

Obstrüktif uyku apne sendromu

Obstructive sleep apnea syndrome

Dr. Tolga Aksu, Dr. Erdoğan İlkey

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Ankara

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) toplumda çok sık görülen, birçok kardiyovasküler hastalığı etyopatogenezi ve ilerlemesinde rol oynayan bir hastalıktır. Hastalığın tanınması ve tedavisi ile medikal tedaviye yanıtız birçok kardiyovasküler hastalık tedavi edilebileceği gibi, nedenini henüz bilmediğimiz birçok hastalığın ortaya çıkması da engellenebilecektir. Bu derlemede, Sağlık Bakanlığı'nın OUAS'yi kardiyologları ilgilendiren hastalıklar arasına alması nedeniyle, konu hakkındaki yayınların gündeme getirilmesi amaçlandı.

Anahtar sözcükler: Havayolu tıkanıklığı; kardiyovasküler hastalık; uyku apnesi, obstrüktif/komplikasyon; horlama.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a frequent disorder, playing a significant role in the etiopathogenesis and progression of many cardiovascular diseases. Identification and treatment of this syndrome may enable improvement in the treatment of many cardiovascular diseases that are unresponsive to therapy, and may even help prevent development of many diseases that are still of unknown etiology. This review aims to revisit the relevant literature on the occasion of recent inclusion of OSAS among cardiovascular diseases by the Ministry of Health.

Key words: Airway obstruction; cardiovascular diseases; sleep apnea, obstructive/complications; snoring.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku ile ilişkili solunum bozuklukları başlığı altında incelenen, tıbbi açıdan tedavisi zorunlu olan, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir hastalıktır.^[1,2] En az 10 saniye süreyle ağız ve burundan hava akımının durması olarak tanımlanan apne, hastalığa neden olan mekanizma zemininde üç ana gruba ayrılır.^[1,3,4]

(i) *Santral (merkezi) apne.* Santral olarak solunum kaslarına giden uyarının olmaması, solunum güdüsünün kaybı ve sonuçta hava akımı durması tablosudur.^[1,4,5]

(ii) *Obstrüktif (tıkaıcı) apne.* Solunum merkezi ile ilgili sorunun olmadığı, üst solunum yolunu daraltan patolojilerden kaynaklanabilen, hava akımının durması ve refleks solunum eforunun olması durumudur.

(iii) *Mikst apne.* Her iki apne tipinin birlikte bulunması durumudur.^[1,3,5]

Hipopne. Hipopne için pek çok farklı tanım önerilmekte ve bunlar farklı ölçütlere dayandırılmaktadır. Örneğin bir grup, hava akımında %50

azalma yanında oksijen saturasyonunda (SaO₂) %4'lük azalma şeklinde tanımlarken, bazıları hava akımında %50 azalma ile beraber SaO₂'de herhangi bir azalmayı, bir başka grup ise SaO₂'de azalma olsun ya da olmasın hava akımındaki herhangi bir azalmayı hipopne olarak tanımlamayı önermektedir. Tanımlamadaki bu farklılık, hava akımındaki azalmayı ölçen yöntemin farklılığından kaynaklanmaktadır.^[5-7]

Obstrüktif uyku apne sendromu, tüm uyku süresince olan apnelerin ve hipopnelerin saatlik ortalaması olarak tanımlanan solunum bozukluğu indeksinin (Apne-hipopne indeksi=AHİ) 5'ten fazla olması olarak tanımlanmaktadır.^[4] Çalışmalarda OUAS yaygınlığı erkeklerde %24, kadınlarda %9 olarak bildirilmiştir.^[8]

Etyopatogenez

Obstrüktif uyku apne sendromunda gece boyu tekrarlayan apne ve hipopneler, oksijen desaturasyonu, uyanmalar ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu birçok kardiyovasküler hastalığa zemin hazırlamaktadır. Kardiyovasküler sistem hastalıklarından so-

Geliş tarihi: 02.05.2006 Kabul tarihi: 29.08.2006

Yazışma adresi: Dr. Tolga Aksu, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06420 Sıhhiye, Ankara.
Tel: 0312 - 306 11 57 Faks: 0312 - 434 36 81 e-posta: aystol@yahoo.com.tr

rumlu temel hemodinamik değişiklikler intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi ve katekolamin salınımıdır.

