



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**UYKU APNE SENDROMUNDA CPAP TEDAVİSİNİN
ARTERYEL SERTLİK "STİFFNESS" VE
ARTERYEL ELASTİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Salih ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2008



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**UYKU APNE SENDROMUNDA CPAP TEDAVİSİNİN
ARTERYEL SERTLİK "STİFFNESS" VE
ARTERYEL ELASTİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Salih ERYILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali AYDINLAR

Bursa – 2008

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv- v
Giriş ve Amaç	1-33
Gereç ve Yöntem	34-38
Bulgular	39-53
Tartışma	54-65
Kaynaklar	66-75
Kısaltmalar	76-77
Teşekkür	78
Özgeçmiş	79

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), ateroskleroz ve endotel fonksiyon bozukluğunun gelişimine ilerlemesine neden olan sık rastlanan bir hastalıktır. Endotel fonksiyonu non-invaziv bir metod olan aplanasyon tonometri yöntemi ile arteriyel sertlik ve elastisite ölçümleri yapılarak ortaya konabilmektedir. OUAS'da altın standart tedavi yöntemi olan CPAP tedavisinin OUAS hastalarında koroner arter hastalığı, ateroskleroz, endotel fonksiyon bozukluğu, arteriyel sertlik ve arteriyel elastisite üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Bu çalışmada CPAP tedavisi için uygun olan, CPAP tedavisine devam edebilen OUAS hastalarında, CPAP tedavisinin uzun dönemde arteriyel sertlik ve arteriyel elastisite üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalar U.Ü.T.F. Göğüs hastalıkları uyku laboratuvarında polisomnografi yapıldıktan sonra polisomnografi sonucuna göre, $AHI < 5$ olanlar kontrol grubu olarak, $AHI > 15$ olan hastalar OUAS grubunda alındı. OUAS grubunda 44 hasta, kontrol grubunda 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara Kardiyoloji polikliniğinde supin pozisyonda, aplanasyon tonometri yöntemiyle sağ radyal arter üzerinden arteriyel sertlik ölçümleri yapıldı. OUAS grubundaki hastalar 6 ay süresince takibe alındı, tedaviden 6 ay sonra arteriyel sertlik ölçümleri yapıldı. CPAP tedavisi başlanan hastalardan 35 hasta CPAP tedavisine devam etti, 9 hasta CPAP tedavisini bıraktı. OUAS grubu ile kontrol grubu ve CPAP tedavisine devam eden hastalar ile tedaviyi bırakan hastaların verileri karşılaştırıldı. Obstrüktif uyku apne sendromu grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, KAH öyküsü, hipertansiyon, diyabet, ilaç kullanımı açısından fark saptanmadı. OUAS ile kontrol grubunun arteriyel sertlik ölçümlerinden LAEI ($p=0.531$), SAEI ($p=0.243$), arasında anlamlı fark saptanmadı. CPAP tedavisine devam eden hastaların tedavinin başlangıç ve 6. ay ölçümleri LAEI ($p=0.001$), SAEI ($p=0.009$) anlamlı olarak yükselirken, tedaviye devam etmeyen hastaların başlangıç ve 6.ay LAEI ($p=0.213$), SAEI ($p=0.137$) değerlerinde ise fark saptanmadı. SAEI'deki ve LAEI'deki yükselme

ile lipid değerleri, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalp hızından bağımsızdı.

Çalışmamızda OUAS ve kontrol grubu arasında arteriyel sertlik göstergelerinde anlamlı fark saptanmadı, buna grupların heterojenliği ve hasta sayısının az olması neden olabilir, OUAS hastalarda 6 aylık CPAP tedavisi aplanasyon tonometri yöntemiyle bakılan endotel fonksiyon bozukluğu göstergelerinde anlamlı düzelme sağladığı gözlemlendi. Bu sonuç, CPAP tedavisinin OUAS hastalarında aterosklerozun durdurulması ve geriletmesinde ek katkıları olabileceği düşündürmektedir.

Bu konunun daha büyük, randomize çalışmalar ile araştırılması OUAS hastalarda aterosklerozun tedavisi açısından yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel fonksiyon bozukluğu, arteriyel sertlik "stiffness", CPAP tedavisi.

SUMMARY

Effect of CPAP Treatment for Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Arterial Stiffness and Arterial Elasticity

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common cause of atherosclerosis and endothelial dysfunction. Endothelial function is assessed by the applanation tonometry via arterial stiffness and arterial elasticity which is a non-invasive diagnostic tool. However OSAS's gold standard therapy is continuous positive airway pressure (CPAP) therapy and effects on coronary artery disease, atherosclerosis, endothelial dysfunction, arterial stiffness and arterial elasticity are interesting for investigators. In the present study we evaluated the CPAP therapy's long-term effects on arterial stiffness and arterial elasticity in OSAS patients which are appropriate for CPAP therapy.

All patients underwent a standard overnight polysomnography in the sleep laboratory of the Uludağ University Medicine Faculty. 44 patients whose apnoea-hypopnoea index >15 were determined as an OSAS group. 31 patients whose apnoea-hypopnoea index < 5 were determined as a control group. Applanation tonometry was performed on all patients while in the supine position and arterial stiffness was assessed on the right radial artery. Patients in the OSAS group were followed for six months and then re-evaluated by applanation tonometry, using the same arm. While the CPAP therapy, 9 patients of the 44 patients were excluded from the therapy. We compared the OSAS and control groups, excluded from CPAP therapy and continuation to CPAP therapy groups. The study protocol was approved by the local ethics committee, Uludağ University. Written informed consent was obtained from all patients before entry into the study.

There was no statistically important difference among the patients with OSAS and controls according to age, gender, coronary artery disease history, hypertension, diabetes, drug usage. There was no statistically important

difference among the patient with OSAS and controls according to arterial stiffness measurements: LAEI (p=0,531), SAEI (p=0,243) While clear increasing basal and sixth months values of the group which continuous to CPAP therapy LAEI (p=0,001), SAEI (0,009) There was no difference detected between basal and sixth months measurements of the group which leaved from CPAP therapy. Elevation amount of SAEI and LAEI are independent from serum lipid level, systolic and diastolic blood pressure, heart rate.

In our study there was no found significant difference for arterial stiffness between OSAS and controls. This may be due to heterogeneity of the groups and low patient count. We observed that significant improvement in endothelial dysfunction indicators assessed by applanation tonometry on OSAS patients which CPAP therapy applied for six mounths In conclusion CPAP therapy may provide additional benefits to stop or regress of the atherosclerosis in OSAS patients. It will be guide to investigate for atherosclerosis therapy in OSAS patients with larger randomized studies

KEY WORDS: Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction, arterial stiffness, CPAP therapy.

GİRİŞ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize sendrom şeklinde tanımlanmaktadır (1).

Tarihçe

Uykuda solunum bozuklukları insanlık tarihi kadar eskidir. Ancak uykunun solunum üzerine etkileri son dekatta anlaşılabilmiştir. 1919 yılında W.Osler uykuda solunum bozulmalarını ilk kez bir klinik tablo olarak tanımlamıştır. 1929'da Berger'in ilk EEG kaydını yapması, tüm uyku bozukluklarında olduğu gibi uyku apne sendromunda da dönüm noktası olmuştur. 1956'da Burwell; aşırı obezite, alveolar hipoventilasyon ve aşırı uyku hali olan olgusu için, Charles Dickens'in roman kahmanı Joe'ye atfen Pickwick sendromu ismini kullanmıştır (2,3). 1965 yılında Gastaut tarafından ilk polisomnografi uygulanmıştır (1). Guilleminault ve ark. ise ilk kez 1973 yılında Stanford Üniversitesinde kurduğu uyku bozuklukları laboratuvarında Obstrüktif uyku apne sendromu ismini kullanmıştır (4). Nazal Continuous Positive Airway Pressure=sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) 'ın 1981 yılında Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invazif olmayan güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme gelmiştir (5).

Epidemiyoloji

Günümüzde OUAS'ın prevalansı erişkin populasyonda kadınlarda %1.2-2.5, erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Young'ın 1993'te yaptığı Wisconsin

Uyku Kohort çalışmasında yaşları 30-60 arasında değişen 602 olgu polisomnografi (PSG) ile değerlendirilmiş erkeklerde %24, kadınlarda %9 oranında OUAS tespit edilmiştir (6). Ülkemizde OUAS prevalansı üzerine yapılmış bir çalışmada habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OUAS prevalansının ülke popülasyonuna uyarlanmasıyla OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (7).

Tanımlar

Apne, Latince soluk alamama anlamına gelmekte ve 10 saniye veya daha uzun süre ile ağız ve burunda hava akımı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. Üç tip apne vardır;

- 1. Obstrüktif Apne:** Solunum çabasının sürmesine rağmen, ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.
- 2. Santral Apne:** Hem solunum çabasının, hem de ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.
- 3. Mikst Apne:** Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir (8).

Apnelerin %90-95'i obstrüktif tiptedir. Mikst apneler eskiden santral apnelere dahil edilirken, günümüzde obstrüktif apneler ile aynı kategoride değerlendirilmektedir. Hipopne; 10 saniye veya daha uzun süre, ağız ve burundaki hava akımında %50 veya daha fazla azalma ile birlikte, oksijen saturasyonunda %3 düşme veya "arousal" gelişimidir. "Arousal" ise uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile apne-hipopne indeksi (AHI) elde edilir. Buna "respiratuar disturbans" indeksi (RDI) veya solunum sıkıntısı indeksi de denir. OUAS apne-hipopne indeksine göre; $5 \leq AHI < 15$ arası hafif, $15 \leq AHI < 30$ arası orta, $AHI \geq 30$ ise

ağır olarak değerlendirilir. OUAS diyebilmek için, gece boyunca oluşan apnelerin %50'den fazlasının obstrüktif tipte olması gerekmektedir (9).

Fizyopatoloji

OUAS açısından üst solunum yollarında en önemli bölge farenksdir. Farenks; nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olarak 3 bölümden oluşur. Obstrüksiyonun en sık görüldüğü alan ise orofarenksin retropalatal bölgesidir (8,10). Üst solunum yolu (ÜSY) açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler ve santral birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir (11). OUAS patofizyolojisinde rol oynayan faktörler 5 grupta toplanmaktadır ve Tablo-1'de özetlenmiştir. OUAS fizyopatolojisi ile ilgili bu 5 ana teorinin toplamından birleşik teori oluşturulmuştur. Birleşik teorinin iki ana çıkış noktası vardır. Bunlar;

- a) Kollabe olmaya meyilli farenks: Anatomik, mekanik veya nöromüsküler faktörlere bağlı, küçük ve kollabe olmaya meyilli farengeal lümen,
- b) Solunum merkezi motor çıkışı'nın azalması: Üst solunum yolu dilatör kaslarını kontrol eden merkezi sinir sistemi'ndeki motor nöronların uyarılmasında azalma sonucu, uyku sırasında üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin azalmasıdır. şekil -1'de birleşik teori özetlenmiştir.

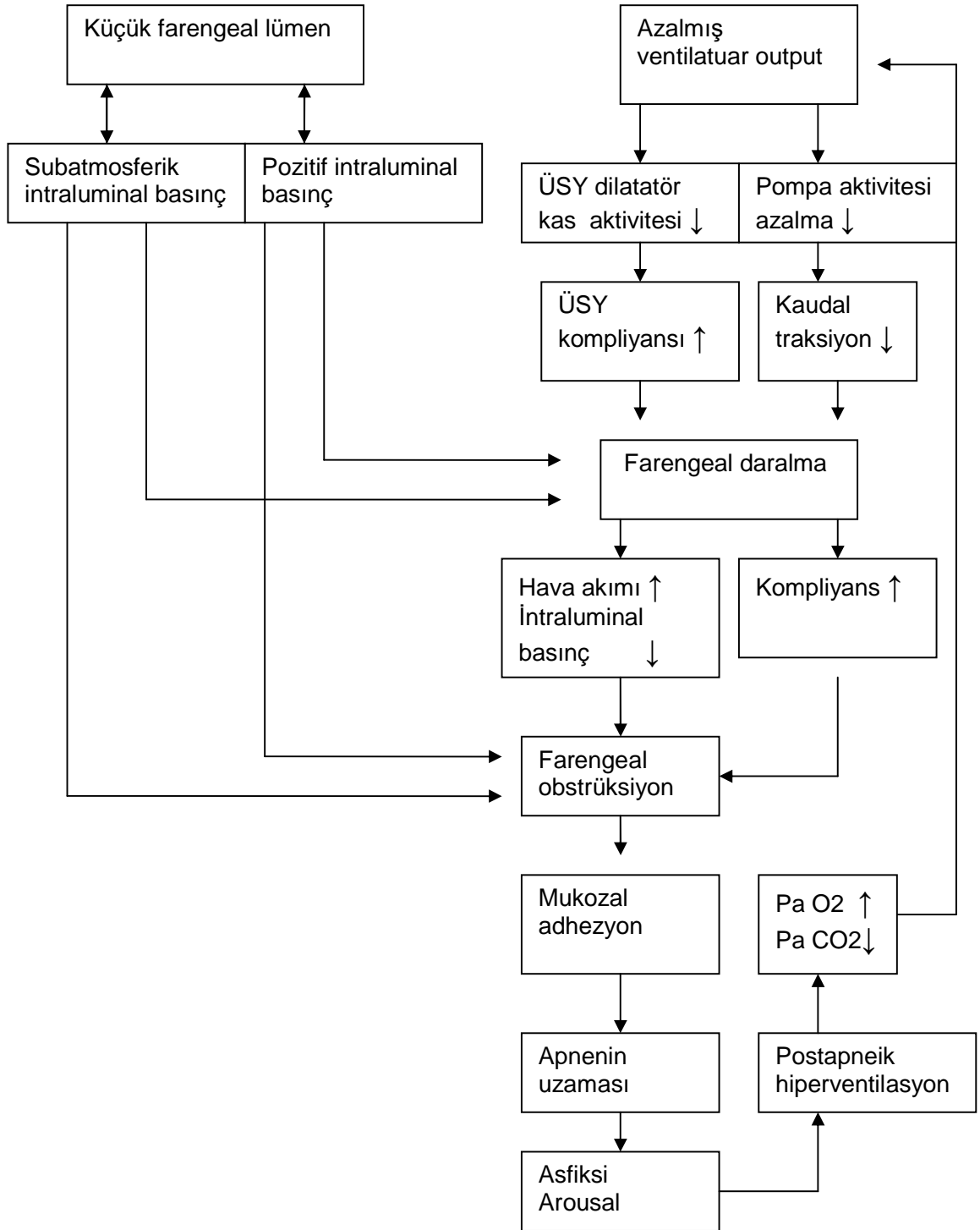
Bu teoriye göre; üst solunum yolu obstrüksiyonu patofizyolojisinde rol oynayan faktörler şekil -1'te görülmekte olup bu faktörlerin bazıları ispatlanmış, bazıları ise olası etkili faktörlerdir. Ancak bunlar arasında vazgeçilmez olanı küçük lümeni ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya eğilimli farenkstir (11). Hava ne kadar dar bir bölgeden geçerse o kadar hızlı geçer ve çevresinde o kadar fazla negatif basınç oluşturur. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli Prensibi) bu daralmayı daha da arttırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca mukozal adheziv güçler

ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon ve hipokapni ile ventilatuar motor çıkış azalır ve olay yeniden başlar (11).

Sonuç olarak üst solunum yolu obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluk arasındaki etkileşim nedeniyle gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır (11). Ayrıca, olayın ÜSY'de gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır.

Tablo-1: Uyku apne sendromu fizyopatolojisi'nde rol oynayan faktörler (11)

Genel faktörler	Yaş Cinsiyet Obezite Horlama Alkol ve sedatifler
Anatomik faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon
Mekanik faktörler	Hava yolu çapı ve şekli Supin pozisyonu Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınç Ekstraluminal basınç Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vasküler faktörler
Nöromusküler faktörler	Üst solunum yolları dilatör kasları Dilatör kas/ Diyafragma ilişkisi Üst solunum yolu refleksleri
Santral faktörler	Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum "Arousal" Sitokinler



Şekil-1: Uyku apne sendromu fizyopatolojisini açıklayan birleşik teori (11)

Genel Faktörler

Cinsiyet: Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Bu özellik erkeklerde daha kolay üst solunum yolu daralmasına ve dolayısıyla daha kolay OUAS gelişimine neden olur. Erkeklerdeki bu rezistans artışının nedeni açık değildir. Ancak vücuttaki androjenik yağ dağılımının boyun bölgesinin de içinde olduğu santral tipte olması ile ilişkili olabilir.

