

DERLEME

REVIEW

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE İSKEMİK İNME

Gülnur TEKGÖL UZUNER, Nevzat UZUNER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Obstrüktif uyku apnesi, uyku ile ilişkili bir solunum bozukluğudur ve nefes için çaba harcanmasına rağmen hava akımının azalması veya durması ile karakterizedir. Serebrovasküler hastalık geçiren hastaların %50'sinden fazlasında uykuda solunum bozukluğu görülür. Bu derlemenin amacı obstrüktif uyku apnesi ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi, uyku apnesinde inme gelişimine yol açan mekanizmaları, uyku apnesinin hemodinamik sonuçları ve otonomik disfonksiyon üzerindeki etkisini ve uyku apnesi ve iskemik inme risk faktörleri arasındaki ilişkiyi gözden geçirmektir.

Anahtar Sözcükler: Obstrüktif uyku apnesi, inme, risk faktörleri.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is a sleep-related disorder and it is characterised by decreased or suspended airflow although effort to breath. Sleep-disordered breathing is seen in more than 50% of patients with cerebrovascular diseases. In this review, we aimed to overview the relationship of obstructive sleep apnea and ischemic stroke, the mechanisms which caused stroke in sleep apnea, the hemodynamic results of sleep apnea and its effect on autonomic dysfunction and, the relationship between sleep apnea and risk factors of ischemic stroke.

Key Words: Obstructive sleep apnea, stroke, risk factors.

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) uyku ilişkili solunum bozukluğudur ve nefes için çaba harcanmasına rağmen hava akımının azalması (hipopne) veya durması (apne) ile karakterizedir. Üst hava yolunun kollapsı nedeniyle ortaya çıkar. Bu kollaps en az 10 saniye süren apne ve hipopnelere ve oksijen satürasyonunda en az %4 azalmaya neden olmaktadır. Bu solunum durmaları en sık 10-30 sn arasında olurken bazı vakalarda bir dakika veya daha uzun olabilmektedir. Sağlıklı ve hasta grubu arasında apne-hipopne indeksi (AHI) >5 olması sık kullanılan cut-off noktasıdır. AHI'nin 5-15 olması hafif, 15- 30 arasında ise orta, >30 ise ağır OSA olarak değerlendirilir. OSA'nın şiddeti iki neden için AHI indeksi olarak bildirilir. Birincisi apne-hipopneler oksijen seviyelerinde düşme ile kan oksijen satürasyonunda ani azalmaya yol açar. Beyin oluşan bu oksijen kaybına, uyanıklığa yol açarak vücudun uyarılması ile normal solunumu yeniden restore ederek cevap verir. Bu patern bir

gecede yüz kez meydana gelebilir. Genelde yüksek AHI gün içi artmış uyku hali, nörokognitif bozukluklar ve kardiyovasküler komplikasyonlar gibi OSA'nın daha ciddi klinik bulgularına işaret eder. Gündüz uyukluluk ile birlikte olan OSA prevalansı genel popülasyonda erkeklerde %3-7 ve kadınlarda %2-5'dir. Spesifik şikâyeti olmaksızın uyku apne prevalansı genel popülasyonda erkeklerde %24, kadınlarda %9'dur (1). Yaşlılar ve obesitesi olan gibi seçilmiş popülasyonda prevalans %60'ın üzerine çıkmaktadır (2). Ayrıca serebrovasküler hastalık (SVH) geçiren hastaların %50'sinden fazlasında (%44-93) ve akut myokard infarktı geçiren hastaların %60'ından fazlasında uykuda solunum bozukluğu sıktır (3).

Nasal Continuous Positive Pressure (nCPAP) ile OSA tedavisi en etkili tedavidir (4). AHI>30 olan hastalarda kullanılması tavsiye edilir. nCPAP ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma gösterilmiştir (5).

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Nevzat UZUNER Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD. Eskişehir

Tel: 0222 2392979/3650 **E-posta:** nevatuzuner@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.11.2013 **Kabul Tarihi:** 23.12.2013

Received: 16.11.2013 **Accepted:** 23.12.2013

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Tekgöl Uzuner G, Uzuner N. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İskemik İnme. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19(3): 76-83 doi: 10.5505/tbdhd.2013.93924.

Yoon K. Loke ve ark.'nın yayınladığı meta analiz sonuçlarına göre OSA, inme (OR, 2.24, %95 CI, 1.57-3.19; $p < 0.001$) ve kardiyovasküler mortalite (OR, 2.09; %95 CI, 1.20-3.65; $p = 0.009$) için bağımsız bir risk faktörüdür (6). Ayrıca bu ilişki diabetes mellitus, atrial fibrilasyon ve hipertansiyonu içeren diğer risk faktörlerinden de bağımsızdır. İnme insidansı OSA'na sahip hastalarda genel popülasyondan 2-3 kat daha yüksektir. Üstelik OSA şiddetindeki artış inme riskindeki artış ile ilişkilidir.