Intratorasik negatif basınç artışı. Uyanıklık sırasında havayolu açıklığını sağlayan asıl etken, santral sinir sisteminin kontrolünde sürekli aktif halde tutulan dilatör kas tonusudur.^[9] Obstrüktif uyku apne sendromunda, derin uykuya dalma ile bu kontrol kaybolmaktadır. Daralmış olan üst havayolundaki hızlanmış inspirasyon havası, havayolu çeperinde daha fazla negatif basınç oluşturmada ve bu emme kuvveti havayolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgede havayolu çökmekte ve apne gelişmektedir. 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.^[9,10]

Negatif intratorasik basınç, (i) katekolamin salınımını artırır; (ii) sağ kalbe venöz dönüşü artırarak ve interventriküler septumu sola kaydırarak, sol ventrikül kompliyansını azaltır, böylece sol ventrikül diastol sonu volümü azalır; (iii) torasik aorttan kanın geçişini güçleştirerek sol ventrikül ardyükünü artırır.^[9-12]

Hipoksemi. Akciğerlerde ekspansiyon (genişleme) olmadan (mekanoreseptör uyarısı olmadan) hipoksemi olması (apne sırasında olduğu gibi), karotid cisimciklerin uyarısına rağmen vagal tonusu artırmakta ve bradikardi oluşmaktadır.^[13]

Obstrüktif uyku apne sendromunda alveolar hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon ile pulmoner hipertansiyon da oluşabilmektedir.^[14]

Katekolamin salınımı. Obstrüktif uyku apne sendromunda, kan ve idrarda katekolamin düzeylerinin yüksek olduğu ve başarılı bir sürekli pozitif havayolu basıncı (SPHB) (continuous positive airway pressure) tedavisi sonrası yapılan ölçümlerde katekolamin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.^[15,16]

Ayrıca, OUAS'de fibrinojen düzeyi, trombosit agregasyonu ve aktivitesinde artış izlenir ve bu artış SPHB tedavisi ile düzelmektedir.^[17]

Klinik

Klinik bulgular majör ve minör olarak iki gruba ayrılabilir:^[1]

Majör bulgular, (i) horlama, (ii) uyku sırasında nefes kesilmesi, boğulma ve zorlukla soluma nöbetleri (tanıklı apne) ve (iii) gün boyu uyuklamadır.

Minör bulgular arasında, dikkat isteyen aktivitelerin yapılmasında ve sürdürülmesinde zorluk, fiziksel olarak dinlendirmeyen uyku ve/veya uykudan yorgun kalkma ve/veya gün içi sersemlik, kişilik değişiklikleri (sinirlilik, vb.), sabah baş ağrıları, noktüri, enürezis noktürna, empotans (erektile disfonksiyon) vardır.

Her horlayanda OUAS olmamakla birlikte, horlama OUAS'li hastaların arkadaşının veya ev halkının en sık yakınması olarak dikkati çekmektedir.

Her horlayana uyku solunum çalışması yapılmalı mı? Horlama şikayeti olan hastalarda polisomnografi uygulanması için bazı ölçütler aranmaktadır.^[18] Horlayan bir hastada, OUAS veya artmış üst havayolu direnç sendromu şüphesi, horlama şikayeti için cerrahi planı, gündüz uyuklama, tanıklı apneler, obezite, kardiyovasküler sistem hastalığı şikayetlerinden herhangi biri varsa polisomnografi endikasyonunu vardır.

Tanı

Bu grup hastalarda tanı basamakları şunlardır: (i) Apne ya da horlamanın varlığı. Hasta ya da yakını tarafından bildirilebilir; (ii) hastalığın tipi: basit horlama mı, uyku apnesi sendromu mu? (iii) uyku apnesi sendromu ise hastalığın tipi: santral mı, obstrüktif mi? (iv) hastalığın şiddeti, (v) varsa altta yatan mekanik patolojinin saptanması.