Yaş: Farengeal rezistans erkeklerde yaşla artar. Bu durum kilo alımıyla açıklanmıştır. Diğer yandan yaşın artışı ile üst solunum yolu kas tonüsü azalır ve horlama prevalansı da artar. Nitekim 60 yaş ve üstü erkeklerde bu oran %60'lara yükselmektedir. Ayrıca yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyonun kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkisinin rol oynadığı ve yaşlılıkla artan komorbiditelerin de üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi artırabilir (8).

Obezite: Obezitenin üst hava yolunu daraltarak kollapsa neden olması konusunda çeşitli potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak obez OUAS'lu olgular daha büyük dile, daha dar bir üst havayolu geçişine sahiptir (12). Ayrıca obez OUAS'lu hastalarda solunum kas gücünün ve akciğer hacminin azaldığı da gösterilmiştir (13,14).

Horlama: OUAS için bir predispozan faktör olmasına rağmen tüm horlaması olan kişilerde OUAS gelişmez. OUAS'lu hastalarla nonapneik horlaması olanlar arasında üst solunum yolu boyutları, nöromusküler faktörler ve bunların kombinasyonları açısından fark vardır (10).

İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaç kullanımının üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk oluşturduğu bilinmektedir. Etanol hem apne sıklığını artırır hem de apne süresini uzatır. Bu etkiler üst solunum yolu kas tonüsünün azalmasına ve arousal yanıtını deprese etmesine bağlıdır. Anestezikler de retiküler aktive edici sistem üzerine depresan etki yaparlar ve üst solunum yolu aktivitesini azaltırlar (8,10).

Genetik: OUAS'ın hem semptom hem de laboratuvar bulguları hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir (15).

Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar: Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognati) üst havayolu genişliğini azaltır. Bu faktörler OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Miksödem, akromegali, mukopolisakkaridoz ve neoplastik hastalıklarda üst solunum yolu kaslarının infiltrasyonu da OUAS' a yatkınlık oluşturur.

Boyun Çapı: Artmış boyun çapı OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Üst solunum yolu görüntüleme yöntemleri ile OUAS'da üst solunum yolunu çevreleyen dokuların total yağ volümünün normale göre arttığı saptanmıştır (8).

Baş ve Boyun Pozisyonu: Özellikle obezlerde boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır. Sefalometrik çalışmalarla başın çeşitli pozisyonlarının retroglossal alanı ve hyoid pozisyonu etkilediği gösterilmiştir. Bu pozisyonların etkisi genel vücut pozisyonundan bağımsız olarak ortaya çıkar (8,10).

Nazal Obstrüksiyon: OUAS'lu hastalarda nazal rezistans artmıştır. Bu artış ağız solunumun tercih edilmesine neden olarak nazal pulmoner refleksi tetikler, periferik pulmoner rezistans artar ve alveoler hipoventilasyon meydana gelir (10).

Mekanik Faktörler

Havayolu Çapı ve Şekli: OUAS'lu hastalarda uyanırken bile farengeal havayolu çapı normal kişilere göre daha küçüktür. Farengeal havayolunun en dar yeri olan retropalatal bölgenin OUAS'lu hastalarda da obstrüksiyonun primer

yeri olduğu bilinmektedir. Normal kişilerde farengeal havayolu horizontal konfigürasyonda iken OUAS'lu hastalarda anteroposterior konfigürasyondadır. Apneik havayolunun bu şeklinin üst solunum yolu kas aktivitesini olumsuz yönde etkilediği ve havayolunun kollabe olmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır (10).

Üst Solunum Yolu Rezistansı: Normal kişilerde uykuya geğerken rezistans 2-3 kat artar. Çeşitli basınç kateterleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde en fazla daralan bölgeler retropalatal ve retroglossal havayolu olarak saptanmıştır. OUAS'lu hastalarda dilatör kas aktivitesindeki ilave fonksiyon kaybına bağlı rezistans artar. Vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon da üst solunum yolu rezistansını değiştirebilir. Ayrıca yapılan çalışmalar rezistans artışı ile AHİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (10).

Tanı Yöntemleri

1) Semptomlar

a) Horlama: Uyku apne sendromunda horlama haftada 5 geceden fazla olur, beraber yattığı insanın yanı sıra, ev halkını ve hatta komşuları rahatsız edecek kadar şiddetlidir. En önemlisi uyku apnelilerde horlama arada oluşan apneler nedeniyle zaman zaman kesintiye uğrar ve ardından derin bir inspirasyon ile yeniden başlar. OUAS'lı hastalarda horlama sesinin 65 dB üzerinde olduğu ve bu değerin işyerleri için önerilen sınır değerinin bile üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle horlayan her insan OUAS açısından değerlendirilmeli, ancak her horlayanın da OUAS olmadığı bilinmelidir (16).

b) Tanıklı apne: Hastalar genellikle apnelerin farkında olmazlar. Ancak hastaların eşleri gürültü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu ve bu sırada göğüs ve karında paradoksal hareketin devam ettiğini tarifleyebilirler. Apne epizodları genelde 10-60 sn arasında sürer. Bu durumun hastanın eşi tarafından tariflenmesine tanıklı apne denir (16).

c) Gündüz aşırı uyku hali: OUAS'lu hastalarda gündüz aşırı uyku hali vardır. Gece boyunca uzun süre uyumalarına rağmen sabah yorgun kalkarlar. Gün içinde otobüste, trende, toplantılarda ve hatta arkadaşları arasında uyuya kalırlar. Apnelerin sayısı ne kadar fazla ve süresi ne kadar uzun ise, gündüz aşırı uyku hali de o kadar şiddetlidir. OUAS'lu hastaların % 70'de bu semptom görülebilmektedir. Hafif OUAS'lularda ise görülmeyebilir (17).

Hastalığın major ve diğer semptomları Tablo -2'de görülmektedir (17).

Tablo-2: Uyku apne sendromu semptomları

Major Semptomlar	Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uykululuk hali
Kardiyopulmoner Semptomlar	Nokturnal aritmiler Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku Uykusuzluk Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Dikkat azalması Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer Semptomlar	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal öksürük Noktüri, nokturnal enürezis Libido azalması, impotans İşitme kaybı Gastroözefageal reflü

2) Fizik Muayene

OUAS'luların çoğu servikal doku artımıyla beraber obez, kısa, kalın boyunlu olgulardır. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir (18). Tonsiller hipertrofi, uzun ve sarkık bir küçük dilin görülmesi OUAS için yol gösterici olabilir. Solunum sistemi muayenesi OUAS'a ek bir solunum sistemi hastalığının saptanmasında son derece önemli bir aşamadır. KOAH bu hastalıklardan en sık görülenidir. Tansiyon arteriyel her hastada mutlaka ölçülerek kaydedilmelidir. Tüm bunların yanı sıra hastada hipotiroidi, akromegali, Marfan sendromu, Down sendromu gibi uyku apneye yol açabilecek başka hastalıkların varlığı araştırılmalıdır.

3) Radyoloji

Sefalometri, baş ve boyun bölgesinin standart lateral grafisi üzerinde tanımlı bazı noktalar arasındaki mesafelerin ölçülmesiyle yapılan bir incelemedir (19).

Bilgisayarlı tomografi, rutinde kullanılmamakla birlikte solunum yolunun nazofarenksten larenkse kadar olan tüm anatomik boyutunu, yumuşak doku ve kemiksel oluşumlarının kesitsel alanlarını gösterir. Özellikle retropalatal ve retroglossal bölgelerin değerlendirilmesinde yararlıdır (19).

Manyetik rezonans görüntüleme, üst solunum yolunun ve adipoz doku dahil tüm yumuşak dokuların supin pozisyonda aksiyal, sagittal, koronal kesitsel alan ve hacimlerini en mükemmel şekilde gösterir (12).

Akustik Refleksiyon, ses dalgaları aracılığıyla üst solunum yolu alanının hesaplanmasını sağlar (19).

4) Endoskopi

Burundan glottise kadar üst solunum yolunun dinamik değişikliklerini incelemek ve OUAS'lılarda hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir. İnvazif olmakla birlikte radyasyon içermemesi,

uyku uyanıklık esnasında ve CPAP tedavisi altında uygulanabilir olması avantajlarıdır (12).

5) Yardımcı Tanı Yöntemleri

OUAS'lı olgularda kesin tanı koydurmasada, tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir (Tablo 3) (20).

Tablo-3. Uyku apne sendromu 'nda yardımcı tanı yöntemleri

1. Kan tetkikleri (Rutin Biyokimya, vb)
2. İdrar tetkikleri
3. Akciğer grafisi
4. Solunum fonksiyon testleri
5. Arteriyel kan gazları
6. Arteriyel kan basıncı
7. EKG
8. EKO
9. Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi
 - Multipl uyku latansı testi (MSLT)
 - Uyanıklığın korunması testi (MWT)

6) Polisomnografi (PSG)

Uyku apnesinden şüphe edilen hastalarda tanı için altın standart uyku laboratuvarında uygulanan polisomnografidir (21). OUAS ön tanısı olanlarda aşağıdaki durumlarda PSG uygulama endikasyonu vardır (18).

1. Açıklanamayan gün boyu aşırı uykululuk.
2. Açıklanamayan pulmoner hipertansiyon veya polisitemi.
3. Açıklanamayan hiperkapniyle birlikte seyreden alveoler hipoventilasyon

Ayrıca laser ile uvulopalatofaringoplasti planlanan hastalarda preoperatif klinik değerlendirmede OUAS sendromunu araştırmak amacıyla PSG rutin olarak uygulanmalıdır. Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda uygulanacak CPAP titrasyonu için PSG gereklidir (18).

Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır (22):

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektromyografi (EMG-submental)
3. Elektromyografi (EMG-tibialis)
4. Elektrokulografi (EOG)
5. Elektrokardiyografi (EKG)
6. Oral/nazal hava akımı
7. Torakoabdominal solunum hareketleri
8. Kan oksijen satürasyonu (kulak ucu-kulak memesi)
9. Vücut pozisyonu

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özefagus kateteri aracılığıyla intrapleural basınç, Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter basıncı, arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilecek diğer parametrelerdir. Uyku hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” (rapid eye movement, REM) ve olmadığı “yavaş dalga uykusu” (non rapid eye movement NREM) olmak üzere iki ayrı evrede incelenmektedir. NREM uykusu dört evreden oluşur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ve Evre 4 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. Sağlıklı popülasyonda NREM uykusu tüm gece uykusunun %75-80’ini oluşturur. OUAS’unda karakteristik PSG bulguları ise yüzeysel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM periyodunda azalma izlenir. Sık tekrarlayan apneler (Genellikle %80’den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve “arousal”lar saptanır. Klinik önemi olan olgularda $AHI > 15$ ’tir. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.

Tedavi

Genel Önlemler; Zayıflama, alkol, sigara ve sedatif kullanımının engellenmesi ve yatış pozisyonunun değiştirilmesi konservatif yöntemlerdir (23,24).

Ağız İçi Araçlar; Basit horlaması olan olgularda, CPAP tedavisini veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda mandibulayı öne iten, dili önde tutan ve böylece üst hava yolunu genişleten araçlar kullanılabilir (25).

İlaç Tedavisi; Birçok ilaç tedavisi denenmiş, ancak hiçbirinin tedavide yeri kesinlik kazanmamıştır (23).

Nazal maske ile uygulanan CPAP; OUAS hastaları için en çok kullanılan tedavi şeklidir. Polisomnografi nasıl altın standart tanı yöntemi ise CPAP'da altın standart tedavi yöntemidir. American Academy of Sleep Medicine (AASM) 'nin hazırladığı rapora göre; Orta ve ağır dereceli (AHI>15) OUAS'lılarda ve Hafif dereceli (AHI=5-15) OUAS'lı olupta beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında CPAP endikasyonu doğmaktadır. OUAS tanısı almış her hastanın öncelikle düzeltici cerrahi girişim açısından KBB uzmanı tarafından ayrıntılı muayenesi gerekir. Özellikle nazal pasajı kapatan septum deviasyonu, nazal polip gibi oluşumlar nazal maske ile uygulanan CPAP tedavisinin başarısını düşürür. KBB uzmanı tarafından nazal maske kullanımına engel bir durumu olmadığı söylenen OUAS'lılar için tedavi hastanın yüz yapısına en uygun, en konforlu nazal maske tipinin seçilmesi ile başlar (26). CPAP mekanik yolla ÜSY açıklığını sağlayan bir alettir ve bu etkisi hem normal hem de apneli bireylerde çeşitli görüntüleme yöntemleri ile de ortaya konmuştur. Özellikle aksial MR görüntüleme ile CPAP tedavisi altında retropalatal bölgenin anteroposterior çapı aynı kalırken lateral çapının arttığı açık bir şekilde gösterilmiştir. CPAP uygulanırken yapılan polisomnografik incelemelerde; apne-hipopne, horlama ve artmış solunum çabasının kaybolduğu, oksijen saturasyonunun yükseldiği, kalp atımlarının stabilize ettiği görülür. EEG'de arousallar kaybolur, REM-NREM oranları düzelir, birkaç gün sonra normal uyku fizyolojisine ait dalgalar izlenmeye başlanır.

CPAP'ın etkisiyle "arousal"ların kaybolması ve uyku bölünmelerinin engellenmesi başta aşırı uykuya eğilim olmak üzere gündüz semptomlarının düzelmesine yardımcı olur. CPAP tedavisindeki olguların taşıt kullanırken, mesleğini uygularken ve daha birçok aktivitede performansı artar, hafıza, dikkat, plan yapma yeteneği gibi bilişsel fonksiyonları düzelir. Sabah başağrıları ve yorgunluk hissi kaybolur. OUAS'ın uyku sırasında hipertansiyona yol açtığı ve bunun CPAP ile düzeldiği bilinmektedir. Ayrıca OUAS'da uyanıklık esnasında sempatik tonus artışı olur ve bu durum sistemik hipertansiyon, angina pectoris ve kardiak aritmeye yol açabilir. CPAP tedavisi ise noradrenalin sekresyonu ve sempatik sinir aktivitesini azaltmaktadır. OUAS'lılarda otonomik stress testine karşı kardiovasküler cevap düşüktür bu durum CPAP'la normale döner. CPAP, olguların %15'inde görülen noktürnal aritmileri de ortadan kaldırır. CPAP tedavisi ile sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu düzelir, pulmoner arter basıncı düşer, hemotokrit değeri azalır. Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır. 1997 yılı sonundan itibaren yapılan 6 randomize çalışmada CPAP kullanan 300 hasta plasebo veya konservatif tedavi (kilo verme, yatış pozisyonu gibi) verilenlerle karşılaştırılmış ve CPAP'ın özellikle gündüz aşırı uykuya eğilimi ortadan kaldırarak yaşam kalitesini arttırdığı anlaşılmıştır. Olguların kardiyovasküler sistem ve pulmoner hastalıklar nedeniyle hastaneye başvurma sayıları %80 oranında azalmıştır. Ayrıca trafik kazalarının sayısı 100 000 km'de 0.8'den 0.15'e düşmüştür.

BİPAP (Bi-level positive airway pressure=bifazik pozitif hava yolu basıncı) ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP'ı tolere edemeyen veya OUAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin (KOA, restriktif akciğer hastalığı, obezite-hipoventilasyon sendromu gibi) varlığında uygulanmalıdır (26). Obstrüktif uyku apne sendromu'nun en spesifik ve etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. Anatomik tıkanıklığa yol açan sorunlar (iki burun

deliğinin tıkalı olması, mikrognati, iri tonsiller, iri ve sarkık yumuşak damak gibi) cerrahi ile düzeltilmelidir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır. OUAS'lı olgularda uygulanan cerrahi tekniklerden bazıları burun ameliyatları (septoplasti, konka cerrahisi, nazal valv cerrahisi) orofarenks ameliyatları (tonsillektomi, uvulektomi, uvulopalatofaringoplasti, uvulopalatoplasti gibi) dil, dil kökü, hyoid ameliyatları (dil rökü rezeksiyonu-midline glossektomi, hyoidin asılması ameliyatları gibi), maksillo-mandibular ilerletme ameliyatları, trakeostomi'dir (27).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları

Uyku sırasında sağlıklı bireylerde solunum ve dolaşım sistemi de dahil olmak üzere tüm sistemlerde değişiklikler oluşmaktadır. Uykuda solunumun hız ve ritmi, solunum merkezinin kimyasal ve mekanik kontrolü değişmekte, ventilasyon azalmakta ve kan gazlarında değişiklikler olmaktadır. Tüm bunların uykuda solunum bozukluğu olan hastalardaki yansımaları daha belirgin olarak görülmektedir. OUAS'da uykuda ani ölümle de sonuçlanabilecek durumlar Tablo 4'de görülmektedir (28).