OSA ve iskemik inme ilişkisinde patofizyoloji

İnme gelişmekte olan ülkelerde erişkinde görülen mortalitenin üçüncü, disabilitenin birinci nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya çapında yılda 15 milyon insan inme geçirmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu trombotik veya embolik nedenlere bağlı iskemik inme geçirir (7). İskemik inme tüm serebrovasküler hastalıkların hemen hemen %85'idir (8). Beyin iskemisi inme'nin en sık nedenidir ve bozulmuş serebral perfüzyon, etkilenen beyin bölgesindeki beyin dokusunda disfonksiyona yol açar. Arterlerin baş veya boynundaki obstrüksiyonlar iskemik inmenin en sık nedenidir. OSA; hipertansiyon, şeker metabolizmasında bozulma, obezite ve metabolik sendrom, kalp hastalıkları ve koagülasyonda artışa neden olma gibi iskemik serebrovasküler hastalıklar için risk faktörlerinden hem doğrudan sorumlu hem de bu süreçlerin gelişiminde de rolü olması nedeniyle bağımsız bir risk faktörüdür (9). İnme ve OSA arasında doğrudan ilişki olduğu, inme insidansı, iskemik inme risk faktörleri ve AHI'nin güçlü korelasyonu ile gösterilmiştir. OSA sıklığı inme geçiren hastalarda yüksektir (10). Serbest oksijen radikallerinde artış, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve kan basıncının OSA'sı olan hastalarda inme gelişimine doğrudan katkı sağladığı düşünülmektedir (3).

Uyku apnesinde inme gelişimine yol açan mekanizmalar:

A. Oksidatif Stres

Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ortaya çıkan tekrarlayan hipoksemi ve reoksijenasyon oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyebilir (11). İskemi/ reperfüzyon artmış serbest oksijen radikal

üretimi için iyi bilinen yoldur. OSA'lı hastalarda apne / hipopnelerin sonucu olarak ortaya çıkan oksijen desatürasyonunu, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz gibi enzimlerin kanı hızlı reoksijenasyonu izler. OSA'nın karakteristik özelliği olan bu hipoksi/reoksijenasyon fenomeninin iskemik/reperfüzyon hasarının analogu olduğu düşünülür ve oksidatif stresin artışına yol açar (12). Reperfüzyon hasarı serbest oksijen radikallerinin üretimini arttırarak serebral iskemiyi ağırlaştırabilir. İnmenin en önemli sonuçlarından biri iskemik/reperfüzyon hasarıdır. Santral sinir sistemi iskemik/reperfüzyon hasarı kan beyin bariyerinde bozulma, beyin dokusundaki lökositlerin göçü ve serbest oksijen radikal üretiminde artış ile karakterizedir (13).

Senes ve ark. akut iskemik inme geçiren hastalarda oksidatif ve nitrosatif stres markerlerindeki anormallikleri göstermişlerdir (14). Nitrit ve nitrat, iskemik modifiye albümin (IMA) ve thiobarbituric asid-reactive substance (TBARS) düzeylerinin, semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde inme hastalarında kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. Ayrıca, iskemik kaynaklı serbest radikal üretimi, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri, mitokondrial disfonksiyon, siklooksijenaz 2 ve nöronal NOS'un (NOS-1) indüksiyonu, aktivasyonu, katekolaminlerin oto-oksidasyonu, serbest yağ asitlerinin metabolizması ve lökosit migrasyon ve aktivasyonu gibi birkaç mekanizma nöronal hasarı etkiler (15). Çünkü beyin dokusu oksidatif/nitrosatif hasara aşırı duyarlıdır. OSA'sı olan hastalarda intermittant hipoksiden kaynaklanan serbest radikal üretimindeki artış, nöronal hasar ve inme sonrası klinik sonuçların kötü olmasına yol açabilir. Serbest oksijen radikalleri proinflamatuvar kaskadların aktivasyonu, endotelial disfonksiyon, aterosklerozis, hipertansiyon ve insülin direnci gibi birçok yolu etkiler (16).

B. Vasküler inflamasyon

Vasküler inflamasyon koroner arter hastalığı, aterosklerozis, inme ve uyku apnesi gibi birçok hastalığı içine alan multifaktoriyel patolojik bir süreçtir. Lavie'ye göre OSA'lı hastalarda uyku süresince ortaya çıkan intermittant hipoksinin kompleks metabolik ve hücrel değişiklikleri başlatarak vasküler inflamasyonun gelişmesini destekler ve ateroskleroza yol açar (12).

Proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri, fibrinolitik sistem, transkripsiyon faktörleri ve hiperkoagülabilité markırları, C-reaktif protein, okside LDL gibi vasküler inflamasyonun belirteçlerinin OSA'lı hastalardaki değışiklikleri gösterilmiştir.

Erken aterosklerozisin bilinen en önemli belirteci subendotelial alandaki monosit/makrofajlar tarafından lipoproteinlerin alımıdır. LDL plazmada ana kolesterol taşıyıcısıdır. Doğal formu endotel duvarında kolesterol birikimine yol açmaz. Serbest oksijen radikallerindeki artış LDL'nin oksidasyonuna yol açar. Bu da köpük hücre formasyonu ve kontrolsüz okside LDL alımı ve patolojik süreçlerin tetiklenmesine neden olur (17).

High sensitive C-reaktif protein (hsCRP) aterosklerozis ve vasküler inflamasyonda en çok araştırılan mediatördür. hsCRP düzeyindeki artış iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bugüne kadar OSA'lı hastalarda yapılan hsCRP ile ilgili çalışmaların sonuçları değışkendir. Patolojik hsCRP düzeyleri ileri OSA'lı hastalarda daha sıktır (18). Yaş, sigara, BMI, bel çevresi ve uyku etkinliği düzeltildikten sonra hsCRP, AHI, aurasal indeks ve <90 oksijen saturasyonu ile pozitif korele bulunmuştur (19). Büyük çapraz kesitsel bir çalışmada hsCRP konsantrasyonu inme geçiren hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hsCRP'nin inme için bir markır ya da risk faktörü olabileceği önerilmektedir (20). Ayrıca OSA'sı olan inme hastalarında hsCRP düzeyleri OSA'sı olmayan inme hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (21).

Hiperkoagülabilité ve fibrinolitik aktivitenin bozulması akut serebrovasküler hastalıkların oluşumunda önemlidir. Fibrinojen majör prokoagulan molekül, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) ise fibrinolitik sistemin esas mediatörüdür (22). Koagülasyonda artış ve fibrinolitik aktivitede azalma OSA'lı hastalar arasında yaygındır. Bu da OSA'lı hastalarda inme için predispozisyon oluşturur. Hipoksi, serbest oksijen radikalleri ve anjiotensin II, PAI-1 gen ekspresyonunun en potent aktivatörüdür (23). Aktivatörler OSA'lı hastalarda PAI-1 düzeylerini arttırarak fibrinolitik aktiviteyi etkiler ve inme gelişimine yol açabilir. Anjiotensin II güçlü bir vazokonstrüktördür. Artmış Anjiotensin II

düzeyleri OSA'lı hastalarda sempatik aktivite artışı ve inmenin iyi bilinen risk faktörlerinden olan hipertansiyona neden olabilir (24). Fibrinojen endotel hücre hasarı veya düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonu ile tetiklenen damar duvarında direkt hasara neden olabilir (25). OSA ve inmeli hastalarda plazma fibrinojen seviyeleri AHI ile pozitif, oksijen saturasyonu ile negatif korele olarak bulunmuştur. Bu bulgular fibrinojenin OSA ve inme arasında patolojik bir bağlantı oluşturduğunu düşündürmektedir. OSA'lı hastalarda etkin CPAP tedavisi ile plazma fibrinojen düzeylerinde azalma gösterilmiştir (26).

Proinflamatuvar sitokinlerin inme ve OSA'lı hastalarda tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon sonucunda seviyelerindeki artış, inme sonrası kötü prognoza yol açabilmektedir. TNF α OSA'da en çok araştırılan sitokinlerden biridir. Birçok çalışmada OSA'lı hastalarda obesiteden bağımsız bir artış bulunmuştur (27). TNF α düzeyindeki yükselme, serbest oksijen radikallerinin yapımında ve IL-6 gibi diğer sitokinlerin sentezinde artış ve adezyon moleküllerinin upregülasyonuna neden olur. IL-6 aterojeniktir. TNF α ve IL-6 düzeylerinde CPAP tedavisi ile belirgin düşme görülmektedir (28). IL-10 antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir sitokindir. OSA'lı hastalarda düzeylerinde önemli bir azalma saptanmıştır (27). IL-12 aterosklerozisin erken safhasında aktif role sahip sitokindir ve OSA'da muhtemelen etkisi olduğu düşünülür. Okside LDL makrofajlardan IL-12 yapımını indükler (29).

OSA'da adezyon moleküllerinden ICAM-1, VCAM_1, E-Selektin ve P-Selektin düzeylerindeki artış saptanırken, CPAP tedavisiyle azalma gösterilmiştir (30). OSA'da aterosklerozis gelişimine katkıda buldukları düşünölmektedir.