İlk dört sorunun yanıtını verecek olan tek ve altın standart inceleme yöntemi polisomnografidir.^[1] Son soruyu yanıtlayabilmek, mekanik patolojiyi saptayabilmek için ise tam bir baş-boyun muayenesi ile birlikte tüm üst havayolu fleksibl endoskopi ile değerlendirilmeli, sefalometri ve bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yararlanılmalı ve şüphelenilen hastalar uygun bölümlere yönlendirilmelidir.^[1]

Tedavi

Temel olarak OUAS'de medikal ve cerrahi olmak üzere iki tedavi yöntemi vardır:

Medikal tedavi

a. Öneriler. Uyku hijyeni (düzenli uyku, vb.), yatış pozisyonu, yaşam tarzı değişiklikleri (alkol ve sedatiflerin alınmaması), ideal kiloya ulaşılması.

b. Eşlik eden hastalıkların tedavisi. Hipotiroidi, akromegali, vb.

c. İlaç tedavisi. Üzerinde en çok çalışılan bazı ilaçlara (protriptilin, metoksiprogesteron, asetazolamid, vb.) kısmen yanıt alınmışsa da, bugün için kabul

edilen görüş OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır.

d. Mekanik aletler

(i) *SPHB ve iki düzeyli pozitif havayolu basıncı (bilevel continuous positive airway pressure) tedavisi.* SPHB devamlı pozitif havanın verildiği bir tedavi modelidir. Hem inspiryum hem ekspiryum sırasında hastaya pozitif basınçlı hava verilir. İki düzeyli pozitif havayolu basıncında ise inspiryumda verilen havanın basıncı SPHB'deki gibi yüksektir; fakat, ekspiryumda basınç düşer ve nefes alma kolaylığı sağlanır.

AASM'nin (American Academy of Sleep Medicine) hazırladığı rapora göre, SPHB tedavisi orta ve ağır dereceli (AHİ>15) OUAS'li olgularda veya hafif dereceli (AHİ=5-15) OUAS'li olup, beraberinde belirgin semptomlar, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörleri bulunan olgularda uygulanmaktadır.^[19] İlaç tedavileriyle kıyaslandığında, SPHB ile AHİ'de azalma, uyku kalitesinde düzelme ve minimum oksijen saturasyonunda iyileşmenin çok daha belirgin olduğu görülmüştür.^[19]

(ii) *Otomatik pozitif havayolu basıncı tedavisi.* Hastanın ihtiyacı olduğu anda ve ihtiyacı kadar pozitif basınç uygulanır.^[19]

(iii) *Ağız veya burun içi alet tedavisi.* Dili önde tutan araçlar, mandibulayı öne ilerleten araçlar bu grupta yer alır.^[19]

Cerrahi tedavi

Nazal cerrahi, uvulopalatofaringoplasti, uvulopalatal flep, lazer yardımcı uvulopalatoplasti, genioglossus ilerletilmesi, hiyoid ilerletilmesi, maksillo-mandibüler ilerletme, maksillomandibüler genişletme, ısı kontrollü radyofrekans doku azaltımı uygulanan cerrahi seçeneklerden bazılarıdır.^[20]

Obstrüktif uyku apne sendromu ve kardiyovasküler sistem hastalıkları

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, kardiyak aritmiler, sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği, inme ve ani ölümdür. Bu sendromun sıklığı hipertansif hastalar arasında %50, kronik kalp yetersizlikli hastalarda %25, akut koroner sendromlularda %30, inmeli hastalar arasında %60 bulunmuştur.^[21] Toplumda esansiyel hipertansiyon olarak kabul edilen hastalarda, maksimal medikal tedaviye yanıt vermeyen ya da nedeni bilinmeyen miyokard infarktüsü geçiren hastalarda

altta yatan temel nedenin tanı konmamış OUAS olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların uzun süre takip edildiği bir çalışmada beş yıllık mortalite %14.5 olarak bildirilmiş; mortalite doğrudan hastalığın ciddiyeti (AHİ şiddeti) ile ilgili bulunmuş ve çoğunlukla vasküler patolojilere bağlı olduğu vurgulanmıştır.^[22]