Obstrüktif uyku apne sendromu'nun uykuda ölüme kadar varan komplikasyonlarının temelini başlıca iki olay oluşturur. Bunların birincisi asfiksi ve kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılmasıdır. Bu durum intratorasik negatif basınç artışına ve sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur. İkincisi ise sık tekrarlayan apne ve arousallara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonudur. Ancak bu iki olay birbirinden bağımsız olmadığı gibi OUAS sonuçlarının birçoğunda ortak faktör olarak rol oynamakta ve morbidite ve mortaliteyi belirlemektedir. OUAS'lı hastalardaki mortalitenin en sık sebepleri; kardiyovasküler patolojiler serebrovasküler patolojiler, trafik kazalarıdır. OUAS'lılarda uyku sırasında artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler ölüm riski mevcuttur ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler kökenlidir.

Tablo-4: Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları

Kardiyovasküler	Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Sol kalp yetmezliği Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği Kardiyak aritmiler
Pulmoner	Overlap sendromu Bronş hiperreaktivitesi
Nörolojik	Serebrovasküler hastalık Gündüz aşırı uykululuk hali Sabah baş ağrısı Nokturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik	Bilişsel bozukluk Depresyon Anksiyete
Endokrin	Libido azalması Empotans
Nefrolojik	Noktüri Proteinüri Nokturnal enürezis
Gastrointestinal	Gastroözefageal reflü
Hematolojik	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıplar İş kaybı Evlilik sorunları Yaşam kalitesinde azalma
Diğer	İşitme kaybı Glokom

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu 'nun Kardiyovasküler Sonuçları

Uyku apne sendromunun tedavi edilmemesi durumunda, hastalığın ağırlığı ile paralel olarak ortaya çıkan komplikasyonları vardır. OUAS'da mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni, başta kardiyovasküler sistem olmak üzere diğer sistemlere ait komplikasyonlardır. Hastalarda tekrarlayan apne ve hipopneler

nedeniyle oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi, hiperkapni ve arousallara bağlı sempatik aktivite artışı kardiyovasküler komplikasyonların ileri sürülen başlıca nedenleridir. Peker ve ark. (29) ise 30-69 yaşları arasında , hipertansiyonu ve başka bir kardiyolojik hastalığı olmayan, 60'ı OUAS'lu, 122'si normal sağlıklı, toplam 182 orta yaşlı erkek olguyu prospektif olarak 7 yıl izlemişler; OUAS'lu hastaların % 36,7'sinde, OUAS'lu olmayanların ise % 6,6'sında 7 yıl içinde kardiyovasküler bir hastalık ortaya çıkmıştır. Bizim ülkemizde yapılan bir çalışmada da OUAS tanısı alan hastaların üçte birinde kardiyovasküler komplikasyon varlığı tespit edilmiştir (30).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Sistemik Hipertansiyon

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu 'nun sistemik hipertansiyon (HT) için kesin bir risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Günümüzde ilk kez OUAS Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında kabul edilmiştir (31). Çeşitli çalışmalarda sistemik hipertansiyonu olan hastalarda OUAS prevalansının %30-50, OUAS'lu hastalarda hipertansiyon prevalansının ise %40-60 olduğu bildirilmektedir (32).

Bugüne kadar bu konuda yapılmış en geniş kesitsel toplum bazlı çalışma olan ve 6132 hasta üzerinde yapılan Sleep Heart Health çalışmasında cinsiyet ve etkinlik özelliklerinden bağımsız olarak orta yaş ve üzeri erişkinlerde uykuda solunum bozuklukları ve sistemik hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. OUAS tanısı konulan 2943 olguda %62.6 hipertansiyon saptanmıştır (33). 2677 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada AHİ değerindeki her artışın hipertansiyon riskini %1 ve nokturnal oksijen saturasyonundaki %10'luk düşüşün hipertansiyon riskini %10 arttırdığı gösterilmiştir (32). Bazı OUAS'lu olgular ise hastalığın ağırlığına bağlı olarak yalnızca nokturnal hipertansiyona sahip olabilir. Özellikle tedaviye dirençli esansiyel hipertansiyon olgularının OUAS açısından sorgulanması ve şüpheli olgulara polisomnografi yapılması önerilmektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Sol Kalp Yetmezliği

Obstrüktif uyku apnesi kalp yetmezliği hastalarında sık rastlanan bir bulgudur. Javaheri ve ark. (34) 81 erkek kalp yetmezliği hastasına polisomnografi yapmışlar ve hastaların %11'inde OUAS olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada kalp yetmezliği hastalarının %40'ında santral uyku apnesi varlığı gösterilmiştir. Santral uyku apnesinde obstrüktif uyku apnesinden farklı olarak apne sırasında soluma çabası yoktur ve apneyi hiperventilasyon izler. Kalp yetmezliği hastalarında gözlenen periyodik solunumun mekanizmaları arasında artan kemorefleks sensitivitesi, hipokapni ve özellikle uyku esnasında izlenen kararsız solunum kontrolü yer almaktadır (35,36). Kalp yetmezliği hastalarında hem santral hem de obstrüktif uyku apnesi bulunabilir. Bir çalışmada kalp yetmezliği hastalarında uyku başlangıcında obstrüktif tip apne episodlarının gözlemlendiği, ilerleyen süre içinde arteriyel karbondioksit seviyelerinin apneik eşik değeri altına inmesi ile obstrüktif epizodların santral apne epizodlarına ilerlediği bildirilmiştir (37). Kalp yetmezliği hastalarında uyku ile ilişkili solunum problemlerinin tanınması hastaların prognozları hakkında fikir vermesinin yanında potansiyel ek tedavi seçeneklerinin de ortaya konmasında yardımcıdır (38). Kalp yetmezliğinde AHI'nin 30'un üzerinde saptanmasının NYHA fonksiyonel sınıflama sistemi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan daha güçlü şekilde mortaliteyi öngördüdüğü bildirilmiştir (39).

Obstrüktif uyku apne hastalarında AHI değerlerinin artması ile birlikte, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştirdiğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (40,41). OUAS'lı hastalarda sürekli kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılması, intratorasik negatif basıncı artırarak ara, sağ kalbe venöz dönüşü artırır. Sağ ventrikül hacminin artması interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalmaya neden olur. Diğer yandan yine negatif intratorasik basınç etkisi ile torasik aortadan kanın geçişinin güçleşmesi, sol ventrikül ardyükünü

artırır. Tüm bunlar atım hacminde azalmaya, apne sırasında oluşan bradikardi ise kardiyak debide düşmeye neden olur. OUAS'luların birçoğunda görülen hipertansiyon ve koroner arter hastalığı da sol ventrikül yetmezliğine katkıda bulunur. Kardiyak kontraktilitede azalma ve diyastol ve sistol sonu hacimlerde artma gözlenir (42).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Aritmi

OUAS hastalarında bradiaritmi ve taşiaritmilere neden olabilecek pek çok otonomik değişiklik söz konusudur (43). 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 ile apnenin sonlanması, vagal stimülasyonu azaltmakta, sempatik sistem aktive olmakta ve böylece apneleri takiben taşiaritmiler oluşabilmektedir. Eşlik eden KAH, aritmi oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (44). 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 (45,46). Guilleminault ve ark. (47) 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. 400 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada aritmilerin görülme oranları sırasıyla %8, %7 ve %11 olarak bildirilmiştir. Lown ve ark. (48) REM döneminde ventriküler fibrilasyon sıklığının arttığını, bu durumun artmış sempatik aktivite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda OUAS'li hastalarda ventriküler taşikardi %3-13, VEA ise %20-67 oranında saptanmıştır (47,49). OUAS ile ilişkili olarak atriyal fibrilasyon (AF) da gelişebilir. Moeve ve ark. (50) koroner by-pass

cerrahisi sonrasında AF gelişimi için OUAS varlığının bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Kanagala ve ark. (51) tedavi edilmeyen obstrüktif uyku apnesi olan hastaların başarılı kardiyoversiyon sonrası AF tekrarlaması açısından uyku apnesi olmayan gruba göre daha fazla risk altında olduklarını bildirmişlerdir. Yakın zamanlarda yayınlanan bir çalışmada, Gami ve ark. (52) obstrüktif uyku apnesi olan hastaların, AF gelişimi açısından kontrol grubuna göre 2-19 kat risk altında oldukları hesaplanmıştır. Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi, atriyal fibrilasyon oluşumunda %50 azalmaya yol açar (53). AF ve obstrüktif uyku apnesi arasında saptanan bu güçlü ilişkiden dolayı obez veya hipertansif AF hastalarının obstrüktif uyku apnesi varlığı açısından araştırılması önerilmiştir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Kalp Yetmezliği

Kapalı havayoluna karşı yapılan inspiryumda pulmoner arter basıncı belirgin olarak değişmektedir. Bu değişiklik apne fazına göre farklılık göstermektedir. Pulmoner hipertansiyon prevalansı; Bady, Alchanatis, Yamakawa ve ark. yaptıkları 3 ayrı çalışmada sırasıyla %27, %20.7 ve %22 olarak bulunmuştur (54). 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 birliktelik gösterir (55).

Önceleri OUAS'daki sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu, eşlik eden KOAH ve kor pulmonale'ye bağlanmıştır. Fakat yeni çalışmalar bu değişkenlerden bağımsız olarak sağ ventrikül bozukluğu olabileceğini göstermiştir. Herhangi bir akciğer hastalığı olmayan OUAS'lu hastalarda sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu prevalansı yüksektir. AHİ ve nokturnal oksihemoglobin desatürasyon sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu etkileyen faktörlerdir (56). Yapılan çalışmalarda 6-24 aylık CPAP tedavisi ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %30'dan

%39'a yükseldiği görülmüştür (57). Sonuç olarak açıklanamayan sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu uyku apne sendromu yönünden incelenebilir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Koroner Arter Hastalığı

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'luların % 50'sinde koroner arter hastalığına rastlandığı bildirilmiştir (58). Koroner arter hastalığı ve OUAS birlikteliği olan olguların %30 kadarında ise uykunun özellikle REM döneminde miyokardiyal iskemi gelişmektedir (59).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'lu hastalarda KAH prevalansının araştırıldığı bir çalışmada 440 OUAS'lı hastanın %24.6'sında anjiyografi ile doğrulanan KAH saptanmıştır (60). Uyku apne sendrom'lu orta yaşlı erkeklerin oluşturduğu bir kohortun yedi yıllık takip çalışmasında, koroner arter hastalığı sıklığı %36.7 olarak bulunmuş ve etkin CPAP tedavisi alanlarda bu sıklığın %6.7 olduğu ve uyku apne sendromu olmayan grupla benzerlik (%6.6) gösterdiği saptanmıştır (29).

Polisomnografi sırasında KAH öyküsü olmayan OUAS'lilerde bile EKG'de iskemik değişikliklere rastlanabilmektedir. Bu nedenle, KAH tanısı konan ve medikal tedaviye dirençli olan ya da KAH semptom ve bulguları erken yaşta başlayan olguların OUAS açısından değerlendirilmesi gerekir (61). Son yıllarda yapılan çalışmalarda OUAS' nun eş zamanlı bulunan kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (62).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda (OUAS) Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalıkları, inme ve kalp yetersizliği gibi fizyopatolojisinde endotel fonksiyon bozukluğunun önemli oranda rol oynadığı hastalıkların OUAS birlikteliği sıktır. OUAS ile ateroskleroz ilişkisi

için obesite, yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, sigara gibi pek çok risk faktörü ortaktır. Ayrıca, OUAS'unda ateroskleroz fizyopatolojisinde yer alan faktörlerden direkt olarak etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda serum CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinde ve insulin direncinde artış olduğu ve bunların da her birinin ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinmektedir (62). Nazal sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisiyle tedavi edilenlerde kan basıncında, CRP ve IL-6 düzeylerinde ve insulin direncinde düşmeler de sağlanmaktadır (62). OUAS'da tekrarlayan hipoksi atakları lipid peroksidasyonuna ve lökositlerden serbest radikal oluşumuna yol açarak NO sentezini azaltmakta ve yıkımını arttırmakta böylelikle NO biyoyararlanımı azalmaktadır (63). Hem aterosklerotik vasküler olaylarda hem de OUAS'da önemli ölçüde endotel fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, OUAS'lı hastalarda ön kol damarlarında endotel fonksiyonunun bozulduğu (asetil kolin uyarısına vazodilatör yanıtın azalmış olduğu) gösterilmiştir (64,65). Ayrıca OUAS'ın şiddeti ile de endotel fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğu da saptanmıştır (66). OUAS'da, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çok çeşitli proinflamatuvar ve protrombotik faktörlerin salınımında artış vardır, Tablo-5'de OUAS'lu olgularda vasküler patolojiler için öne sürülen mekanizmalar görülmektedir (63).

Tablo-5: Obstrüktif uyku apne sendromu'nda vasküler patolojilerin mekanizmaları

<p>Sempatik sistem tonusunda artış İstirahatte kalp hızı artışı R-R değişkenliğinin azalması Kan basıncı değişkenliğinin artması</p> <p>İnflamatuvar mediatörlerde artış C-reaktif protein İnterlökin 6 (IL-6) Tümör nekrotizan faktör (TNF alfa) Serbest oksijen radikalleri Monosit adezyon molekülleri (CD15 ve CD11c)</p>	<p>Endotel fonksiyon bozukluğu Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında azalma Endotelin-1 aktivitesinde artış Kolinergik uyarıya karşı vazodilatör yanıtın azalması İntersellüler (ICAM) ve vasküler (VCAM) adezyon moleküllerinin artması Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)</p> <p>Protrombotik faktörlerde artış Fibrinojen Trombosit agregasyon ve adezyonunun artması Plazminojen aktivatör inhibitörü</p>
---	---

Apne ve hipoksi, endotel hasarına neden olabilir. (67). Endotel hücrelerinin hipoksik strese vereceği yanıt bu stresin süresine göre iki şekilde olmaktadır (68)

1. Kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olacaktır.
2. Kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda, düz kas proliferasyonu ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açacaktır.

Endotel Fonksiyon Bozukluğu ve Aterogenez

Endotel fonksiyonundaki bozulma koroner arter hastalığının erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu her biri aterosklerozun ilerlemesine ek katkıda bulunan vazokonstriksiyon, plazma

lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, lökositlere adhezyon kapasitesinin artması, trombosit agregasyonu, trombozis ve inflamasyon gibi birçok birbiri ile ilişkili olaylara zemin hazırlar. Endotel fonksiyon bozukluğu ile birlikte artmış plazminojen aktivatör 1 ve azalmış doku plazminojen aktivatör seviyelerinin oluşturduğu koagülabilité artışı ve plak rüptürüne hassasiyetin artışı ise akut koroner sendromların oluşumunda önemli rol oynamaktadır (69).

Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önceki ateroskleroz bulgusu olduğundan erken dönemde saptanması önemlidir. Bu nedenle henüz yerleşmiş bir ortak klinik kullanımları olmamasına rağmen endotel fonksiyon bozukluğunu saptamaya yönelik çeşitli invaziv ve non-invaziv yöntemler geliştirilmektedir.

Endotel Fonksiyon Bozukluğunu Saptama Yöntemleri

Koroner endotel fonksiyonu intrakoroner asetilkolin veya benzeri agonistlerin infüzyonunun uygulandığı kantitatif anjiyografik bir yöntemle değerlendirilebilir. Endotel fonksiyonun normal olduğu durumda asetilkolin NO salgılanmasını artırarak vazodilatasyona yol açar. Ateroskleroz varlığında NO salgılanması bozulur, asetilkolin paradoksal olarak muskarinik damar düz kas hücrelerini aktive ederek vazokonstriksiyona yol açar. Bu yöntemin avantajları, ilgili vasküler yatakta endotel fonksiyon bozukluğunun direkt değerlendirilebilmesine ve bazal endotel fonksiyon bozukluğunun incelenmesine olanak tanınmasıdır. Dezavantajları ise invaziv olması, koroner arter kateterizasyonunun bilinen risklerini taşıması ve nispeten pahalı bir yöntem olmasıdır (70-72).

Pozitron Emisyon Tomografisi ile miyokardiyal kan akımı ve metabolik aktivitesi değerlendirilerek dolaylı olarak endotel fonksiyonu değerlendirilebilir. Ama bu da son derece pahalı bir yöntemdir (73).

Aterosklerotik yükün değerlendirilmesinde altın standart olan IVUS (intravasküler ultrason) ise pahalı ve invaziv bir yöntem olmasının yanında

sonuçlarının değerlendirilmesi için çok fazla klinik tecrübe gerektiğinden her hastaya her hekim tarafından uygulanabilecek bir yöntem değildir.