C. Endotelial disfonksiyon

Endotel dinamik bir tabakadır. Vazodilatatör ve vazokonstrüktör mediatörlerin salınımı ile vasküler tonus, yapı ve inflamasyonu düzenler. Sistemik inflamasyon, sempatik aktivasyon, kan basıncındaki değışiklikler ve oksidatif stresse maruz kalmak endotel disfonksiyonunun gelişimine yol açar. Yapılan çalışmalarda OSA'nın sonucunda endotelial disfonksiyon sıktır ve OSA endotelial disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörüdür (31).

Son çalışmalarda OSA'nın sadece damar endotelindeki bozukluk ile değil ayrıca endotel

hücreli apopitozisi ile de ilişkili olabileceği ve CPAP tedavisi ile endotel fonksiyonlarında iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir (32).

Aterosklerozis: Endotelial disfonksiyon aterosklerozisin öncülüdür. Obstrüktif apnelere intermittant hipoksi ve hiperkapniyi indükler, bu da otonomik ve hemodinamik cevaplarda bozulmaya yol açar. Apnelere periferik kan damarlarında kemorefleks aracılığıyla sempatik aktivitede artış eşlik eder ve sonuçta vazokonstriksiyon gelişir. Apnenin sonunda kan basıncı yüksek değerlere ulaşır. Kalp ritmi ve atım hacminde artış olur. Bu olayların süreklilik kazanması aterosklerozisin gelişimi için risk faktörü oluşturmaktadır.

OSA aterosklerozisi indükleyen risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (33). Ultrasound görüntüleme ile yapılan çalışmalarda karotid arter intima-media kalınlığı ölçülmüş ve OSA şiddeti ile karotid arterin aterojenik kalınlığı arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca arteriel sertlikteki artış endotelial disfonksiyon ile paraleldir (34). Etkin CPAP tedavisi ile aterosklerozun erken işaretlerinde iyileşme saptanmıştır (35). OSA'nın aterosklerozu tetikleyerek inme gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir.

Vazoaktif maddeler: Tekrarlayan hipoksi vazoaktif ve trofik maddelerin salınımında artışa neden olabilir. Endotelin hipoksi süresince hücre kültürlerinde salgılanır (36). OSA'lı hastalarda şiddetli apnelere birkaç saat tedavi edilmezse endotelin düzeylerinde artış ile sonuçlanır ve CPAP ile 4 saatlik tedaviden sonra düşer (37). Endotelin OSA'lı hastalarda kan basıncında artışa yol açar (38). Ayrıca OSA şiddeti ve aldosteron arasında pozitif korelasyon dirençli hipertansiyonu olan hastalarda gösterilmiştir (39).

Uyku apnesinin hemodinamik sonuçları ve otonomik disfonksiyon:

OSA'da ortaya çıkan apnelere sırasında gelişen serebral kan akım hızı ve kan basıncında dalgalanmalar (40) hem de serebral kan akımında azalmaların (41) sonucunda OSA'de beyin perfüzyonu anlamlı düzeyde bozulur. Serebral perfüzyon basıncındaki artış kafa içi basınçta artışa yol açar ve vasküler direnç artar. Sonuçta serebral kan akımındaki azalma serebral iskemiyeye yol açabilir (42).

OSA uzamış sempatik aşırı aktivite ile karakterizedir (43). Serebral dolaşımın

regülasyonunda sempatik sinir sisteminin rolü tartışmalı (44) olsa da yine de sempatik sinir aktivitesinin REM uykusu süresince (45) ve kan basıncı artışı sırasında perfüzyon basıncındaki aşırı artışlara (46) karşı beyinin korunmasında önemli bir faktör olabilir. OSA'da REM dönemlerinde apne belirgin özellik kazandığı için serebral dokunun artan kanlanma ihtiyacının karşılanamaması serebral iskemide gelişiminde önemli rol oynar. Ayrıca apne sırasında gelişen ve sürekli tekrarlayan kan basıncında ve kan akım hızlarındaki değişiklikler serebral reaktivitenin azalmasına neden olarak iskemik hasara duyarlılığı arttırmaktadır (47).