Peker ve ark.^[23] 30-69 yaşları arasında, hipertansiyonu veya başka bir kardiyolojik hastalığı olmayan, OUAS'li 60 hastayı ve normal sağlıklı 122 olguyu ileriye dönük olarak yedi yıl izlemişler, OUAS'lilerin %36.7'sinde, sağlıklı bireylerin ise %6.6'sında takip süresi sonunda kardiyovasküler bir hastalık ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

a) Hipertansiyon. Obstrüktif uyku apne sendromu ile hipertansiyon arasındaki ilişki birçok çalışma ile desteklenmiştir.^[23-25] İlk majör epidemiyolojik çalışma 1985'te 7511 hasta üzerinde yapılmış ve horlayan hastalarda, horlamayanlara göre hipertansiyon sıklığı erkeklerde 1.94, kadınlarda 3.19 kat yüksek bulunmuştur.^[26] Günümüzde ise OUAS'li hastalarda hipertansiyon sıklığı yaklaşık %60 olarak tahmin edilmekte ve bu oran AHİ düzeyi ile artış göstermektedir.^[27] Bir çalışmada OUAS'li 709 hastanın dört yıllık takibi sonucunda hipertansiyon gelişiminde AHİ<5 için 1.42, AHİ>15 için ise 2.89 rölatif risk (RR) artışı saptanmıştır.^[28] Hipertansif olduğu bilinmeyen 59 apneli hastayı kapsayan yakın tarihli bir çalışmada, klinik ölçümle %42, ambulatuar kan basıncı ölçümü ile %76 oranında hipertansiyon saptanmıştır.^[29] Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, OUAS'li hastalarda günüci sistolik kan basıncı belirgin farklılık göstermezken,^[30] izole diyastolik hipertansiyon sıklığında belirgin artış saptanmıştır.^[30-32]

Yapılan çalışmalar incelendiğinde hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %30'unda OUAS görülürken^[33,34] tedaviye dirençli hipertansiyonlu hastalarda bu oran artmaktadır (özellikle 50 yaş altında).^[35,36] Bir tarama çalışmasında, OUAS şüphesi ile uyku kliniğine sevk edilen 2677 (2675) olgunun 1426'sında OUAS saptanmış ve bu olguların %45.3'nün hipertansif olduğu belirlenmiştir. Geri kalan olgularda ise hipertansiyon sıklığı %22.8 bulunmuştur.^[37] Bu çalışmalar OUAS'nin hipertansiyon için diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Diğer hipertansif hastalardan farklı olarak, OUAS'li olgularda gece ve sabah kan basıncı değerleri günün diğer saatlerinden daha yüksektir. Bazı olgularda ise,

hastalığın şiddetine bağlı olarak yalnızca nokturnal hipertansiyon bile görülebilir.^[38] Özellikle tedaviye dirençli esansiyel hipertansiyonlu olguların OUAS açısından sorgulanması ve şüpheli olgulara polisomnografi yapılması önerilmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromlu olgularda AHİ derecesi, mikroalbüminüri, sol ventrikül kütle indeksi, ofis ve ambulatuar kan basıncı ile korelasyon gösterir.^[39] Hedner ve ark.^[40] sol ventrikül hipertrofinin, normotansif OUAS'lilerde de sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü ve OUAS'nin kalp yetersizliği için hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Obstrüktif uyku apne sendromuna ait patolojik süreç gece ortaya çıkmasına rağmen gündüz de devam eden hipertansiyonun nedenleri, sempatik aktivite artışı, yüksek hematokrit, yüksek kan viskozitesi, eritropoetin düzeyinde artma, nitrik oksitte azalma, anormal prostaglandin sentezi, insülin direnci, endotelin artışı, kemoreseptör duyarlılığında artış, renal hasar, kafa içi basıncı artışı, baroreseptör duyarlılığında azalma olarak gösterilmiştir.^[41]

Kan basıncının SPHB, cerrahi veya pozisyonel tedavi ile düşürülebildiği gösterilmiştir. Ortalama 12.1±22.4 ay SPHB tedavisi sonrasında hipertansif grupta sistolik kan basıncında ortalama 11.2 mmHg, diyastolik kan basıncında 5.9 mmHg düşüş sağlanmıştır (p<0.001).^[41]

b) İskemik kalp hastalığı. İskemik kalp hastalığı ile OUAS arasında da ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.^[42,43] Hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivite gibi birçok faktörün birleşik etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.^[42] Geriye dönük birçok çalışmada uykuya bağlı solunum bozukluklarının koroner arter hastalığı (KAH) için ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^[42,43]