Erken ateroskleroz tüm damar yatağındaki endoteli etkilediğinden periferik arterlerin noninvaziv görüntülenmesinin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinin koroner ateroskleroz konusunda da bilgi vereceği düşünülerek, 1990'lı yıllarda brakial arterin yüksek frekanslı ultrasonik dalgalarla görüntülenmesi ile endotele bağımlı akıma bağılı vazodilatasyon değerlendirilmeye başlanmıştır. İşlemden önce 8-12 saatlik açlık gerektirmesi, çeşitli ilaçların alınması, test öncesi egzersiz yapılması, kafeinli, aşırı yağlı yiyecekler ve C vitamini alınmasından etkilenmesi ve brakial arter ultrasonu uygulamasının operatör deneyimine bağımlı olması bu işlemin dezavantajlarıdır. Bu yöntemin avantajı noninvaziv ve tekrarlanabilir olmasıdır (74,75).

Önemli sorunlardan birisi de koroner arter hastalığı klinik belirti vermeden önce erken aterosklerozu saptayabilmektir. Aterosklerozun koroner, periferik ve karotis arteri etkileyen diffüz bir süreç olduğu gerçeğinden yola çıkarak, kardiyovasküler olaylar oluşmadan ateromatöz plak yükünün varlığının periferik arterlerden de belirlenebileceği düşünülmektedir. Karotis ve koroner arter aterosklerozu ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Karotis intima-medya kalınlığı erken aterosklerozu saptamada güvenlidir, noninvazivdir ve kolaylıkla uygulanabilir. Ancak bu yöntem de hekim tecrübesi gerekir ve subjektivite olabilir (76,77).

Çalışmamızda kullanacağımız vasküler tonometri ve arteriyel sertlik ölçümü, endotel fonksiyon bozukluğunun tespitinde invaziv olmayan, diğer invaziv ve noninvaziv yöntemlere göre daha güvenli ve hızlı sonuç veren, brakial arter ultrasonuna göre operatör deneyimine daha az bağımlı olan ve bazal endotel fonksiyonlarını yansıtabilen bir yöntemdir. Bu yöntem, endotel fonksiyon bozukluğunun erken dönemde belirlenmesinde kullanılabilir güvenilir bir yöntemdir (78). Bu noninvazif metotlarla elde edilen parametreler prematür koroner arter hastalığının bağımsız göstergeleri olarak kullanılabilirler.

Arteriyel sertlik "stiffness" ve nabız dalga hızı "pulse wave velocity"

Arteriyel vuru kalp kontraksiyonları ile atılan kanın periferik arterler boyunca oluşturduğu dalgalanmadır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığı ile periferik boşalırken, arteriyel ağacın çap, basınç ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül miyokardiyumunun kontraksiyonları ile kanın çıkan aortaya ejeksiyonu tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağlı olarak vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, amplitüd ve formlarda ulaşır. Bu basınç dalgası invaziv kateterler veya eksternal basınç transdüserleri ile kaydedilebilir. Noninvaziv basınç transdüserlerinin en önemli avantajları arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir (79).

Periferik basınç dalgası (Şekil-4) gerçekte üç ayrı dalganın süperpozisyonuyla oluşmaktadır: (i) sistolde kalpten periferik gelen ilk dalga, (ii) diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga ve (iii) kalpte aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar. Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteriyel sertliğe, ikinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının gerçekleştiği yere ve arteriyel sertliğe bağlıdır (79).

arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir (Şekil 5). NDH'nın (PWV) majör belirleyicileri arter duvarının ve arter lümeninin özellikleridir. Çeşitli arteryel sistem modellerinin analizleri sonucu NDH (PWV)'i değerlerini veren iki ayrı formül elde edilmiştir (81).

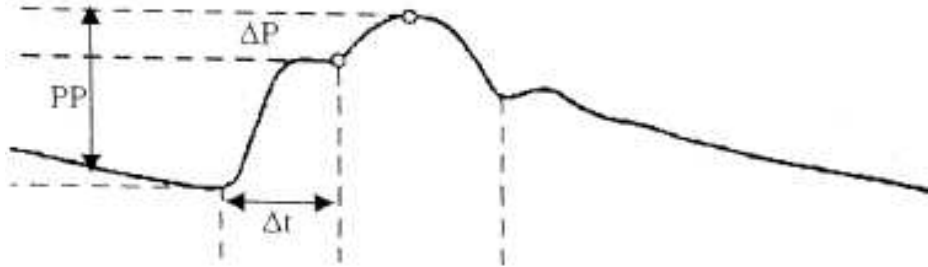
Moens-Korteweg denklemi: $PWV^2 = \Delta d / \Delta t = E \cdot h / 2r \cdot \bar{n}$

Bramwell-Hill denklemi: $PWV^2 = \Delta d / \Delta t = \Delta P \cdot V / \Delta V \cdot \bar{n}$

Distensibilite: $D = \Delta V / \Delta P \cdot V = \Delta D / \Delta P \cdot D = 1 / \bar{n} \cdot PWV^2$

Kompliyans: $C = \Delta V / \Delta P = \Delta D / \Delta P = \bar{g} \cdot R^2 / \bar{n} \cdot PWV^2$ (cm³.mmHg⁻¹)

{ h:arter duvar kalınlığı, r:arter iç çapı, R: arter dış çapı, \bar{n} : kanın yoğunluğu, ΔP : basınçtaki değişim, ΔV : hacimdeki değişim, ΔD : çaptaki değişim, E: Young'ın "elastik modülüs"ü (çapın iki katına çıkması için gerekli cm² başına basınç değişimi) }



Şekil-3: Karotis ve radyal arterden eş zamanlı basınç dalgası kaydı (82)

Arteryel sertliğin bir diğer ölçütü basınç ve akım dalgalarının eş zamanlı kaydı ile belirlenen empedanstır. Basınç dalgası ile akım dalgasının arasındaki ilişki empedansı oluşturur. Empedansın rezistanstan farkı; rezistansta sabit bir akım ve basınç ilişkisinden, empedansta ise pulsatil bir akım ve basınç

ilişkisinden bahsediliyor olmasıdır. Empedans üzerinden tanımlandığında NDH (PWV) ile ilgili farklı bir formül elde edilebilir (81).

Water-Hammer denklemi: $NDH (PWV) = Z_c \cdot \dot{n}$
{ Z_c : karakteristik empedans, \dot{n} : kanın yoğunluğu }

Arteriyel sertliğin (stiffnessin) ölçümü ve değerlendirilmesi için değişik cihazlarda NDH (PWV), nabız basıncı, empedans, distensibilite ve kompliyans dışında çok sayıda indeksler ve parametreler kullanılmaktadır. Bunların her biri farklı hemodinamik matematik modellemelerden elde edilmiştir. Proksimal çap değişimleri ve distal basınç değişimlerine bağımlı olmaları, kardiyak hız ve kontraktilite değişimlerinden direkt olarak etkilenmeleri ve arter duvarının homojen olmayan yapısından dolayı lineer olmayan bir basınç çap ilişkisi göstermeleri nedeni ile hiçbir parametre klinik kullanımda bir diğerine üstünlük sağlayamamıştır. Bu parametreler; (81)

(1) Nabız dalga hızı (NDH) (PWV): Nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanır.

$$NDH (PWV) = \Delta d / \Delta t \text{ (m/sn)}$$

(2) Distensibilite (D): Çapta basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim değişikliğidir.

$$D = \Delta V / \Delta P \cdot V = \Delta D / \Delta P \cdot D$$

(3) Kompliyans (C): Mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanır. Sistol sırasında kanı depolayan dolaşımdaki büyük arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösterir.

$$C = \Delta V / \Delta P = \Delta D / \Delta P$$

(4) Nabız basıncı (NB) (pulse pressure) (PP): Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki farktır.

$$PP = P_s - P_d$$

(5) Elastik modülüs (Peterson) (EP): Distensibilitenin tersine, çaptaki teorik olarak %100 artış için gereken basınç değişimidir.

$$EP = \Delta P \cdot D / \Delta D (\text{mmHg})$$

(6) Elastik modülüs (Young) (E): Teorik olarak çaptaki %100 artış için gerekli cm^2 ye düşen basınç değişimidir.

$$E = \Delta P \cdot D / h \cdot \Delta D (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg})$$

(7) Sertlik (stiffness) indeksi ($\hat{\alpha}$): sistolik ve diyastolik basınç oranlarının çaptaki rölatif değişimle ilişkisini yansıtır.

$$\beta = \ln(P_s/P_d) / [(D_s - D_d)/D_d]$$

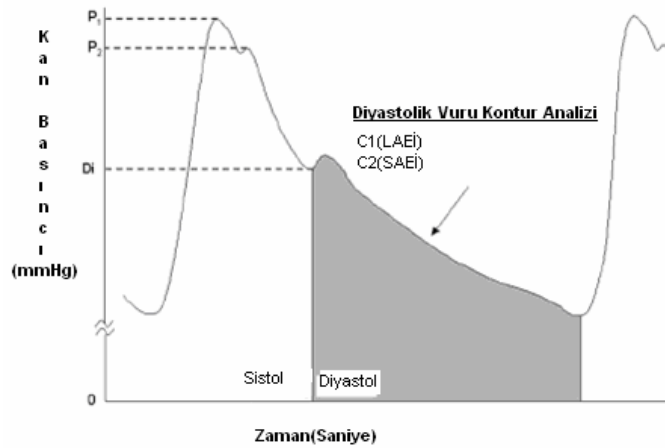
(8) "Strain" (gerinim): Uygulanan bir stresteki damar boyu değişiminin bazal damar boyuna oranı

$$\text{Strain} = \Delta L / L$$

(9) "Stress" = $P \cdot R / h (\text{mmHg})$

(10) "Augmentation" indeksi (AIx) = $\Delta P / PP$

(11) Kapasitif kompliyans (büyük arter elastisite indeksi) (LAEI) (C1) ve salınımsal (oscillatory) kompliyans (küçük arter elastisite indeksi) (SAEI) (C2): Kullanılan bu parametreler basınç zaman eğrisinin diyastolik parçasının kontür analizlerinden elde edilmektedir ve arteriyel basınç dalgasının diyastolik özelliklerini yansıtır (Şekil 6).



Şekil-4: Radyal nabız basınç eğrisinde kontür analizi ile Büyük arter elastisite indeksi (LAEI) ve Küçük arter elastisite indeksi (SAEI)' nin hesaplanması (83)

Büyük dolaşım arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösteren bu kompliyans parametreleri şu şekilde açıklanabilir:

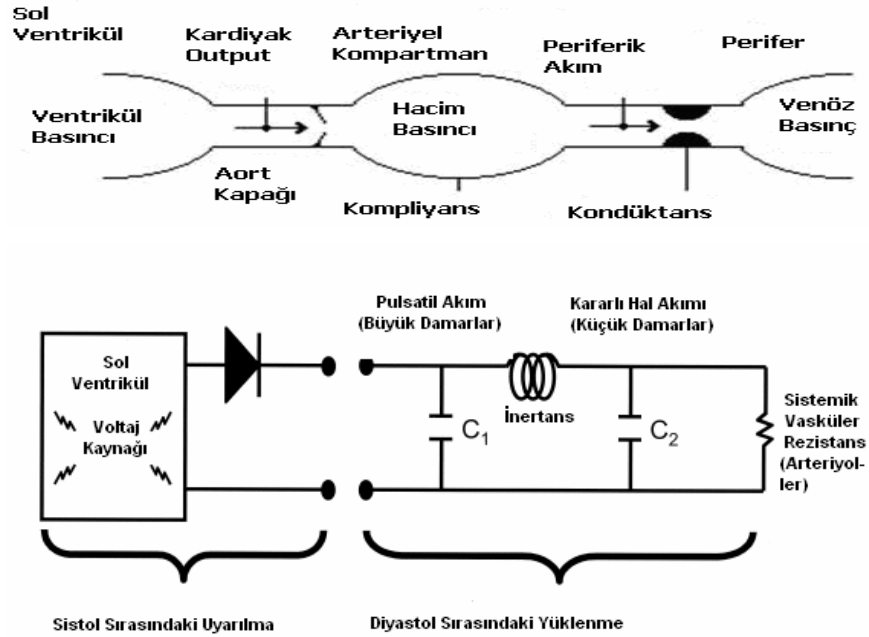
(a) LAEI (C1): Dolaşımın total bir göstergesi olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha büyük ve proksimal arteryel sistemdeki basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C1 \text{ (LAEI)} = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1})$$

(b) SAEI (C2): Dolaşımın bölgesel bir belirteci olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha küçük ve distal arteriyollerdeki salınımsal basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C2 \text{ (SAEI)} = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1}) \quad (82).$$

Her iki parametre de damar yatağının modifiye Windkessel elektrik devre modelinden matematiksel olarak formülize edilirler.



Şekil-5: Damar yatağının modifiye Windkessel modeli ve modelin elektrik devresi şematiği (84).

Büyük arter elastisite indeksindeki azalmanın (LAEI), veya başka bir deyişle büyük arterlerdeki sertliğin artmasının çeşitli popülasyonlardaki artmış

kardiyovasküler riski göstermede bağımsız bir belirteç olduğu, yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (85-89). Ayrıca büyük arterlerde gelişen sertliğin arteryel duvarda meydana gelen mekanik stres değişiklikleri ile ateroskleroza zemin oluşturduğu gösterilmiştir (90). Küçük arter elastisite indeksindeki azalma (SAEI) ile ateroskleroz arasındaki pozitif ilişki yapılan değişik çalışmalarda gösterilmiştir (90-94). Daha önce yapılan çalışmalar sağlıklı gönüllülerde küçük arter elastisite indeksinin, nitrik oksit sentetaz inhibisyonu sonrasında selektif olarak azaldığını göstermiştir (95).

Framingham çalışması ve birçok temel epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre sistolik kan basıncı ve nabız basıncı kardiyovasküler olaylar, endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz ile doğrudan ilişki göstermektedir. Arteryel sertliğin "stiffness" klasik bir ölçütü olan nabız basıncındaki (NB) "pulse pressure" artış aterosklerozun ve endotel fonksiyon bozukluğunun daha geç dönemlerinde belirginleştiği için elastisite ölçümlerinden daha az sensitiftir. Elastisitenin en önemli göstergelerinden biri de arteryel sertlik ölçümüdür. Arteryel sertlikteki artış nabız basıncında ve kalbin iş yükündeki artışa ve miyokardiyal perfüzyonda azalmaya eşlik eder. Arteryel sertlik ve elastisite ölçümleri farklı periferik arterlere uygulanan noninvaziv yarı-otomatik aplanasyon tonometri yöntemleri ile daha duyarlı olarak yapılabilmektedir. Noninvaziv metotlar ile elde edilen parametreler prematür koroner arter hastalığının varlığının ve yaygınlığının bağımsız göstergeleri olarak kullanılabilir (96).

Artmış arter sertliği ve azalmış arteriyel elastisite sıklıkla birçok kardiyovasküler risk faktörüne eşlik eder ve aterosklerozun hem zemininde yer alır hem de sonucunda gelişir. Arteriyel sertleşme genelde periyodik streslerin sebep olduğu arteriyel duvar dejenerasyonuna ve arteriyel dilatasyona cevap olarak gelişmektedir. Arteriyel sertlik birçok hasta grubunda alışıla gelmiş risk faktörlerinden bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak rol oynamaktadır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda CPAP tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğu belirteçlerinin (nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF-alfa, IL-6 ve CRP düzeylerinde azalmanın ve NO seviyelerinde iyileşmenin) düzeldiği

gösterilmiştir (64,97,98,99). OUAS hastalarda CPAP tedavisinin endotel üzerine vazokonstriktif molekülleri, ve endotel adhezyon molekülleri olumlu yönde etkili olduğu gösterilmiştir (100). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında CPAP tedavisinin aterosklerozun erken belirteçleri üzerine düzeltici etkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (101,102,103). Çalışmamızda ise bu amaçla literatürde daha önce bu amaç için kullanılmayan arteriyel sertlik göstergeleri kullanıldı. Bu yöntemin non-invaziv, kolay uygulanabilir, operatöre bağımlılığının az olması gibi üstünlükleri vardır.

Ultrasonik metod olan aplanasyon tonometri yöntemi ile ölçülen arteriyel sertlik parametrelerinden LAEI, SAEI ölçülerek OUAS hastalarada CPAP tedavisinin arteriyel sertlik "stiffness" ve elastisite üzerine etkisini gözlemlemeyi amaçladık.

