Abnormal breathing patterns associated with acute brain damage. *Arch Neurol* 1974; 31: 338-344.
21. Rout MW, Lane DJ, Wollner L. Prognosis in acute cerebrovascular accidents in relation to respiratory pattern and blood gas tensions. *BMJ* 1971; 3: 7-9.
22. Plum F, Alvrud EC. Apneustic breathing in man. *Arch Neurol* 1964; 10: 101-112.
23. Bogoslavsky J, Khurana R, Deruaz JP, et al. Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction. *Ann Neurol* 1990, 28: 668-673.

24. Levin BE, Margolis G. Acute failure of automatic respirations secondary to a unilateral brainstem infarct. *Ann Neurol* 1977; 1: 583-6.
25. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl Med* 1977; 297: 92-97.
26. Beal MF, Richardson EP, Brandstetter R, et al. Localised brainstem ischemic damage and Ondine's curse after near-drowning. *Neurology* 1983; 33: 717-721.
27. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep disordered breathing in patients with acute supra and infratentorial SVOs. A prospective study of 39 patients. *SVO* 1997; 28: 1765-1772.
28. Plum F, Posner JB. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. 3rd ed. Philadelphia, FA Davis, 1980.
29. Howard RS, Thorpe J, Barker R, et al. Respiratory insufficiency due to high anterior cervical cord infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 338-361.
30. Manconi M, Mondini S, Fabiani A, et al. Anterior spinal artery syndrome complicated by the Ondine curse. *Arch Neurol* 2003; 60: 1787-1790.
31. Newsome Davis J. Proceedings: Patterns of breathing in disease: general considerations. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)*. 1975;11:111-113.
32. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with an independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-741.
33. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1336-1342.
34. Grunstein R. Endocrine disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement William C, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1237-1245.
35. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, et al. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002; 16: 1163-1176.
36. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increase in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H234-237.
37. Rauscher H, Popp W, Zwick H. Systematic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 367-371.
38. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-165.
39. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-1134.
40. Wolk R, Svatikova A, Nelson CA, et al. Plasma levels of adiponectin, a novel adipocyte-derived hormone, in sleep apnea. *Obez Res* 2005; 13: 186-190.
41. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 103: 2462-2464.
42. Dyogovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Res Crit Care Med* 2002; 165: 934-939.
43. Furtner M, Staudacher M, Frauscher B, et al. Cerebral vasoreactivity decreases overnight in severe obstructive sleep apnea syndrome: a study of cerebral hemodynamics. *Sleep Med*. 2009 Sep;10: 875-881.
44. Nasr N, Traon AP, Czosnyka M, et al. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness. *Eur J Neurol*. 2009;16: 386-391.
45. Urbano F, Roux F, Schindler J, et al. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2008; 105: 1852-1857.
46. Bernáth I, McNamara P, Szternák N, et al. Hyperviscosity as a possible cause of positive acoustic evoked potential findings in patients with sleep apnea: a dual electrophysiological and hemorheological study. *Sleep Med*. 2009; 10: 361-367.
47. Johansson MC, Eriksson P, Dellborg M. The significance of patent foramen ovale: a current review of associated conditions and treatment. *Int J Cardiol*. 2009; 134: 17-24.
48. Ozdemir O, Beletsky V, Hachinski V, et al. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci*. 2008; 268: 193-194.
49. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, et al. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2009; 53: 64-69.
50. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia. Implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertens A* 1988; 10 (Suppl 1): 413-422.
51. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obez Metab* 2006; 8: 250-260.
52. Musumeci V, Rosa S, Caruso A, et al. Abnormal diurnal changes in in-vitro platelet activation in patients with atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis* 1986; 60: 231-236.
53. Marsh E, Biler J, Adams H, et al. Circadian variation in onset of acute ischemic SVO. *Arch Neurol* 1990; 47: 1178-1180.
54. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002; 69: 229-234.
55. Freedman JE. CD40-CD40L and platelet function: Beyond hemostasis. *Circ Res* 2003; 92: 944-946.
56. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612-617.
57. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1984; 57: 520-527.
58. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric SVO. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 71-76.
59. Eliot WJ. Circadian variation in the timing of SVO. A meta-analysis. *SVO* 1998; 29: 992-996.
60. Lago A, Geffner D, Tembi J, et al. Circadian variation in acute ischemic SVO. A hospital based study. *SVO* 1998; 29: 1873-1875.
61. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, et al. Diurnal variation in incidence of SVO: Oxfordshire community SVO Project. *Br Med J*. 1992; 304: 155-157.
62. Aharon-Peretz J, Masiah A, Pillar T, et al. Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1991 41: 1616-1619.
63. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic nerve activity during sleep in normal humans. *N Eng J Med* 1993; 328: 303-307.
64. Hudgel DW, Devadatta P, Quadri M, et al. Mechanism of sleep-induced periodic breathing in convalescing SVO patients and healthy elderly subjects. *Chest* 1993; 104: 1503-1510.
65. Klingelhofer J, Hajak G, Sander D, et al. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *SVO* 1992; 23: 1427-1433.
66. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95: 279-283.
67. Daly JA, Giombetti R, Miller B, et al. Impaired awake cerebral perfusion in sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A376.
68. Li KK. Sleep apnea surgery: putting it all together. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009; 21:421-423.