Klinik önemi olan OUAS'li olguların %50'sinde KAH'ye rastlandığı bildirilmiştir.^[43] Her iki hastalığın birlikte görüldüğü olguların %30 kadarında ise uykunun, özellikle REM döneminde miyokard iskemisi gelişmektedir.^[43] Bu nedenle, KAH tanısı konan ve medikal tedaviye dirençli olan ya da KAH semptom ve bulguları erken yaşta başlayan olguların, OUAS açısından değerlendirilmesi gerekir. Polisomnografi sırasında KAH öyküsü olmayan OUAS'lilerde bile EKG'de iskemik değişikliklere rastlanabilmektedir.^[44,45]

Obstrüktif uyku apne sendromu ve aterosklerozda birçok belirteç, predispozan faktör ve risk faktörü or-

taktır (sigara, obezite, yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom, insülin direnci). Obstrüktif uyku apne sendromunda C-reaktif protein, tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin(IL)-6, IL-1, reaktif oksijen radikalleri ve adezyon molekülleri artar. Bunlar ateroskleroz için de risk faktörleridir.^[46] Hipoksi, nitrik oksit gen transkripsiyonunu azaltırken tedavi ile nitrik oksitte artış izlenir.^[47] Obstrüktif uyku apne sendromunda oluşan hipoksinin, oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonu ve LDL oksidasyonu yaptığı düşünülmektedir.^[48] Plazma lipid ve apolipoprotein düzeyleri uyku apne sendromlu hastalarda kontrol grubu ile benzer bulunmasına rağmen, OUAS'lilerde HDL fonksiyonlarında bozukluk ve okside LDL düzeyinde artış saptanmıştır. HDL ve LDL'de görülen bu bozukluklardan sorumlu asıl etken AHİ indeksidir.^[48]

Uyku apnesi, hipoksi ve reoksijenizasyon mekanizması üzerinden endotelin (ET) ve adezyon moleküllerinin gen ekspresyonunda artışa yol açar. Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi ile gen ekspresyonu azalır.^[49] Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda ET düzeyinde değişiklik saptanmazken, prekürsörü olan big ET-1 düzeyinde artış izlenir. Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi ile big ET-1 düzeyinde ve ET ile ilişkili vasküler hastalık düzeyinde azalma izlenir.^[50] Bu hastalarda homosistein düzeyi de artmış bulunmuştur.^[51]

Antioksidan tedavinin OUAS'de etkili bir seçenek olduğu gösterilememesine rağmen, diyetle antioksidanların eklenmesi ya da diyetle antioksidan alımının artırılması önerilmiştir.^[52] Bir çalışmada, KAH'nin OUAS'ye eşlik ettiği hastalarda SPHB tedavisi sonrası 87 aylık takipte kardiyovasküler olayların (kardiyovasküler ölüm, akut koroner sendrom, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış, revaskülarizasyon) görülme sıklığı tedavi grubunda %12, kontrol grubunda %58 bulunmuştur.^[53]

c) Obstrüktif uyku apne sendromu ve metabolik sendrom. Obstrüktif uyku apne sendromunda metabolik sendrom riski yaklaşık beş kat artar.^[54] Yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi, sigara ve alkol kullanımı gibi eşlik eden faktörler kaldırıldıktan sonra dahi bu ilişki devam etmektedir.^[55] Metabolik sendrom gelişiminde önemli rolü olan obezite, OUAS gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür ve OUAS-metabolik sendrom birlikteliğinden sorumlu faktörlerden birinin bu olduğu düşünülmektedir. Yine obeziteden bağımsız olarak OUAS'li hastalarda insülin direncinde artış saptanmış ve tedavi ile insülin duyarlılığında düzelme izlenmiştir.^[56]

d) Kardiyak aritmiler. Obstrüktif uyku apne sendromu birçok kardiyak aritminin hem başlamasında hem de devam etmesinde rol almaktadır. Apne sırasında, intratorasik negatif basınç artışının vagus sinirini ve hipokseminin de karotis cisimciğini uyarmasıyla bradiaritmiler oluşmaktadır. Hastanın nefessiz kalarak uyanması (arousal oluşumu) ile apnenin sonlanması, vagal stimülasyonu azaltmakta, sempatik sistem aktive olmakta ve böylece apneleri takiben taşiaritmiler oluşabilmektedir. Eşlik eden KAH, aritmi oluşumuna katkıda bulunabilmektedir.^[57] Obstrüktif uyku apne sendromu ile aritmilerin ilişkisini araştıran çalışmalarda, supraventriküler bradikardi ve taşikardilerin 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.^[58,59]

Bradikardi. Guillemainault ve ark.^[60] OUAS hastalarında bradikardinin, yalnızca apne sırasında oksijen satürasyonu %72'nin altına inenlerde geliştiğini bildirmişlerdir. Hastaların %10-30 kadarında atriyoventriküler blok, sinuzal bradikardi ve sinuzal arrest görülebilir. Anılan çalışmada (400 hasta), bunlar sırasıyla %8, %7 ve %11 oranında bildirilmiştir.