Uyku apnesi ve iskemik inme risk faktörleri:

Uyku apnesi ve hipertansiyon: Normal uykuda, parasempatik sistemin hakim olduğu dönemde, kalp hızı ve kan basıncında önemli bir düşme olur. Bu azalma özellikle yavaş uyku döneminde ve gecenin ilk yarısında görülür. 1970'li yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalarda OSA'lı hastaların uykusunda normal kardiyovasküler fizyolojinin değiştiği gösterildi (48). Daha sonraki çalışmalar otonomik regülasyondaki değişikliklerin hemodinamik değişikliklere yol açtığını gösterdi (49). OSA uykuda sempatik aktivitede artış ile sonuçlanır ve bu durum kalp hızı ve kan basıncını etkiler. Sempatik aktivitedeki artış; hipoksi, hiperkapni, barorefleks yanıt, pulmoner afferentler, Müller manevrası, kalbe venöz dönüşün bozulması, kardiyak outputtaki değişiklikler ve arousal yanıt indükler (50). Apne sırasında sempatik aktivitede progresif bir artış olur ve bu artış apnenin sonunda maksimum düzeye erişir. Kan basıncı da progresif olarak artar ve apnenin kesilmesinden sonra pik düzeylere ulaşır (51). Apne sonundan bir sonraki obstrüktif olaya kadar kan basıncı ve sempatik deşarjlar yeniden yapılandırılır. Uyku süresince sempatik aktivite ve kan basıncındaki bu anormal dalgalanmaların döngü tekrarları gecede kan basıncında önemli değişikliklere yol açar. Ayrıca otonomik instabilite uyanıklığa da uzar. Uyku apnesi olan kişilerde gün içinde de sempatik aktivite ve kan basıncında önemli değişiklikler olur (52).

Normalde kan basıncı uykuda %10-20 civarında düşer ve bu fenomen "dipping" olarak bilinir (53). "Nondipping" ise uykuda kan basıncının %10'dan daha az düşmesi olarak tanımlanır ve uyku apnesinin şiddeti ile görülme

sıklığı artar (54). Uyku apnesinde nokturnal kan basıncını değerlendiren çalışmalar, kan basıncının nondipping fenomeni, nokturnal hipertansiyon ve sabah kan basıncında yükselmenin uyku apnesinde nedensel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (55). Çalışmalarda gece boyunca kan basıncının nondipping yapması, kan basıncı değişikliklerindeki artış ve nokturnal hipertansiyonun kardiyovasküler mortalite ve morbidite için gelecekteki riski öngördüğünü önermişlerdir ve gün içi yüksek tansiyondan daha iyi prognostik değeri vardır (56).

OSA'lı hastalarda hipertansiyon geliştirme riski önemlidir. Uyku apnesi olan ile olmayan grup karşılaştırıldığında, OSA'sı olan hastaların %50'sinden fazlasında hipertansiyon bulunmuştur (57). Bu risk OSA şiddeti ile orantılı bulunmuştur. Genç yaştaki hipertansif hastalar obezite, metabolik sendrom, dirençli hipertansiyon veya OSA'sı olan hastalardır (58,59). Yaşla birlikte OSA prevalansının artmasına rağmen genç hastalar hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylara daha yatkındır. Birkaç çalışmada genç hastalarda hipertansiyon ve OSA arasındaki ilişki daha güçlü bulunmuştur (60).

OSA ve metabolik sendrom arasında güçlü bir ilişki vardır. Metabolik sendrom OSA riski için oldukça güçlü, duyarlı ve spesifik bir göstergedir. Yapılan çalışmaların bulgularına dayanarak "Sendrom Z" tanımlanmış ve OSA metabolik sendromun klinik özelliklerine eklenmiştir.

OSA için yüksek risk oluşturan diğer popülasyon ilaca dirençli hipertansiyondur. İlaça dirençli hipertansiyonda OSA prevalansı 2,5 kat daha yüksektir. Efektif CPAP tedavisinin ilaca dirençli hipertansiyonu olanlarda tansiyonu düşürmede etkin olduğu bulunmuştur.

2011 yılında ACCF/AHA (American Collage of Cardiology Foundation and Association) Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly, OSA'sını hipertansiyonun ikinci nedeni olarak tanımladı. 2003 Joint National Committee 7. raporunda uyku apnesini hipertansiyonu olan hastalarda düşünülmesi gereken, hipertansiyonun teşhis edilebilen nedeni olarak tanımladı.

Hipertansiyonu olan bir hasta eğer horlama, tanıklı apne ve dinlendirici olmayan uyku semptomlarını tarif ediyor veya genç hasta, nokturnal veya sabah uyandığında yüksek tansiyon, obezite, metabolik sendrom, ilaca dirençli hipertansiyonu varsa OSA'dan şüphelenmek gerekmektedir.

İnsülin direnci, Diabetes Mellitus ve OSA: Diabetes mellitus kardiyovasküler hastalık için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Son on yılda metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus ve obezite dramatik olarak artmıştır (61). Özellikle insülin direnci, lipit metabolizmasındaki anormallikler ve metabolik sendrom ile uyku apnesi arasında bağımsız ilişki olduğunu gösteren birkaç çalışma vardır (62, 63).