Bu veriler ışığında çalışmanın amacı, PSG yapıldıktan sonra OUAS tanısı alan ve CPAP tedavisi başlanmasına karar verilen hastalarda uzun dönemde CPAP tedavisinin arteriyel sertlik ve arteriyel elastisite üzerine etkilerini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Aralık 2006 ile Ekim 2007 tarihleri arasında U.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D. uyku laboratuvarında polisomnografi sonucuna göre uyku apne sendromu tanısı alan 66 hasta ile uyku apne sendromu olmadığı tespit edilen ve basit horlama olarak değerlendirilen 31 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Her bir hasta yatak partneri ile birlikte sorgulandı. Olgular horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali ve Epworth uykululuk skalası baz alınarak değerlendirildi. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı), antropometrik ölçümleri (boy, kilo, BKİ, boyun çevresi) belirlendi. Polisomnografi sonuçlarına göre uyku apne sendromu tanısı $AHI > 15$ olmasına göre belirlendi ve yine polisomnografi sonuçlarına göre basit horlama olarak $AHI < 5$ olmasına göre belirlendi. Hipotiroidi, malignensi, kronik renal yetmezlik hastalığı olanlar, yeni statin veya fenofibrat başlananlar, yeni anihipertansif tedavi başlanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Dışlama kriteri bulunmayan ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak araştırmaya katılmayı kabul eden hastaların hepsine polisomnografi öncesi öykü, fizik muayene, Epworth uykululuk skalası ile değerlendirme, PA Akciğer Grafisi, Waters Grafisi, solunum fonksiyon testi, EKG, hemogram, serumun biyokimyasal değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 14 Kasım 2006 tarih ve 2006-22/11 nolu karar ile onay alındı.

Hastalar Kardiyoloji polikliniğinde değerlendirildi, fizik muayeneleri ve rutin laboratuvar testleri yapıldı (üre, kreatinin, hemogram, AKŞ, total kolesterol, HDL, TG) yapıldı. Sonrasında çalışma için uygun olan hastalara supin pozisyonda, aplanasyon tonometri yöntemiyle ve ardışık olarak üç kez sağ radyal arter üzerinden arteriyel "stiffness" ve "pulse wave velocity" ölçümleri yapılırken aynı esnada sol brakial arterden kan basıncı ölçümleri yapıldı.

Daha sonra OUAS tanısı alan hastalardan CPAP tedavisi başlanan 44 hasta klinik, laboratuvar, hemodinamik olarak takip edildi. Takip esnasında 35 hasta

CPAP tedavisine devam etti. Tedaviye devam eden 35 hasta altıncı ayın sonunda CPAP tedavisi kullanıyordu, 9 hasta CPAP cihazını tolere edemediğinden tedaviye devam edemedi. Altıncı ay sonunda 35 hastanın klinik, labarutuar özellikleri değerlendirildi, supin pozisyonda, aplanasyon tonometri yöntemiyle ve ardışık olarak iki kez sağ radyal arter üzerinden arteriyel "stiffness" ve "pulse wave velocity" ölçümleri yapıldı. Tedaviye devam edemeyen 9 hasta ayrıca değerlendirildi ve bu hastaların altıncı ay sonundaki arteriyel "stiffness" ölçümleri yapıldı.

Uyku Çalışması

Bütün hastalara Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics p-series: Compumedics, Melbourne, Australia) kullanılarak tüm gece polisomnografisi (PSG) yapıldı. Bütün katılanlar yaklaşık olarak saat 20:30'da uyku laboratuvarında bulundular ve yaklaşık saat 22:30'da PSG başlatıldı. Polisomnografi kaydı iki elektroensefalografi (EEG) kaydı (C3/A2 ve O2/A1), iki elektrookülogram (EOG) kaydı, bir submental elektromyogram (EMG) kaydı ve bir elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile oluşturuldu. Solunum monitörizasyonu oronazal hava akımı ölçümü (oronazal termistör ile), pulseoksimetri ile hemoglobin oksijen satürasyonu (SaO₂ tırnak oksimetri yolu ile ölçülür), göğüs duvarı (pletismografi ile), karın solunum hareketleri ve vücut pozisyonunun takibi ile yapıldı.

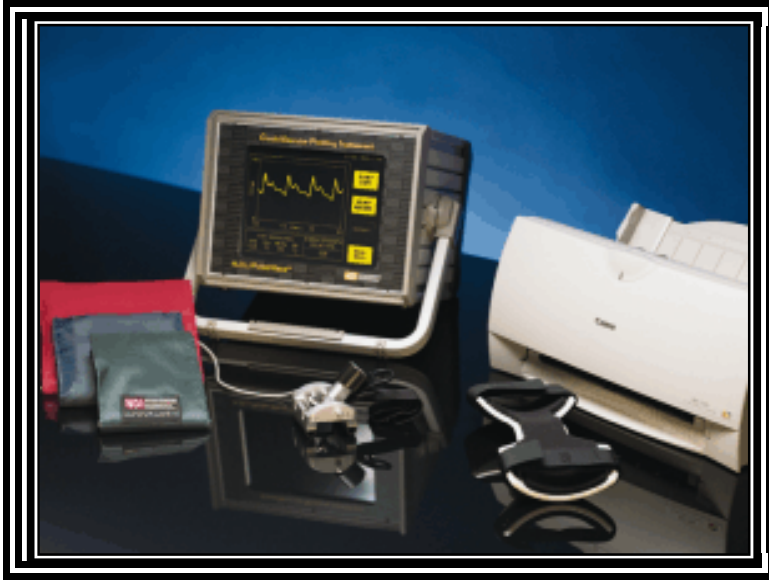
Uyku evrelemesi Rechtschaffen ve Kales'in standart kriterlerine uygun olarak yapıldı. Uyku süresince nazal hava akımı düzenli ve dikkatli olarak analize edildi. Apne, hava akımında en az 10 sn durma epizodunun izlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne de, termistör sinyal amplitütünde en az 10 sn süren en az %50 azalma ile birlikte, oksijen satürasyonunda %3 düşme ya da "arousal" gelişimi olarak belirlendi. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile apne-hipopne indeksi (AHİ)

elde edildi. AHİ >15 olan olgular OUAS, AHİ <5 olan olgular kontrol grubu olarak alındı.

CPAP Tedavisi

Arteriyel "Stiffness" Ölçümleri:

Hastalara polisomnografi sonrası; HDI Pulsewave Profiling Instrument, CR000344 seri nolu cihazla, supin pozisyonda, aplanasyon tonometri yöntemiyle ve ardışık olarak iki kez sağ radyal arter üzerinden arteriyel stiffness ölçümleri yapıldı. CPAP tedavisi başlanan hastalara bu ölçümler altıncı ayın sonunda tekrar yapıldı.



Şekil-6: Nabız Dalga Hızı ve Arteriyel sertlik ölçüm cihazı



Şekil-7: Nabız Dalga Hızı ve Arteriyel Sertlik ölçüm cihazının sağ radyal arter üzerine yerleştirilmesi

Bu ölçümlerden elde edilen parametreler şunlardır: (i) Sistolik kan basıncı (SKB) (mmHg), (ii) Diyastolik kan basıncı (DKB) (mmHg), (iii) Ortalama kan basıncı (OKB) (mmHg), (iv) Nabız basıncı (NB) (mmHg), (v) Kalp hızı (HR) (vuru/dk), (vi) Hesaplanan kardiyak ejeksiyon zamanı (CET) (msn), (vii) Hesaplanan vuru hacmi (SV) (stroke volume) (ml/vuru), (viii) Hesaplanan kardiyak output (CO) (L/dk), (ix) Hesaplanan kardiyak indeks (CI) (L/dk/m²), (x) Büyük arter elastisite indeksi (Kapasitif arteriyel kompliyans) (C1) (LAEI) (ml/mmHg x 10), (xi) Küçük arter elastisite indeksi (Osilatuar arteriyel kompliyans) (C2) (SAEI) (ml/mmHg x 100), (xii) Sistemik vasküler rezistans (SVR) (dyne·sn·cm⁻⁵), (xiii) Total vasküler empedans (TVI) (dyne·sn·cm⁻⁵)

Çalışmamızda bu verilerden LAEI ile SAEI kullanıldı. LAEI, SAEI nin altı aylık CPAP tedavisi altındaki değişimleri saptandı. Başlangıç ve altıncı ay sonrası değerler karşılaştırıldı.

İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 15.0 versiyon Windows paket programı kullanılarak yapıldı. OUAS ve kontrol gurubuna ait veriler T-testi, Chi-Square ve Mann-Whitney testleri ile karşılaştırıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk. testi ile incelenmiştir. CPAP kullanan ve kullanmayan hastaların başlangıç ve altıncı ay değerleri değişiklik için normal dağılım gösteren veri için T-testi, normal dağılım göstermeyen değerler için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Değerler \pm standart deviasyon (SD) olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D. Uyku laboratuvarında polisomnografi yapılan ve kardiyoloji polikliniginde klinik, fizik muayene, laboratuvar ve hemodinamik yönden değerlendirilen ve arteriyel "stiffness" ölçümleri yapılan 97 hasta çalışmaya alındı, polisomnografi sonucuna göre AHİ >15 olan 66 hasta OUAS, AHİ <5 olan 31 hasta kontrol grubu olarak alındı. OUAS tanısı alan 66 hastadan 44 hasta CPAP tedavisi endikasyonu aldı ve CPAP tedavisi başlandı, 44 hasta altı ay sonunda tekrar değerlendirildi, 44 hastadan 9 hasta değişik nedenlerle (cihazı tolere edemediğinden v.s.) tedaviyi bıraktı. Tedaviyi tamamlayan 35 hasta, altıncı ayın sonunda CPAP tedavisine devam ediyordu. Altıncı ayın sonunda 44 hastanın klinik, fizik muayene, laboratuvar bulguları değerlendirildi, arteriyel sertlik ve "pulse velocity" ölçümleri tekrarlandı.

OUAS grubunda 54 Erkek (%82), 12 kadın (%18), yaş ortalaması 51.7.± 10, kontrol grubunda 20 erkek (% 64), 11 kadın (% 36), yaş ortalaması 49.9±9 idi. OUAS ve kontrol grubunun bazal karakteristik özellikleri Tablo 6'da görülmektedir. Her iki grup arasında yaş (p=0.388), cinsiyet (p=0.062) açısından fark görülmedi. Epworth uykululuk skalası OUAS grubunda (13±4), kontrol grubuna göre (10.3±4) anlamlı olarak daha fazlaydı (p= 0.004).

Olguların ortalama VKİ değeri OUAS da 31.9±5.2 kg/m² iken kontrol grubunda ise 30.7±4.5 idi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.259). Ortalama sistolik kan basıncı, OUAS'da 142.±16.7mmHg, kontrol grubunda 132.39±16.3 saptandı, istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.005). Ortalama kan basıncı OUAS' da 106.1±16.4 mmHg, kontrol grubunda ise 97.1±11.1 mmHg saptandı (p=0.005), diyastolik kan basıncı OUAS da 83.5±10.5 mmHg kontrol grubunda ise 77.1±9.5 mmHg ölçüldü (p=0.005) ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo-6).

OUAS olan ile kontrol grubunda arasında total kolesterol ($p=0.138$), HDL-K ($p=0.690$), LDL-K ($p=0.399$), trigliserid ($p=0.335$) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı, yine iki grup arasında diyabet varlığı (sırasıyla OUAS da, kontrol grubu) %1.5, %0.1 ($p=0.327$), hipertansiyon varlığı; %37.8, %32.2 ($p=0.591$), KAH öyküsü; %10.6, %6.4 ($p=0.566$), sigara kullanımı; %18.1, %16.1($p=1$), ACE inhibitörü/ARB kullanımı; %31.8, %25.8 ($p=0.546$), beta-bloker kullanımı; %18.1, %16.1 ($p=0.374$), Ca-kanal blokeri kullanımı; %13.6, %16.1 ($p=0.763$), statin kullanımı; %18.1, %16.1 ($p=0.804$) yönünden farklılık saptanmadı. Açlık kan şekeri ($p=0.416$), üre ($p=0.053$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-6).

Tablo-6: Uyku apne sendromu ve kontrol grubunun başlangıç karakteristik özellikleri

	OUAS (n:66)	Kontrol (n:31)	P
Yaş (yıl)	51.7± 10	49.9±9	AD
Cinsiyet (erkek/kadın)	54/12	20/11	AD
Sigara içen/içmeyen	12/54	5/26	AD
Hipertansiyon	25/66(%37.8)	10/31(%32.2)	AD
Diyabetes Mellitus	10/66 (%1.5)	2/31(%0.1)	AD
Koroner arter hastalığı	7/66(%10.6)	2/31(%6.4)	AD
Statin kullanımı	12/66(%18.1)	5/31(%16.1)	AD
Ca-kanal blokleri kullanımı	9/66(%13.6)	5/31(%16.1)	AD
Beta-bloker kullanımı	12/66(%18.1)	3/31(%9.6)	AD
Ace inh./arb kullanımı	21/66(%31.8)	8/31(%25.8)	AD
Epworth skoru	13± 4	10.3± 4	0.004
VKİ (kg/m ²)	31.9±5.2	30.7±4.5	AD
SKB (mmHg)	142.±16.7	132.39±16.3	0.004
DKB (mmHg)	83.5± 10.5	77.1±9.5	0.005
OKB(mmHg)	106.1 ± 16.4	97.1±11.1	0.005
T. Kolesterol (mg/dl)	199.5 ± 36	190.8±20.9	AD
HDL-K (mg/dl)	43 ± 10	43.2±6.7	AD
LDL-K (mg/dl)	125 ± 29	118.7±20.1	AD
Trigliserid (mg/dl)	159 ± 57.5	147.8±59.9	AD
AKŞ(mg/dl)	108.8 ± 36.4	101.1±21	AD
Üre (mg/dL)	32±11.7	32.8±6.4	AD
Hemoglobin (g/dL)	14.5±1.2	14.3±1.1	AD
Hematokrit (%)	43.5±3.5	41.7±4.3	AD

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı , OKB: Ortalama Kan Basıncı, AKŞ: Açlık Kan şekeri, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, OUAS: Uyku Apne Sendromu, AD:Anlamli değil
Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.
p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

OUAS tanısı koyabilmek ve hastalığın ağırlığını tespit edebilmek amacı ile her bir hastaya polisomnografi yapıldı. OUAS ve kontrol grubunun polisomnografik bulguları Tablo-7’de özetlenmiştir. OUAS grubunda uyku evrelerinden NREM III-IV’cü evreler, uykuda ortalama oksijen satürasyonu, anlamlı derecede azalırken; “arousal” indeksi, apne-hipopne indeksi, apne-hipopne süresi ve oksijen satürasyonunun %90’ın altında geçirdiği süre ve

Oksijen satürasyonunun %80'in altında kalma süresi OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artma saptandı ($p < 0,05$). Uyanıklıkta ortalama oksijen satürasyonunda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.506$)

Tablo-7: Uyku apne sendromu ve kontrol grubunun polisomnografik özellikleri

	OUAS (n:66)	Kontrol (n:31)	P
Hızlı göz hareketler süresi (dk)	58± 29.7	57,7±36	AD
Evre 3,4 süresi(dk)	27,8± 24.8	57,6±34.1	<0.001
Uyku etkinliği (%)	83,6±9	76,3±13.9	0.010
Uyanıklıkta ortalama oksijen satürasyonu (%)	94,1±3	94±4.4	AD
Uykuda ortalama oksijen satürasyonu (%)	89,2±6.1	94,6±1.9	<0.001
Ortalama desatürasyon (%)	9,2±5.3	4,4±2.3	<0.001
Oksijen satürasyonunun % 90'ın altında kalma süresi(dk)	64±93.8	3±11	<0.001
Oksijen satürasyonunun % 80'in altında kalma süresi(dk)	17±43.3	1±1	<0.001
Apne-hipopne süresi (dk)	144,6±86.3	3,1±3.1	<0.001
AHI	50,1±24.4	1,7±1.5	<0.001
Arousal indeksi	33,3±20.2	18,3±8.5	<0.001

Değerler ortalama ± standart deviasyon olarak verildi
 $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
 AD:Anlamlı değil, OUAS:Uyku apne sendromu

Obstruktif Uyku Apne sendromunun varlığı ile arteriyel "stiffness" arasındaki ilişkinin tespiti için Obstruktif Uyku Apne sendromu olan grup ile olmayan grup (kontrol grubu) arasında yapılan arteriyel sertlik ölçümlerinin istatistiksel karşılaştırmaları yapıldı. Yapılan değerlendirmelerde her iki grup için PP, SV, CO, CI, LAEI (C1), SAEI (C2), SVR ve TVI değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-8). Sadece kardiyak atım göstergelerinden SVI ve CET' da OUAS'unda daha düşük saptandı (sırasıyla p değerleri; $p=0.002$, $p=0.008$) (Tablo-8).