Taşikardi. Obstrüktif uyku apne sendromunda ventrikül ekstrasistollerine sık rastlanır. Bazı olguların Holter analizlerinde ventriküler taşikardilere de rastlanmıştır. Konjestif kalp yetersizliği ve OUAS tanısı konan 29 hastayı içeren bir çalışmada, SPHB tedavisiyle apnelerinde düzelmeye olan olguların %55'inde, uygulamanın daha ilk gecesinde ventriküler aritmilerde anlamlı düzelmeye sağlandığı görülmüştür.^[61] Başka bir çalışmada ise, OUAS ve santral uyku apneli hastalarda ventrikül aritmilerinde artış saptanmış; özellikle hipokapnik hastalarda ökapnik hastalara göre ventrikül taşikardilerinin 20 kat arttığı görülmüştür.^[62] Çalışma sonunda yazarlar, günüçi hipokapnik seyreden kalp yetersizliği hastalarına Holter ve uyku testi yapılmasını önermişlerdir.

Obstrüktif uyku apne sendromu ve atriyal fibrilasyon. Obstrüktif uyku apne sendromunda, intermitant hipoksi, karbondioksit retansiyonu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve arteriyel basınçtaki ani dalgalanmalar atriyal fibrilasyon gelişimi için risk faktörlerine sahip, kardiyak sorunu olan hastalarda atriyal fibrilasyon ortaya çıkışını kolaylaştırır.^[63] Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi, atriyal fibrilasyon oluşumunda %50 azalmaya yol açar.^[64]

Obstrüktif uyku apne sendromunda kalp pili tedavisinin rolü var mı? Bir çalışmada kalp pili ile atriyal hızlı uyarının santral ve obstrüktif uyku apne epizodlarını azalttığı bildirilmişse de,^[65] yeni bir çalışmada, özellikle obstrüktif apne tipinde, apne epizodlarında azalma olmadığı, yalnızca santral apne epizodlarının azaldığı bulunmuştur.^[66] Genel kanı OUAS tedavisinde kalp pilinin yeri olmadığı yönündedir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi santral uyku apnesi sendromunda etkili iken OUAS'de herhangi bir etkinliği saptanmamıştır.^[67]

e) Sol kalp yetersizliği. Apneler sırasında -80 cmH₂O'nun altına düşen intratorasik negatif basınç, sağ kalbe venöz dönüşü artırarak, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olur.^[9,10] Diğer yandan, yine negatif intratorasik basınç etkisi ile torasik aorttan kan geçişinin güçleşmesi, sol ventrikül ardyükünü artırır. Tüm bunlar atım volümünde azalmaya; azalmış atım volümü ile birlikte apne sırasında oluşan bradikardi ise kardiyak debide düşmeye neden olur.^[9,10] Apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basınç dışında, eşlik edebilecek hipertansiyon ve koroner arter hastalığı da OUAS'de kalp yetersizliği nedenleri arasında sayılmaktadır.^[57]

Sistolik kalp yetersizliği olan erkek hastalarda uyku apnesi sendromu %49, santral uyku apnesi sendromu %37, OUAS %12 oranında saptanmıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda OUAS'nin belirleyicileri obezite ve habitüel horlama olarak bulunmuştur; OUAS, kalp yetersizliği prognozunu da kötüleştirir.^[68] Kalp yetersizliği olan olgularda OUAS gelişimi için risk faktörleri, erkek cinsiyet, hipokapni, atriyal fibrilasyon ve ileri yaşır.^[69] Obstrüktif uyku apne sendromunda artmış beyin natriüretik peptid düzeyi, AHİ indeksinde artış ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.^[70]

Konjestif kalp yetersizliği olan olgularda polisomnografi endikasyonları, horlama varlığı, apne nöbetlerinin izlenmesi, paroksizmal nokturnal dispne varlığı, huzursuz uyku, sabah baş ağrıları, gün boyu aşırı uyuklama ve uykusuzluk hissidir.^[71]

Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi ile kalp yetersizliği olan hastalarda günlük kas sempatik aktivitesinde, sistolik kan basıncında ve kalp hızında azalma izlenmektedir. Gece SPHB tedavisiyle sempatik vazokonstriktör dış akım artışının inhibisyonu, orta ve ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda günlük kan basıncının azalmasına yol açar.^[72] Bir çalışmada,

OUAS'lilerde 60 günlük düzenli SPHB tedavisiyle bozulmuş olan bradikinine bağlı vazodilatatör yanıtın normale döndüğü saptanmıştır.^[73] Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisiyle intratorasik basınç artar, önyük, ardyük ve diyastolik doluş azalır; kardiyak performans artar.^[73]

f) Pulmoner hipertansiyon. Pulmoner hipertansiyonun OUAS'ye eşlik etmesi uzun yıllardır bilinmektedir. Uyku boyunca tekrarlayan apneler sırasında oluşan alveolar hipoksiye bağlı olarak pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner basınç artışı olabilir. Hastaların %20 kadarında gün boyu süren pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale bildirilmiştir.^[74] Bunun altındaki etken, devam eden intimal hiperplazi ve media hipertrofisi olabilir. Obstrüktif uyku apne sendromunda pulmoner hipertansiyon, hipoksemi, hiperkapni varlığıyla karakterizedir ve genellikle restriktiften çok obstrüktif havayolu hastalığıyla birlikte gösterir.^[74]

g) Sağ kalp yetersizliği. Önceden sanılanın aksine, sağ ventrikül disfonksiyonu yalnızca eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kor pulmonaleye bağlı olmamakta, bu değişkenlerden bağımsız olarak da sağ ventrikül bozukluğu olabilmektedir.^[75] Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisiyle sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30'dan %39'a yükselmektedir.^[75] *Overlap* sendromu veya obezite-hipoventilasyon sendromu olmayan saf OUAS'lilerde sol kalp yetersizliği, sağ kalp yetersizliğinden daha sık görülmektedir.^[74]

Sonuç

Günümüze kadar kardiyologlar tarafından gerekli önemin verilmediği bir hastalık olan OUAS, kulak burun boğaz, göğüs hastalıkları, nöroloji ve psikiyatri bölümlerince takip edilmiştir. Oysa, son birkaç yılda bu alanda yapılan çalışmalar irdelendiğinde OUAS'nin morbidite ve mortalitesinden sorumlu asıl etkenin kardiyovasküler sistem hastalıkları olduğu görülmektedir. Endikasyonu olan hastalarda uygulanan SPHB tedavisiyle noradrenalin sekresyonu ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu azalmakta, bozulmuş olan vazodilatatör yanıt düzelmekte; böylece, tedaviye dirençli ya da etyolojisi anlaşılamayan hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, inme ve ani ölümler kontrol altına alınabilmektedir.^[76] Ülkemiz gibi sağlık harcamalarının çok dikkatli yapılmasının gerektiği bir ülkede, saydığımız bu hastalıklar sağlık giderleri içinde çok ciddi bir yer tutmaktadır. Bu hastalarda alta yatan OUAS'nin erken tanı ve tedavisiyle mor-

bidite ve mortalite azaltılacağı gibi sağlık giderleri de ciddi şekilde azaltılabilecektir. Bu hastaların tanı ve tedavisine yönelik atılacak en büyük adım, OUAS'nin bir kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilmesi olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tuberk Toraks* 1998;46:187-92.
2. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976;58:23-30.
3. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):279-89.
4. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
5. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA Jr, Fayle RW, Troell RJ, et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 2001;24:469-70.
6. Lee-Chiong TL Jr. Monitoring respiration during sleep. *Clin Chest Med* 2003;24:297-306.
7. Köktürk O, Çiftçi TU. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tuberk Toraks* 2002;50:527-35.
8. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
9. Chokroverty S. Sleep disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-826.
10. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. *Eur Heart J* 1995;16:1293-9.
11. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;41:367-76.
12. Shepard JW Jr. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1250-9.
13. Zwillich CW. Sleep apnoea and autonomic function. *Thorax* 1998;53 Suppl 3:S20-4.
14. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary artery pressure response to hypoxia in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:193-8.
15. Sukegawa M, Noda A, Sugiura T, Nakata S, Yoshizaki S, Soga T, et al. Assessment of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome using 24-hour urinary catecholamines. *Clin Cardiol* 2005;28:519-22.