Glikoz metabolizmasındaki bozulmaya uzun dönem intermittant hipoksi ve sempatik aktivitede artışın yol açtığını gösteren veriler vardır (64). Bazı çalışmalar insülin direnci ve kronik hipokseminin uyku apne sendromuna yol açabileceğini düşündürmektedir (65).

Uyku fragmantasyonları, arousallar sempatik aktivitede artış ve nörohormonal değişikliklere yol açar. Sempatik hiperaktivite glikoz metabolizmasını glikojen yıkımında artış ve glukoneogenez yoluyla etkiler. Ayrıca uyku apnesindeki metabolik sendroma yatkınlık hipotalamo-hipofizer aksın etkilenmesiyle ortaya çıkabilir. Leproult ve ark.'nın hipotezine göre glikoz intoleransı ve OSA arasındaki ilişki hiperglisemi ve kortizol artışına yol açan uyku fragmantasyonu ve hipoksiye bağlı hipotalamo-hipofizer aksın stimülasyonu (66). Sempatik aktivasyon lipolizi uyararak serbest dolaşan yağ asitlerini ve insülin direncini artırır. OSA'de var olan hipoksi, insülin direncine yol açabilen proinflamatuvar durum ve artmış sitokin düzeylerine neden olur. (67).

TNF- α sıklıkla obezite ile ilişkili insülin direncinde yüksektir. Çalışmalarda OSA'lı hastalarda OSA'sı olmayan obez hastalara göre TNF α ve IL6 düzeylerinde artış vardı (68). Glikoz metabolizmasındaki bozukluktan ve kilo artışından sorumlu olan Leptin artışı ve direncinin gelişmesi, IL6 ve inflamatuvar mediatörler insülin direncinin patogeneğinde ve metabolik sendromun gelişmesinde rol oynarlar (69).

Obezite genellikle OSA ve insülin direnci için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (70). Özellikle santral obezite uyku apnesi için en güçlü risk faktörüdür.

Uyku apnesi ve Atrial fibrilasyon: Birçok çalışma OSA ile aritmiler, koroner arter hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu, sistemik ve pulmoner hipertansiyonu içeren kardiyovasküler hastalık arasında ilişkiyi göstermiştir (71).

Aritmiler içinde en sık rastlanan atrial fibrilasyondur. Atrial fibrilasyon hipertansiyon,

koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve obezite ile ilişkilidir (72). Son yıllarda OSA ile atrial fibrilasyon arasındaki ilişkiye dair kanıtlar artmaktadır. Atrial fibrilasyonu olan hastalarda OSA prevalansı %32 ile %49 arasında değişmektedir. OSA şiddeti ile aritmi sıklığı artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar uyku apnesinin yeni başlayan atrial fibrilasyon için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Gami ve ark.'nın yaptığı çalışmada atrial fibrilasyonu olmayan 3542 hasta polisomnografi uygulanarak 5 yıl takip edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 65 yaşından genç hastalarda OSA (AHI \geq 5, hazard ratio [HR] 2.18, 95% CI: 1.34–3.54) ve nokturnal oksijen desaturasyonunun (HR 3.29, 95% CI: 1.35–8.04), yeni başlayan atrial fibrilasyonda güçlü ve bağımsız bir gösterge olduğu bulundu (73). Kangala ve ark.'nın yaptıkları çalışmada OSA'ı tedavi edilmeyen ve atrial fibrilasyonu olan hastalara tedavide kardiyoversiyon uygulanmış ve bir yıl sonraki AF rekurrensi değerlendirilmiştir. Sonuçta OSA'ı tedavi edilmeyen grupta AF rekurrensi kontrol grubuna göre oldukça yüksek (hasta grubunda %82, kontrol grubunda % 53 (P = 0.009) bulunmuştur (74).

CPAP ile OSA tedavisinin AF sıklığını azalttığına dair kanıtlar vardır. Birkaç patofizyolojik mekanizma atrial fibrilasyon ve uyku apnesi ile ilişkilidir. En önemli mekanizma akut ve kronik, otonomik sistemde ortaya çıkan değişikliklerdir. Akut değişiklikler sempatik aktivitede artış, sol atrial genişleme, inflamasyon ve atrial fibrozise bağlı iken, kronik değişiklikler kardiyak vagal aktivitede artış, kardiyak sempatik dalgalanmalar, negatif intratorasik basınç, atrial ve pulmoner venlerde gerginlik atrial fibrilasyonu ortaya çıkaran mekanizmalardır. CPAP AF'ü tetiklediği düşünülen sempatik aktivasyon, sistemik inflamasyon, hipoksemi, kardiyak disfonksiyon ve hipertansiyonu modifiye ederek AF sıklığını azaltabilir.