Tablo-8: Uyku apne sendromu ve kontrol grubundaki hastaların arteriyel sertlik değerlerinin karşılaştırılması

	OUAS (n:66)	Kontrol (n:31)	P
PP (mmHg)	58,9±12.3	54,5±10.4	AD
PR (vuru/dk)	76,5±12.6	69,4±11.7	0.010
CET (msn)	284,8±34.3	303±28.4	0.008
SV (ml/vuru)	72,5±14.6	77,3±11.5	AD
SVI (ml/vuru/m ²)	36,2±6.7	40,9±6.5	0.002
CO (l/dk)	5,4±0.8	5,3±0.7	AD
CI (l/dk/m ²)	2,7±0.3	2,8±0.4	AD
LAEI (C1) (ml/mmHg×10)	12,6±3.8	13,7±5.2	AD
SAEI (C2) (ml/mmHg×100)	5,4±3	6,2±3.2	AD
SVR (dyne.sn.cm-5)	1399±354.6	1314,7±311.7	AD
TVI (dyne.sn.cm-5)	146,4±56.5	145,2±36.7	AD

PP: Nabız Basıncı, PR: Nabız Hızı, CET: Kardiyak Ejeksiyon Zamanı, SV: Vuru Hacmi, SVI: Vuru Hacmi İndeksi, CO: kardiyak Output, CI: Kardiyak İndeks, LAEI (C1): Büyük Arter Elastisite İndeksi, SAEI (C2): Küçük Arter Elastisite İndeksi, SVR: Sistemik Vasküler Razistans, OUAS: Uyku apne sendromu, TVI: Total Vasküler İmpedans, AD: Anlamlı Değil
Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir, p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

CPAP tedavisi başlanan olgulardaki, başlangıç ve altıncı ay VKİ, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, açlık kan şekeri ve lipid parametreleri açısından değişimi araştırmak için normal dağılmayan değişkenler için Wilcoxon testi, normal dağılan değişkenler için ise eşleştirilmiş örneklem için t testi kullanıldı. VKİ' si (p=0.089), açlık kan şekeri, (p=0.763), total kolesterol (p=0.751), HDL (p=0.812), TG (p=0.688), LDL (p=0.506), sistolik kan basıncı (p=0.817), diyastolik kan basıncı (p=0.986) ve ortalama kan basıncındaki değişim (p=0.149)'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-9).

CPAP tedavisi başlanan hastaların başlangıç ve altıncı ay sonundaki SV, SVİ, CO, CI, CET, PP, PR, SVR, TVİ, LAEI (C1) ve SAEI (C2) 'deki değişimlerinin anlamlılığı normal dağılmayan değişkenler için Wilcoxon testi, normal dağılan değişkenler için ise eşleştirilmiş örneklem için t testi ile

araştırıldı. LAEI (C1)'deki artma (ortalama 13.1 ml/mmHg \times 10'den 16.6 ml/mmHg \times 10 ya) anlamlı bulundu (p=0.001). SAEI (C2)'deki artış (ortalama 6.04'ml/mmHg \times 100 den 6.89 ml/mmHg \times 10' a) anlamlı saptandı (p=0.009) (Tablo-9).

CPAP tedavisi başlanan hastaların altıncı ayda SV'de artma (ortalama 74 ml/vuru den,84.6 ml/vuru'ya) ve SVI'nde artma (ortalama 36.5 ml/vuru/m² dan, 41,7 ml/vuru/m²'ye) istatistiksel olarak anlamlı saptandı.(p değerleri sırasıyla; <0.001, 0.001), nabız hızında azalma (ortalama 76 vuru/dk' dan 70 vuru/dk' ya) anlamlı saptandı (p=0.011). (Tablo-9)

SVR (ortalama 1342 dyne.sn.cm-5'den 1226 dyne.sn.cm-5' e) ve TVİ (ortalama 140.4 dyne.sn.cm-5' den 128.4 dyne.sn.cm-5' e) başlağıç ve altıncı ay ölçümleri değerlendirildiğinde CPAP tedavisinin altıncı ayında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0.073, 0.203) (Tablo-9).

Tablo-9: Altıncı ayın sonunda Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) tedavisine devam eden hastalarda (n:35) başlangıç ve altıncı ay sonu biyokimya değerleri ve arteryel sertlik göstergelerinin ortalama ve p değerleri

	Ortalama değerler başlangıç	Ortalama değerler altıncı ay	P
SKB (mmHg)	140.6±17.5	140.7±18.1	AD
DKB (mmHg)	81.6±14.2	81.9±10	AD
OKB(mmHg)	106±22	102±13.2	AD
PP (mmHg)	59±13.2	56.2±12	AD
PR (vuru/dk)	76±12.2	70.7±11	0.011
CET (msn)	285±36.1	310±29.4	<0.001
SV (ml/vuru)	74±15	84.6±15.4	<0.001
SVI (ml/vuru/m ²)	36.5±6.9	41.7±6.9	0.001
CO (l/dk)	5.5±0.9	5.7±0.9	AD
CI (l/dk/m ²)	2.7±0.3	2.8±0.3	AD
LAEİ(C1) (ml/mmHg×10)	13.1±4	16.6±4.3	0.001
SAEİ (C2) (ml/mmHg×100)	6±3.6	7±3	0.009
SVR (dyne.sn.cm-5)	1342±402.3	1226±327.6	AD
TVI (dyne.sn.cm-5)	140.4±53.6	128.4±47.2	AD
VKİ (kg/m ²)	33±5.8	32.6±5.7	AD
AKŞ (mg/dl)	111±39.3	101.3±31.1	AD
Total kolesterol (mg/dl)	196.5 ±34.8	198.1±26.8	AD
HDL (mg/dl)	43±8.6	43 ±8.8	AD
LDL (mg/dl)	123.7 ±30.7	126.8 ±22.6	AD
TG (mg/dl)	155 ±57.9	147.5 ±54	AD

PP: Nabız Basıncı, PR: Nabız Hızı, CET: Kardiyak Ejeksiyon Zamanı, SV: Vuru Hacmi, SVI: Vuru Hacmi İndeksi, CO: kardiyak Output, CI: Kardiyak İndeks, LAEI (C1): Büyük Arter Elastisite İndeksi, SAEI (C2): Küçük Arter Elastisite İndeksi, SVR: Sistemik Vasküler Razistans, TVI: Total Vasküler İmpedans, AD: Anlamlı Değil
Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir, p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

CPAP tedavisi başlanan fakat devam etmeyen olgulardaki, başlangıç ve altıncı ay VKİ, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, açlık kan şekeri ve lipid parametreleri açısından değişimi araştırmak için normal dağılmayan değişkenler için Wilcoxon testi, normal dağılan değişkenler için ise t testi kullanıldı. VKİ'si ($p=0.317$), açlık kan şekeri, ($p=0.678$), total kolesterol ($p=0.515$), HDL ($p=0.259$), trigliserit ($p=0.674$), LDL ($p=0.092$), sistolik kan basıncı ($p=0.865$), diyastolik kan basıncı ($p=0.906$) ve ortalama kan basıncı'ndaki ($p=0.066$) değişimde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-10).

CPAP tedavisi almayan hastaların başlangıç ve altıncı ay sonundaki SV, SVİ, CO, Cİ, CET, PP, PR, SVR, TVİ, LAEİ (C1) ve SAEİ (C2)'deki değişimlerinin anlamlılığı normal dağılmayan değişkenler için Wilcoxon testi, normal dağılan değişkenler için ise t testi ile araştırıldı. LAEİ (C1)'de ortalama $13.1 \text{ ml/mmHg} \times 10$ 'den $12.1 \text{ ml/mmHg} \times 10$ 'e ($p=0.213$), SAEİ (C2)'deki ortalama $6.04 \text{ ml/mmHg} \times 100$ 'den $6.89 \text{ ml/mmHg} \times 10$ 'a ($p=0.137$) olan değişiklikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı şekilde SVR ($p=0.066$) ve TVİ ($p=0.953$)'de anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo-10).

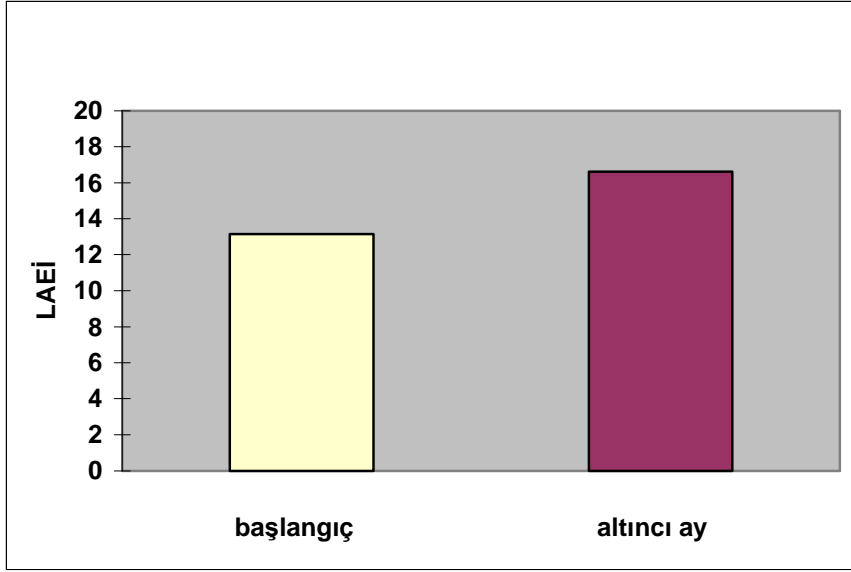
CPAP tedavisi almayan hastaların altıncı ayda SV ($p=0.674$), SVİ ($p=0.767$), CO ($p=0.302$), Cİ ($p=0.380$), CET ($p=0.813$), PP ($p=0.044$), PR ($p=0.314$) değerlerinde başlangıca göre anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo-10).

Tablo-10: Altıncı ayın sonunda Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) tedavisine devam etmeyen hastaların (n:9) başlangıç ve altıncı ay sonu biyokimya değerleri ve arteriyel sertlik göstergeleri ortalama ve p değerleri

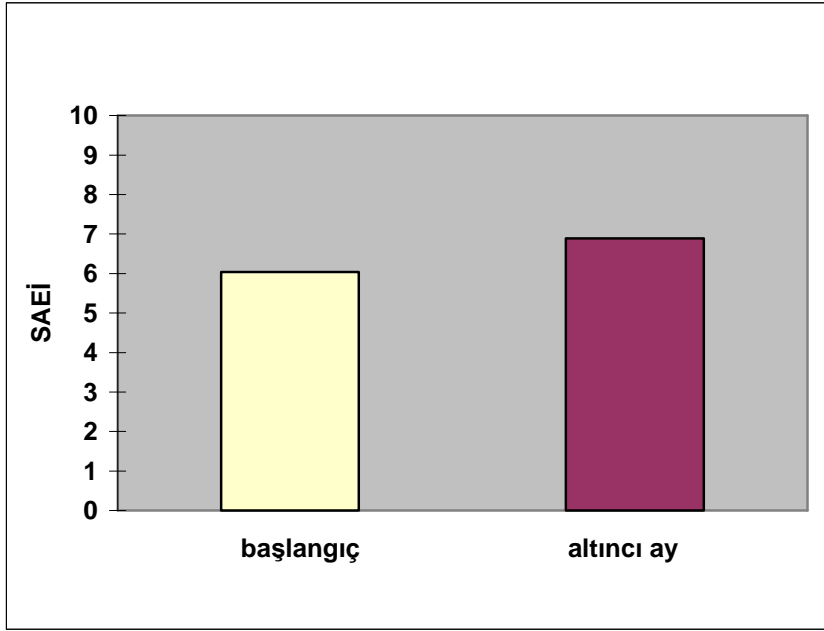
	Ortalama değerler başlangıç	Ortalama değerler altıncı ay	p
SKB (mmHg)	137.2±11.7	136.6±9.1	AD
DKB (mmHg)	82.1±9.2	82.6±9.3	AD
OKB(mmHg)	100±11	104.7 ±11.2	AD
PP (mmHg)	54±7.8	53.6±5	AD
PR (vuru/dk)	73.6±9.6	77.7 ±7.6	AD
CET (msn)	291.8±18.4	293±25.5	AD
SV (ml/vuru)	73.7±12.4	72.4±6.6	AD
SVI (ml/vuru/m ²)	38.2±5.1	37.3±4	AD
CO (l/dk)	5.3±0.6	5.4±0.6	AD
CI (l/dk/m ²)	2.7±0.2	2.8±0.2	AD
LAEI(C1) (ml/mmHg×10)	13.1±4	12.1±2.3	AD
SAEI(C2) (ml/mmHg×100)	5±2.3	5.4±2.2	AD
SVR (dyne.sn.cm-5)	1513.3 ±265.5	1304.3±368.3	AD
TVI (dyne.sn.cm-5)	140.3±41	141.7±29.3	AD
VKİ (kg/m ²)	30.4±3.2	30.2±3.4	AD
AKŞ(mg/dl)	111±46	119±67	AD
Total kolesterol (mg/dl)	226.3±42.6	236.2 ±40.4	AD
HDL (mg/dl)	48.6±14.9	46.4 ±11.5	AD
LDL (mg/dl)	142.5±30.1	155.1± 34.2	AD
TG (mg/dl)	180.3±61.1	163.7±74.8	AD

PP: Nabız Basıncı, PR: Nabız Hızı, CET: Kardiyak Ejeksiyon Zamanı, SV: Vuru Hacmi, SVI: Vuru Hacmi İndeksi, CO: kardiyak Output, CI: Kardiyak İndeks, LAEI (C1): Büyük Arter Elastisite İndeksi, SAEI (C2): Küçük Arter Elastisite İndeksi, SVR: Sistemik Vasküler Razistans, TVI: Total Vasküler İmpedans Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. AD: Anlamlı Değil

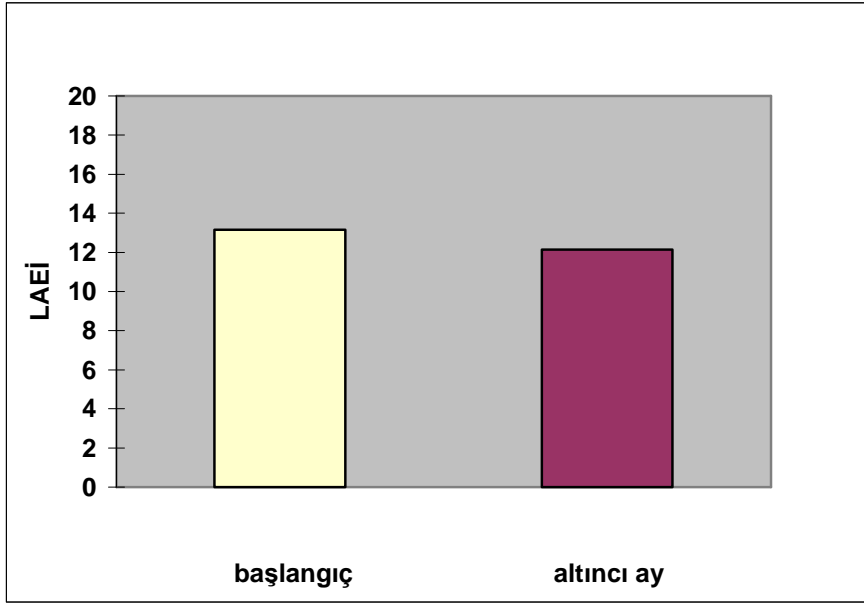
Altıcı ayın sonunda CPAP tedavisine devam eden ve etmeyen hastaların Büyük arter elastisite indeksi (LAEI) ve Küçük arter elastisite indeksi (SAEI)' de değişimlerin grafiksel analizleri (Grafik 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)' de görölmektedir.