16. Boudoulas H, Schmidt HS, Clark RW, Geleris P, Schaal SF, Lewis RP. Anthropometric characteristics, cardiac abnormalities and adrenergic activity in patients with primary disorders of sleep. *J Med* 1983; 14:223-38.
17. Chin K, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Nakamura T, et al. Improvement of factor VII clotting activity following long-term NCPAP treatment in obstructive sleep apnoea syndrome. *QJ* 1998; 91:627-33.
18. Montserrat JM, Ballester E, Hernandez L. Overview of management options for snoring and sleep apnoea. *Eur Respir Mon* 1998;10:144-78.
19. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001106.
20. Li KK. Surgical therapy for adult obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2005;9:201-9.
21. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
22. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624-33.
23. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
24. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283:1829-36.
25. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
26. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvaio H, Sarna S, Heikkila K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985;1:893-6.
27. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:205-8.
28. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342: 1378-84.
29. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23:521-7.
30. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736-40.
31. Grote L, Hedner J, Peter JH. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorder. *J Hypertens* 2001;19:683-90.
32. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003;16:236-9.
33. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-8.
34. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002;57:602-7.
35. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000;18:679-85.
36. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
37. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
38. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996;19:382-7.
39. Carmona J, Oliveira L, Amado P, Dominguez L, Ananiades C, Lopes C, et al. Relationship between sleep apnea syndrome, nocturnal hypertension, microalbuminuria and aortic stiffness. *AJH* 2005;18:267.
40. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990;8:941-6.
41. Voogel AJ, van Steenwijk RP, Karemaker JM, van Montfrans GA. Effects of treatment of obstructive sleep apnea on circadian hemodynamics. *J Auton Nerv Syst* 1999;77:177-83.
42. Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
43. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997;111:387-93.
44. Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J*

- Med 1996;101:251-6.
45. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7:541-5.
 46. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tuberk Toraks* 2005;53:299-306.
 47. Phelan MW, Faller DV. Hypoxia decreases constitutive nitric oxide synthase transcript and protein in cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1996;167:469-76.
 48. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong WK, Tam S, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006;184:377-82.
 49. Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1393-6.
 50. Jordan W, Reinbacher A, Cohrs S, Grunewald RW, Mayer G, Ruther E, et al. Obstructive sleep apnea: Plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides* 2005;26:1654-60.
 51. Kóktürk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2006;100:536-41.
 52. Baldwin CM, Bootzin RR, Schwenke DC, Quan SF. Antioxidant nutrient intake and supplements as potential moderators of cognitive decline and cardiovascular disease in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2005;9:459-76.
 53. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tuberk Toraks* 2000;48:273-89.
 54. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006;100:980-7.
 55. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32-44.
 56. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
 57. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
 58. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;88:335-40.
 59. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:390-5.
 60. 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.
 61. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101:392-7.
 62. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
 63. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
 64. Arias MA, Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Sanchez A, Lopez JM, Pagola C. Obstructive sleep apnea in atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol* 2006;110:426.
 65. Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404-12.
 66. Krahn AD, Yee R, Erickson MK, Markowitz T, Gula LJ, Klein GJ, et al. Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:379-83.
 67. Oldenburg O, Toepfer V, Vogt J, Horstkotte D, Lamp B. Central but not obstructive sleep apnea can be influenced by cardiac resynchronisation therapy. *Heart Rhythm* 2005;2:98.
 68. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-8.
 69. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
 70. Usui Y, Takata Y, Asano K, Shiina K, Tomiyama H, Hirayama Y, et al. The interpretation of plasma BNP levels of patients with obesity and obstructive sleep apnea. *J Card Fail* 2005;111:S311.
 71. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
 72. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:187-91.
 73. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-6.
 74. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in

- the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9:787-94.
75. Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnoea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996; 9:945-51.
76. Collard PH, Rodenstein DO. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea. In: McNicholas WT, editor. *Respiratory disorders during sleep*. European Respiratory Monograph 10. Vol. 3, Sheffield: European Respiratory Society Journals; 1998. p.179-204.