Uyku apnesi ve PFO: OSA'da iskemik inme riskini arttıran mekanizmalar çoktur ve hepsi iskemik olaya katkı sağlar. Aterosklerozis, tromboza yatkınlık, adrenerjik tonus artışı, aritmiler ve kardiyak uyumda bozulma, serebral damarlarda zayıf vazodilatatör cevap, serebral perfüzyon basıncında artma ile epizodik hipoksi önemli rol oynar.

Shanoudry ve ark.'nın transözofajial EKO ile OSA'da PFO prevalansını araştırdıkları çalışmada

OSA'lı hastalarda %69, kontrol grubunda ise %17 buldular (75). Benzer bir çalışma daha sonra transkraniyal Doppler ile yapıldı. OSA'lı hastada PFO prevalansı %27, kontrol grubunda %15 saptandı (76). Yapılan bu çalışmalar hasta sayısı azlığı, hasta seçiminin ve kullanılan tekniklerin farklı olması gibi nedenlerle sonuçları tartışmak için yeterince güçlü değildi. Geniş epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda PFO ile ilgili bilgi birikimine bağlı olarak, OSA ile ilişkili inmenin en azından birkaçında PFO'nun neden olduğu paradoksal embolizmin suçlu olabileceği ortaya çıktı. PFO prevalansı genel popülasyonda yüksektir (%10-30). OSA prevalansı kadınlarda %9, erkeklerde %24 ile sık bir hastalıktır. OSA ve PFO birlikteliğinden söz etmek oldukça kolaydır. OSA ve PFO birlikteliğini göstermek için epidemiyolojik veriler yetersizdir fakat OSA ve PFO prevalansında artış olduğu önerilmektedir. PFO genellikle asemptomatiktir ve OSA sıklıkla tanı almamıştır. Bu da çalışmaların küçük olması ve bilinmeyenlerin çokluğunu açıklamaktadır. Ayrıca OSA ile PFO birlikteliğinden çok OSA'lı hastalarda TIA ve inme ile ilişkisinin araştırılmasının daha doğru bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230-1235.
2. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-143.
3. Cereda C, Lavie L, Bassetti CL. Sleep disorders in neurology. New York, NY: Nova Science Publishers, 2012.
4. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29 (3): 375-380.
5. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-734.
6. Yoon K, Loke J, William L, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5: 720-728.
7. Chen YC, Wu JS, Yang ST, et al. Stroke, angiogenesis and phytochemicals. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012; 4: 599-610.
8. Lakhani SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009;7: 97. doi: 10.1186/1479-5876-7-97.
9. Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. *Curr. Neurol Neurosci rep*. 2004; 4: 164-169.
10. Medeiros CA, de Bruin VM, Andrade GM, et al. Obstructive sleep apnea and biomarkers of inflammation in ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 17-22.

11. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40: 1683-1692.
12. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
13. Saeed SA, Shad KF, Saleem T, et al. Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke. *Exp Brain Res* 2007; 182: 1-10.
14. Senes M, Kazan N, Coskun O, et al. Oxidative and nitrosative stress in acute ischaemic stroke. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 43-7.
15. Ozkul A, Akyol A, Yenisey C, et al. Oxidative stress in acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 1062-6.
16. Sedeek MH, Llinas MT, Drummond H, et al. Role of reactive oxygen species in endothelin-induced hypertension. *Hypertension.* 2003; 42: 806-810.
17. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 469-75.
18. Lee LA, Chen NH, Huang CG, et al. Patients with severe obstructive sleep apnea syndrome and elevated high sensitivity C-reactive protein need priority treatment. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2010; 143: 72-7.
19. Lui MM, Lam JC, Mak HK, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009; 135: 950-6.
20. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1052-6.
21. Dziewas R, Ritter M, Kruger L, et al. C-reactive protein and fibrinogen in acute stroke patients with and without sleep apnea. *Cerebrovascular disease* 2007; 24: 412-17.
22. Golbidi S, Badran M, Ayas N, et al. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Lung.* 2012 Apr; 190 (2): 113-32. doi: 10.1007/s00408-011-9340-1.
23. Bagai K. Obstructive sleep apnea, stroke and cardiovascular disease. *Neurologist* 2010; 16: 329-39.
24. Kizawa T, Nakamura Y, Takahashi S, et al. Pathogenic role of angiotensin II and oxidized LDL in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2009; 34: 1390-8.
25. Shamsuzzaman AS, Somers VK. Fibrinogen, stroke and obstructive sleep apnea: an evolving paradigm of cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2018-20.
26. Wessendorf TE, Thilman AF, Wang YM, et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039-42.
27. Lavie L, Polotsky V. Cardiovascular aspects in obstructive sleep apnea syndrome-molecular issues, hypoxia, and cytokine profiles. *Respiration* 2009; 78: 361-370.
28. Oyama JI, Yamamoto H, Maeda T, et al. Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 2012; 35: 231-236.
29. Varadhachary AS, Monestier M, Salgame P. Reciprocal induction of IL-10 and IL-12 from macrophages by low-density lipoprotein and its oxidized forms. *Cell Immunol* 2001; 213: 45-51.
30. Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF. Sleep disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respir Care* 2010; 55: 1322-1332.
31. Lavie L. Sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular morbidity. *Sleep* 2004; 27: 1053-5.
32. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 348-353.
33. Levy P, Pepin JL, Arnoud C, et al. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovascular Dis* 2009; 51: 400-10.
34. Tanriverdi H, Evrengül H, Kara CO et al. Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis. *Respiration* 2006; 73 (6): 741-750.
35. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140: 534-42.
36. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1054-1057.
37. 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: 61-66.
38. Gjørup PH, Sadauskienė L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 44-52.
39. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007; 131: 453-459.
40. Klingelhöfer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Varzegi M, Rütger E, Conrad B. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke.* 1992; 23: 1427-1433.
41. Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2008; 105: 1852-1857.
42. Franklin KA. Cerebral hemodynamics in obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med. Rev.* 2002; 6: 429-441.
43. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998; 97: 943-945.
44. Ogoh S, Ainslie PN. Cerebral blood flow during exercise: Mechanisms of regulation. *J Appl Physiol.* 2009; 107: 1370-1380.
45. Cassaglia PA, Griffiths RI, Walker AM. Cerebral sympathetic nerve activity has a major regulatory role in the cerebral circulation in REM sleep. *J Appl Physiol.* 2009; 106: 1050-1056.
46. Cassaglia PA, Griffiths RI, Walker AM. Sympathetic nerve activity in the superior cervical ganglia increases in response to imposed increases in arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 294: R1255-R1261.
47. Placidi F, Diomedes M, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patient with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res.* 1998; 7: 288-292.
48. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976; 85: 714-19.
49. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-904.
50. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep

apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-7.

51. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, et al. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1971; 31: 277-81.

52. Hla KM, Young T, Finn L, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008; 31: 795-800.

53. Nagata K, Osada N, Shimazaki M, et al. Diurnal blood pressure variation in patients with sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2008; 31: 185-91.

54. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005; 45: 240-5.

55. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 679-85.

56. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP fort he metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2011; 365: 2277-86.

57. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiology* 2010; 105: 1135-9.

58. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, et al. Prevalance of sleep apnea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602-7.

59. Tasali E, Ip M. S. M. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation, *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2008: vol. 5, no. 2, pp. 207-217.

60. Coughlin S. R, Mawdsley L, Mugarza J. A, Calverley P. M. A, Wilding J. P. H. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome; *European Heart Journal* 2004; 25 (9): 735-741.

61. Lévy P, Bonsignore M. R, Eckel J. "Sleep, sleepdisordered breathing and metabolic consequences," *European Respiratory Journal*, 2009; 34 (1): 243-260.

62. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. "Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics," *Chest* 2008; 133 (2): 496-506.

63. Peltier A. C, Consens F. B, Sheikh K, Wang L, Song Y, Russell J. W, "Autonomic dysfunction in obstructive sleep apnea is associated with impaired glucose regulation," *Sleep Medicine* 2007; 8 (2): 149-155.

64. Vgontzas A. N, Papanicolaou D. A, Bixler E. O, Kales A, Tyson K, Chrousos G. P, "Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and

obesity," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 82 (5): 1313-1316.

65. K. Spiegel, R. Leproult, and E. Van Cauter, "Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function," *The Lancet* 1999; 354 (9188): 1435-1439.

66. Hotamisligil G. S, Shargill N. S, Spiegelman B.M. "Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance," *Science* 1993; 259 (5091): 87-91.

67. Wisse B. E. "The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity," *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15 (11): 2792-2800.

68. Punjabi N. M, Sorkin J. D, Katz L. I, Goldberg A. P, Schwartz A.R, Smith P. L. "Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165 (5): 677-682.

69. Reichmuth K. J, Austin D, Skatrud J. B, Young T. "Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172 (12): 1590-1595.

70. Fuster V, Ryden LE, Connors DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114: e257-e354.

71. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, Fitzpatrick M. It's time to wake up! Sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Europace*. 2008; 6: 666-667.

72. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, et al. Therapy insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005; 2: 145-149.

73. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-571.

74. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 107: 2589-2594.

75. Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, et al. Prevalance of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patient with obstructive sleep apnea. *Chest* 1998; 113: 91-6.

76. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al. Prevalance of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med*. 2003; 4: 219-23.