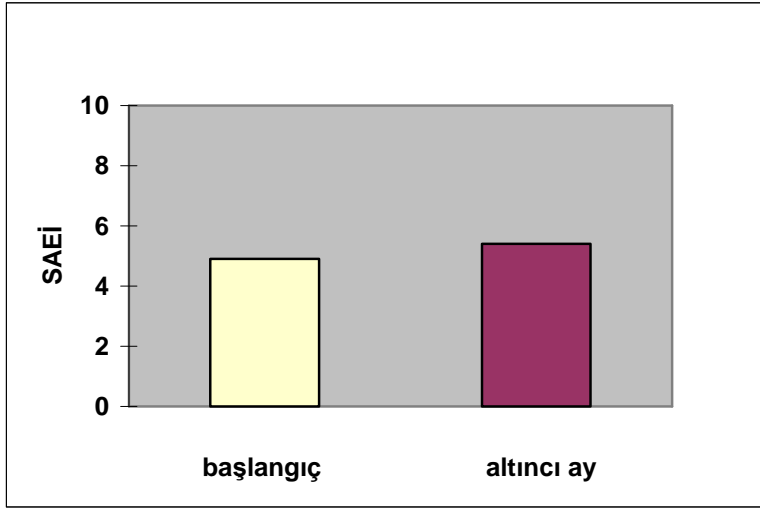
Şekil-8: Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) kullanan hastalarda başlangıç ve altıncı ayda büyük arter elastisite indeksi (LAEİ) değerindeki değişim (p=0.001)
CPAP: Continuous positive airway pressure



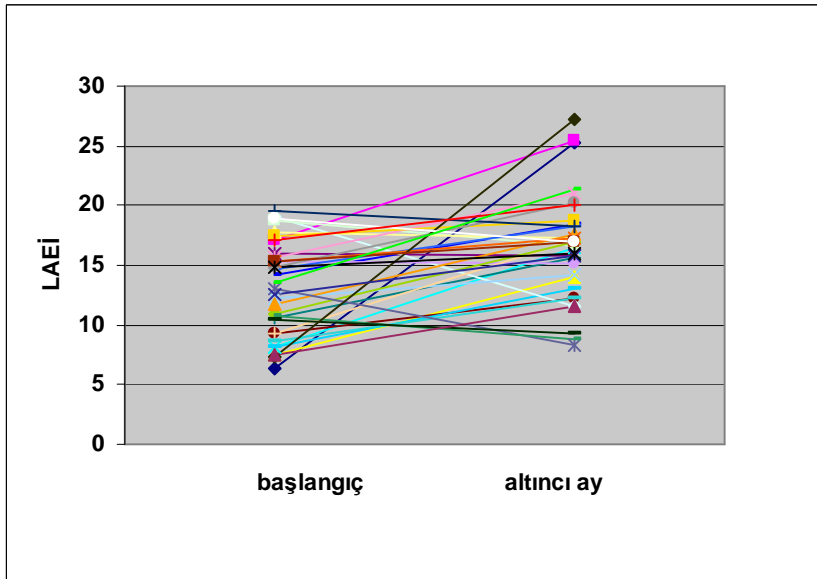
Şekil-9: Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) kullanan hastalarda başlangıç ve altıncı ayda küçük arter elastisite indeksi (SAEİ) değerindeki değişim (p=0.009)
CPAP: Continuous positive airway pressure



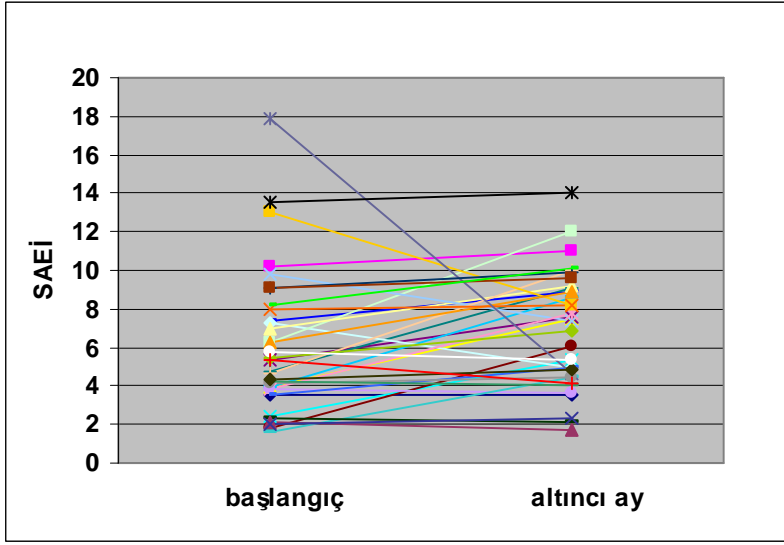
Şekil-10: Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) kullanmayan hastalarda başlangıç ve altıncı ay büyük arter elastisite indeksi (LAEİ) değışim ($p=0.213$)
CPAP: Continuous positive airway pressure



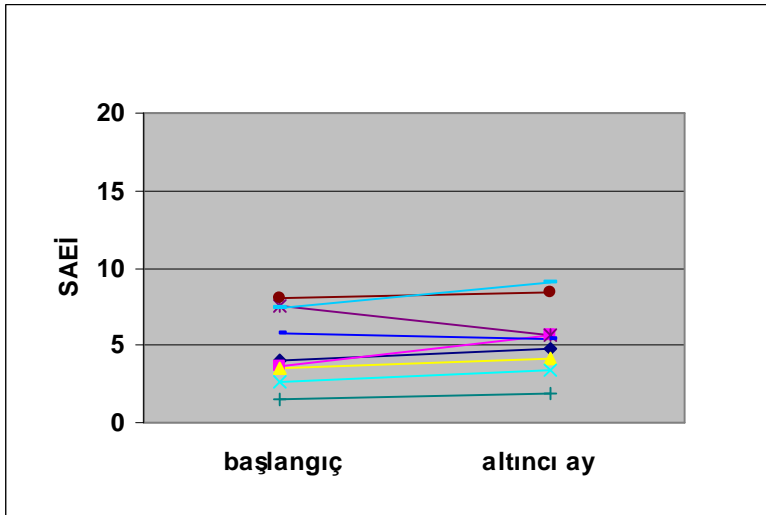
Şekil- 11: Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) kullanmayan hastalarda başlangıç ve altınıcı ayda küçük arter elastisite indeksi (SAEİ) değışim ($p=0.137$)
CPAP: Continuous positive airway pressure



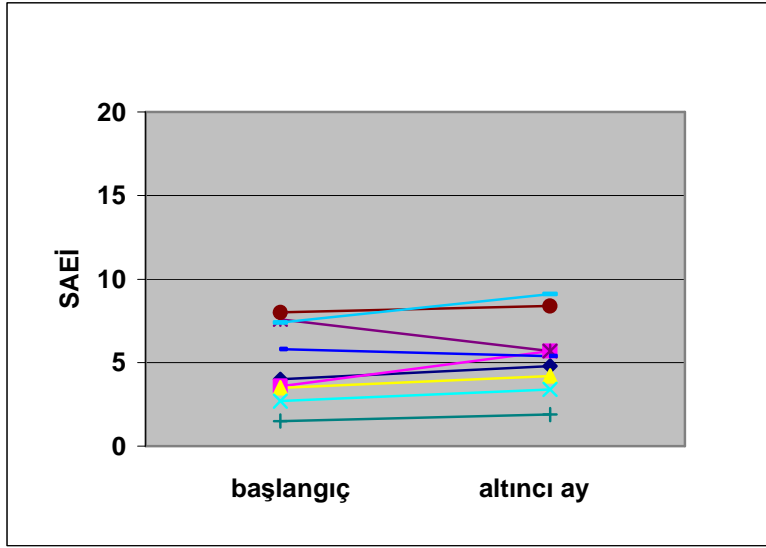
Şekil- 12: Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) kullanan hastalarda başlangıç ve altınıcı ayda büyük arter elastisite indeksi (LAEİ) değışimlerinin her hasta için ayrı seyri.
CPAP: Continuous positive airway pressure



Şekil- 13: Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) kullanan hastalarda başlangıç ve altıncı ayda küçük arter elastisite indeksi (SAEİ) değışimlerinin her hasta için ayrı seyri.
CPAP: Continuous positive airway pressure



Şekil- 14: Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) kullanmayan hastalarda başlangıç ve altıncı ayda büyük arter elastisite indeksi (LAEİ) değışimlerinin her hasta için ayrı seyri.
CPAP: Continuous positive airway pressure



Şekil- 15: Sürekli hava yolu pozitif basınç (CPAP) kullanmayan hastalarda başlangıç ve altıncı ayda küçük arter elastisite indeksi (SAEI) değişimlerinin her hasta için ayrı seyri.

CPAP: Continuous positive airway pressure

TARTIŞMA

Son 10-15 yıl içerisinde OUAS, üst hava yolu rezistans sendromu (UARS) ve habitüel horlamayı da içeren, uykuda solunum bozukluklarının; risk faktörleri, patofizyolojisi ve komplikasyonları daha iyi anlaşıldı. Böylece önemli bir mortalite ve morbidite nedeni oldukları ortaya konulmuştur (104). OUAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki geniş serili epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir.

OUAS'da sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aritmi, ani ölüm, serebrovasküler hastalık gibi çeşitli hastalıklar dolayısı ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite etkilenmektedir. OUAS'ın uykuda ölüme kadar varan en ağır sonuçları kardiyovasküler sistemle ilgili olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken tanısı ve uygun tedavisi sadece uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını düzeltmekle kalmayıp, uzun dönemde morbidite ve mortalite üzerinde de olumlu etkiler sağlamaktadır (105,106,28).

OUAS şiddeti ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki vardır. Bu ilişki OUAS hastalarında gelişen hipoksinin endotel fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkilerinden, sempatik hiperaktivasyondan, inflamatuvar yanıt artışından ve OUAS'na sıklıkla eşlik eden klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden (metabolik sendrom bileşenleri; obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hiperlipidemi) kaynaklanıyor olabilir (107). Obstruktif uyku apnesi hastalarında ateroskleroza eğilim, muhtemelen hastalıkla ilişkili oksidatif strese kaynaklanmaktadır (108). Bu hastalarda uyku sırasında izlenen desaturasyon/reoksijenizasyon epizodları reaktif oksijen radikalleri oluşumu ile sonuçlanan oksidatif strese neden olmaktadır. Artan oksidatif stres, ateroskleroz progresyonuna ortam hazırlayan metabolik kaskadı aktive etmektedir. Obstruktif uyku apnesi hastalarında artan serbest oksijen radikalleri, sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (107). Obstruktif uyku apnesi hastalarında yakın

zamanda koagulasyon sisteminde anormallikler de tanımlanmıştır (109). Obstruktif uyku apnesi hastalarında izlenen sempatik hiperaktivasyon, obez olmayan hastalarda dahi insulin direncine neden olmakta, insulin direnci ise damar duvarında oksidatif stresin etkilerini artırarak hipertansiyon gelişimine ve vasküler yeniden biçimlenmeye katkıda bulunmaktadır (110).

Çalışmamızda OUAS hastalarda CPAP tedavisi uygulamasının endotel fonksiyon bozukluğu göstergelerinden arteryel sertlik ve elastisite üzerine etkisini araştırdık.

Nabız basıncı ve kan basıncı, aterosklerozun ve koroner arter hastalığının önemli risk faktörleri arasında yer alırlar. Son yüzyıl içerisinde birbirini tamamlar özellikte yapılan değişik çalışmalarda kan basıncı ile kardiyovasküler olay riski artışı arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. İlk çalışmalarda bu ilişkiyi özellikle diyastolik kan basıncının belirlediği düşünülürdü. Yapılan daha yeni çalışmalarda ise sistolik kan basıncı öne çıktı. Framingham çalışmasının erken verilerine göre nabız basıncının sistolik kan basıncına bu açıdan bir üstünlük göstermediği gözlemlendi. Literatür buna karşın sonraları MRC (Medical Research Council), EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly), Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) ve Syst-China (Systolic Hypertension in China Trial) gibi çalışmalarda nabız basıncının kardiyovasküler risk, mortalite ve morbidite ile daha yakın ilişki gösterdiği ortaya konuldu (111-114). Liao ve ark. (115) , De Simone ve ark. (116) ile Laurent ve ark. (86) gibi birçok çalışmacı ise arteryel sertliğin ve endotel fonksiyon bozukluğunun klasik bir göstergesi olan nabız dalga hızının (NDH) bu açıdan daha değerli bir parametre olduğunu gösterdi.

Ayrıca koroner arter hastalığı için tanımlanmış birçok klasik risk faktörü ile arteryel sertlik arasındaki direkt ve anlamlı ilişkinin varlığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (117). Sigara kullanımı, hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, hiperkolesterolemi varlığı ile olan ilişkisi gösterilmiştir (118-122). Arteryel sertliğin koroner arter hastalığı için klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk

faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar Hirai ve ark. (123) ile Stefanadis ve ark. (124) tarafından yapılmıştır.

Sistemik bir tutulum gösteren aterosklerozun koroner tutulum dışındaki belirtileri ile arteriyel sertlik "stiffness" arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmuştur (117). Tai ve ark. (125) periferik arter hastalığı olanlarda, Lehmann ve ark. (126) inme geçiren hastalarda ve Blacher ve ark. (127) renal hastalığı olanlarda arteriyel sertliğin endotel fonksiyon bozukluğu ile paralel bir ilişki gösterdiğini ortaya koydular.

Yirminci yüzyıl ikinci yarısından itibaren yapılan bu ve benzeri çalışmalarda ateroskleroz ile arteriyel sertlik "stiffness" arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ancak değişik çalışmalarda farklı ve bazen de çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu duruma neden olan birçok faktör vardır. Bunlar:

1. Bu çalışmaların çoğu, olgu sunumlarına konu olacak kadar az sayıda kişiyi içermektedir.
2. Çalışılan arter segmenti ve arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler ve teknikler değişkenlik göstermektedir.
3. Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan değişik parametreler için standardize edilmiş normal değerler mevcut değildir.

Ancak değişik risk gruplarına yönelik yapılan çalışmalarda ortaya konulan ateroskleroz ile arteriyel sertlik arasındaki güçlü ilişkinin varlığı, arteriyel sertliğin koroner aterosklerozun ve endotel fonksiyon bozukluğunun tespitinde bağımsız bir risk faktörü olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir (117).

Bizim çalışmamızda kullandığımız parametreler olan büyük arter elastisite indeksi (LAEI) (C1) ve küçük arter elastisite indeksi (SAEI) (C2) arteriyel sertliğin göstergesi olarak kullanılan parametrelerden yalnızca ikisidir. LAEI ve SAEI endotel fonksiyon bozukluğunun indirekt bir hemodinamik göstergesidir. Bu parametrelerin endotel fonksiyon bozukluğunu göstermedeki değeri daha önce yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Andrew ve ark. (128) akım aracılı dilatasyon (FMD) ile SAEI arasındaki doğru orantılı ilişkiyi gösterdiler. Duprez ve ark. (129) da endotel fonksiyon bozukluğunun indirekt bir göstergesi olan

karotis intima- media kalınlığı ile SAEI arasındaki ters orantılı ilişkiyi gösterdiler. McEinery ve Wilkinson (130) ise endotel fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan biyokimyasal bir belirteç olan CRP düzeyleri ile LAEI arasındaki negatif korelasyonu ortaya koydular.

Çalışmamızda kullandığımız şekli ile LAEI ve SAEI değerlerinin takip süresinceki değişimleri ile, endotel fonksiyon bozukluğu ilişkisini sorgulayan çalışmalar mevcuttur. McVeigh ve ark. (131) yaş ve diyabetin varlığı ile ve Glasser ve ark. (132) sigara kullanımı ile LAEI ve özellikle SAEI arasında anlamlı ters orantılı ilişki tespit ettiler.

Duprez ve ark. (83) koroner arter hastalığı risk belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan Framingham risk skorlamasındaki risk artışına paralel olarak LAEI ve SAEI de azalma ve “augmentasyon” indeksinde artış tespit ettiler. Kullo ve ark. (133) daha güncel bir metot olan elektron “beam” kompüterize tomografideki kalsiyum yükünün varlığı ve miktarı ile nabız dalga hızı arasındaki ilişkiyi ortaya koydular. Grey ve ark.’nın (134) yaptığı bir çalışmada 7 yıllık takiplerde kardiyovasküler olay gelişim riski ile SAEI arasında negatif korelasyonun varlığı gösterilmiştir.

OUAS’da endotel fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler risk faktörlerine bir yanıt olarak meydana geldiği ve ateroskleroz gelişiminden önce ortaya çıktığı ya da onu hızlandırdığı saptanmıştır (135). Endotel fonksiyon bozukluğunun derecesi koroner arter hastalığı olan hastalarda tekrarlayan kardiyovasküler olaylar için bir öngörü değerine sahip olabilir (136). İntima/media kalınlaşmasını ve karotis-femoral nabız dalga hızını değerlendiren insan üzerinde yapılan çalışmalarda, endotel fonksiyon bozukluğunun çok az kardiyovasküler hastalık kanıtlarına sahip olan OUAS’lı hastalarda da olduğu gösterilmiştir (137). CPAP tedavisinin endoteldeki fonksiyon bozukluğunu geri döndürdüğü bildirilmiştir (138).

OUAS önceleri tamamen mekanik bir durum gibi değerlendirilirken, son yıllarda bu konuda yapılan patofizyolojik çalışmalar sonucunda lokal ve sistemik

inflamasyonun önemli rol oynadığı ve endotel fonksiyon bozukluğuna ve subklinik ateroskleroza neden olduğu saptanmıştır (66,97). Yapılan çalışmalarda obstruktif uyku apnesinin ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkisi genel aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima-medya kalınlığının ölçüldüğü gösterilmiştir. Silvestrini ve ark. (139) ağır OUAS hastalarında (AHI \geq 30) karotis intima-medya kalınlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Jelic ve ark. (140) yaptığı çalışmada polisomnografi sonucunda orta ve ağır OUAS tanısı alan 44 hastanın, polisomnografi kayıtları yapıldığı sırada radyal arterden aplanasyon tonometri yöntemiyle arteriyel “augmentasyon” indeksi hesaplanmıştır, REM ve N-REM döneminde “augmentasyon” indeksinde apneler ile uyumlu olarak artış saptanmıştır. Nagahama ve ark. (141) yaptıkları çalışmada ise 104 OUAS tanısı olan hasta ve 104 sağlıklı kişiyi almışlardır, grupları ateroskleroz risk faktörleri yönünden eşledikten sonra 48 kişi OUAS, 90 kişi kontrol grubuna brakial “pulse wave velocity” ölçümü yapılmıştır. Brakial “pulse velocity” ölçümleri OUAS’nda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Drager ve ark. (137) yaptığı çalışmada 12 hasta kontrol grubu, 15 hasta orta-hafif OUAS, 15 hasta ağır OUAS alınmış, hastalara karotis-femoral pulse velocity, karotis intima kalınlığı ve karotis arter çapı ölçülmüştür. Ağır ve orta OUAS hastalar hafif OUAS ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak karotis arter çapı ve “pulse velocity” açısından anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır, Karotis intima media kalınlığı ağır OUAS’unda kontrol grubuna göre daha kalın, hafif ve orta OUAS tersine kontrol grubuna göre daha ince saptanmıştır. Tanrıverdi ark. (142) yaptıkları çalışmada 40 OUAS’lu hasta ile ve 24 kişilik kontrol grubu karşılaştırılmış, aortik sertlik, “distensibilite” ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bakılmış, OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak aortik “distensibilite”de ve ejeksiyon fraksiyonun’da azalma ve aortik sertlik’te artma saptanmıştır.

Ancak bazı çalışmalarda OUAS’lı hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu belirteçleri ile ilişki saptanmamıştır. Grimpen ve ark. (143) yaptığı çalışmada 29

OUAS ve 29 kontrol grubu hastanın serum örneklerinden endotelin-1 ve noradrenelin düzeyleri çalışılmış, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Çalışmamızda orta ve ağır OUAS hastalarında kontrol grubuna göre endotel fonksiyon bozukluğunun ve aterosklerozun erken belirleyicisi olan arteriyel sertlik "stiffness" parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. OUAS ile kontrol grubu arasında beklenenin aksine endotel fonksiyon bozukluğu parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmaması, grupların heterojen olmasıyla ve vaka sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

CPAP tedavisinin esas etki mekanizması akciğer hacmini etkilemeksizin faringeal lümeninde oluşturduğu hava basıncı ile lümenin genişlemesine neden olur. Sonuç olarak yeterli hava akımının sağlanması ile oksijen saturasyonunda anlamlı düzelme olur (144). CPAP tedavisi OUAS'nun endotel üzerine olan patolojik etkisinin başlangıç noktası sayılabilecek hipoksiyi düzelterek, OUAS da endotel fonksiyon bozukluğunu iyileştiren hatta geriye çeviren etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle çalışmamızda OUAS'nda CPAP tedavisinin bu etkisini endotel fonksiyon bozukluğunu erken dönemde belirlenmesi için kullanılan arteriyel "stiffness" parametrelerinden C1 (LAEİ) ve C2 (SAEİ)' ni kullanarak gözlemledik. CPAP tedavisi endotel fonksiyon bozukluğu ve artmış sempatik aktivite üzerine düzeltici etkisiyle kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltarak ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyak olaylarda azalma sağladığı gösterilmiştir (145,146).

OUAS'unda son yıllarda yapılan çalışmalarda CPAP tedavisinin subklinik ateroskleroz ve endotel fonksiyon bozukluğunu saptamak için kullanılan arteriyel sertlik parametrelerine etkisi gösterilmiştir. Çalışmalarda takip süresi olarak 1 aydan 6 aya kadar farklı süreler alınmıştır, Biz çalışmamızda CPAP' in uzun dönem etkisini belirlemek amacıyla takip süresini altı ay olarak belirledik. Takip süresini uzun tutarken CPAP tedavisinin vasküler endotel üzerine olan muhtemel yapısal değişiklikleri daha iyi gözlemlemeyi amaçladık. CPAP tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğu üzerine iyileştirici etkisini arteriyel sertlik

parametreleriyle değerlendirmek için, takip süresini altı ay yapmak daha belirgin ve yol gösterici sonuç elde etmemizi sağlayabileceğini düşündük.

Çalışmamızda PSG sonucunda orta ve ağır OSAS saptanan hastalarda CPAP tedavisi endikasyonu alan 44 hasta aldık. Tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin altıncı ayında arteriyel sertlik ölçümlerini yaptık. Tedavinin altıncı ayında tedaviye devam eden 35 hastada arteriyel sertlik ve “pulse wave velocity” ölçümlerinde anlamlı düzelme saptadık. Tedaviyi bırakan 9 hastada arteriyel sertlik ve “pulse wave velocity” ölçümlerinde değişiklik saptamadık.

Kitahara ve ark. (101) yaptığı bir çalışmada orta ve ağır OUAS olguların CPAP tedavisinin brakial PWV üzerine etkisi araştırmışlar, 17 hastayı 4 ay boyunca takip etmişler ve CPAP tedavisinin 2. ve 4. ayında brakial “PWV” ölçümü yapmışlar, Çalışmamızda bulduğumuz gibi CPAP tedavisiyle “PWV” de iyileşme saptadılar. Çalışmamızda gözlemlediğimiz gibi lipid değerlerinden bağımsız olarak, ayrıca çalışmamızdan farklı olarak kan basıncı değerlerinden de bağımsız olarak CPAP tedavisi uygulanan hastalarda “PWV” de düzelme saptamışlardır.

Uyku Kalp Sağlığı Çalışması da yaşlı katılımcıları arasında vasküler fonksiyon bozukluğu, özellikle de arter çapı değişiklikleri olduğunu bildirmiştir (147), OUAS’ın akım-aracılı vazodilatasyonun bozulması için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, endotel fonksiyon bozukluğuna OUAS’na eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi risk faktörleri de neden olabilir. OUAS genellikle hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara içen hastalarda görülür ve eşlik eden bu durumlar endotel fonksiyon bozukluğu için OUAS’ın bağımsız bir risk faktörü olarak önemini sınırlandırabilir. Dolayısıyla OUAS’unda CPAP tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğunu iyileştirici etkisi, direkt olarak endotel üzerine etkisinin yanında, dolaylı yoldan OUAS’nun sonucu olan hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi risk faktörlerini düzeltici etkiyle olur. Çalışmamızda OUAS ile kontrol grubu arasında endotel fonksiyon bozukluğuna neden olacak (diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, sigara içiciliği, yaş) durumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızda CPAP tedavisiyle kan basıncında, açlık kan şekerinde ve lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Böylelikle çalışmamızda CPAP tedavisinin arteriyel sertlik üzerine etkisi, arteriyel sertliği etkileyen diğer faktörlerden bağımsız olarak gerçekleştiği söylenebilir.

Phillips ve ark.(102) yaptığı çalışmada 40 OUAS hasta çalışmaya alınmış, CPAP tedavisine devam eden 20 hastayla tedaviyi bırakan 20 hasta karşılaştırılmış, arteriyel sertlik göstergelerinde “augmentasyon” indeksi ölçülmüş, 2 aylık takip sonucunda CPAP kullanan grupta “augmentasyon” indeksinde iyileşme saptanırken, CPAP tedavisini bırakan grupta değişiklik saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda benzer sonuç alınmıştı, CPAP tedavisi devam eden 35 hastanın altıncı aydaki arteriyel sertlik parametrelerinde iyileşme saptanırken, tedaviyi bırakan 9 hasta’da altıncı ayın sonunda arteriyel sertlik parametrelerinde değişiklik saptanmadı. Çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalara uyumlu olarak benzer sonuç gözlemlendi. Sonuç olarak OUAS’nda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler komplikasyonların mekanizmasında rol oynayan endotel fonksiyon bozukluğunun CPAP tedavisiyle düzeldiği gösterilmiştir. Drager ve ark. (103) yaptığı çalışmada 12’si CPAP tedavisi alan 12’ si almayan 24 ağır OUAS hasta alınmıştır. Hastalar 4 ay süresince takip edilmiş, başlangıç ve tedavinin 4. ayından sonra karotis intima-media kalınlığı, “pulse velocity”, karotis arter çapı, 24 saatlik kan basıncı katekolamin ve CRP düzeyleri ölçülmüştür. Tedaviden 4 ay sonra tedavi almayan grupta tüm ölçümlerde değişiklik olmaz iken, tedavi alan grupta ise “pulse velocity”, karotis intima-media kalınlığı, CRP ve katekolamin düzeylerinde anlamlı olarak azalma saptamıştır. Karotis arter çapında değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar da çalışmamız ile uyumludur, çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak arteriyel sertlik parametrelerinden büyük arter elastisite indeksi (LAEİ) küçük arter elastisite indeksi (SAEİ) kullandık.

Sanner ve ark. (148) yaptığı çalışmada CPAP tedavisinin kan basıncı üzerine etkisi değerlendirilmiştir, 62 OUAS olan olgular ile 26 basit horlama olan olgular karşılaştırılmış, OUAS olanlarda ortalama kan basıncı daha yüksek saptanmış, OUAS olan 62 hastadan 52 hastaya CPAP tedavisi başlanmıştır, Hastalar 9 ay boyunca takip edilmiş, CPAP tedavisi alan grupta ortalama kan basıncında anlamlı düşme saptanmıştır. Çalışmamızda CPAP tedavisinin altıncı ayında sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinde anlamlı değişiklik saptamadık. Çalışmamızdaki takip süresinin daha kısa olması Saner ve ark. yaptığı çalışmaya göre sonucun anlamsız bulunmasına yol açmış olabilir.

Jelic ve ark. (145) yaptıkları bir başka çalışmada 32 OUAS olan hasta ile 15 sağlıklı kişiyi kontrol grubu olarak almışlar, bazal endotelial nitrik oksit seviyeleri çalışılmış ve OUAS hastalarında nitrik oksit seviyeleri daha düşük saptanmıştır, OUAS olan hastalara CPAP tedavisinden dört hafta sonra endotelial nitrik oksit ve arteriyel sertlik ölçümü olan akım-aracılıklı vazodilatasyon ölçülmüş, tedaviyle düzelmeye saptanmıştır. Wang ve ark. (149) yaptığı çalışmada ise 30 kişi OUAS, 10 kişi kontrol grubu olarak alınmış, brakial arter çapları ve brakial arter endotel bağımlı ve endotel bağımsız dilatasyonları ölçülmüş, endotel bağımlı dilatasyonda; orta ve ağır OUAS grubunda, hafif OUAS ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Lattimore ve ark. (150) orta ve ağır OUAS olan ve CPAP tedavisi başlanan 10 hastaya tedaviden önce ve tedaviden 3 ay sonra brakial arter basıncını ve asetil kolin, sodyum nitroprussid, nitrik oksit antagonisti (L-NMMA) ve L-argininin aralıklı olarak intraarteriyel infüzyonu ile brakial arter akımını ve direncini değerlendirmiş, sadece asetil kolin ve asetil kolin/L-NMMA infüzyon protokolünde düzelmeye saptanmış, diğerlerinde değişiklik saptanmamıştır.

Duchna ve ark. (151) 16 OUAS olan olguyu, 6 OUAS olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmış, el veninde bradikinine bağlı dilatasyonun ölçümü yapılmış ve OUAS grubunda kontrol grubuna göre dilatasyonda azalma gözlenmiştir. OUAS olan gruba CPAP tedavisi başlanmış, CPAP tedavisinden 6 ay sonra ölçüm yapılmış, belirgin düzelmeye saptanmıştır. Mary ve ark. (152) yaptığı çalışmada 28

OUAS hasta, 12 OUAS olmayan kontrol grubunun endotel bağımlı akıma bağılı dilatasyon ve endotel bağımsız (nitrat ile indüklenen) brakiyal arter dilatasyonu ölçümleri Doppler ultrason ile yapılmış, OUAS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır, OUAS hastaların CPAP başlanan 14 hasta ile, CPAP kullanmayan 13 hastanın tedaviden 1 ay sonraki ölçümleri yapılmış, CPAP kullanan hasta grubunda belirgin düzelme saptanırken, CPAP kullanmayan hastalarda değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmamızda aplanasyon tonometri yöntemiyle non-invaziv olarak ölçülen arteriyel sertlik parametrelerini (LAEİ, SAEİ, SVR, TVİ) kullandık, daha önce yapılan çalışmalarda farklı arteriyel "stiffness" parametreleri kullanılmıştır, ancak bizim kullandığımız bu parameteler OUAS olgularda endotel fonksiyon bozukluğu göstergesi olarak daha önce kullanılmamıştır.

Yapılan çalışmalarda OUAS'lu hastalarda CPAP tedavisinin vasküler tonusta etkili olan sempatik aktivite, arteriyel endotel zedelenmesi, sistemik inflamasyon ve kan endotelin düzeyi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (62,65,152,153,154). Bu sonuçlar OUAS'nda CPAP tedavisinin arteriyel sertlik ve "PWV" üzerine olumlu etkisini açıklayabilir. Aterojenik süreçte endotel hücrelerine lökosit adezyon ve agregasyonu önemli bir rol oynamaktadır. OUAS'da tekrarlayan hipoksi atakları, adezyon moleküllerinin salınımını ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (IL-6), CRP gibi inflamatuvar belirteçleri artırmaktadır. Bu olgulara uygulanan CPAP tedavisi ile serum CRP, IL-6, TNF alfa seviyelerinde azalma izlenmiştir (97). OUAS tekrarlayan hipoksi atakları inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırarak lipid peroksidasyonuna ve lökositlerden serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Bunun sonucunda NO sentezini azalır ve NO yıkımı artar böylelikle NO biyoyararlanımı azalır (155,156). OUAS hastalarında, NO biyoyararlanımının azalması serum nitrit/nitrat konsantrasyonlarının ölçümleri ile çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (99). NO üretimi veya aktivitesinin azalması aterosklerozun erken bir bulgusu olabilir. OUAS hastalarında azalmış NO düzeyleri saptanmıştır ve bu düzeyler CPAP tedavisi ile yükselmiştir (99). OUAS'lı hastalarda, ekspresyonunun arttığı

gösterilen CD15 ve CD11c monosit adezyon moleküllerinin CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (156). Uzun etki süresine sahip ve en güçlü vazokonstrüktör bir mediatör olan “endotelin-1” düzeylerinin OUAS hastalarında arttığı ve CPAP tedavisinden sonra da düzeldiği gösterilmiştir (154). Tekrarlayan apne ve hipoksi atakları, vasküler endotelde oksidatif stresi artırarak serbest oksijen radikallerinin salınımına ve dolayısıyla vasküler olaylara yol açmaktadır (155).

Bir glikoprotein olan ve anjiyogenezde rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri uyku apnedeki oksijen desatürasyonunun şiddeti ile orantılı bir şekilde artmakta ve CPAP tedavisi ile de anlamlı derecede azalmaktadır (157). Ateroskleroz gelişiminde suçlanan vasküler adezyon molekülleri (ICAM-1,VCAM-1,E-selektin)’de OUAS hastalarında yüksek seviyelerde bulunmuş ve CPAP tedavisi ile başarılı bir şekilde azalmıştır (158). Bu çalışmalar CPAP tedavisinin arteriyel sertlik “stiffness” ve “pulse velocity” üzerine iyileştirici etkisini açıklayabilir.

Çalışmamızda orta ve ağır OUAS’lu olgularda 6 aylık CPAP tedavisiyle aterosklerozun erken belirteçlerinden arteriyel sertlik parametrelerinde düzelme sağladığı gösterdik. Böylece OUAS’nda CPAP tedavisiyle kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesi ve ilerlemesinin önlenebileceği söylenebilir.

Çalışmamızda OUAS hastalara arteriyel sertlik ölçümlerinden büyük arter elastisite indeksi (LAEİ) ve küçük arter elastisite indeksi (SAEİ)’nde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptamadık, Ancak çalışmamızın esas amacı olan CPAP tedavisinin arteriyel sertlik üzerine olan etkisinde ise 6 aylık CPAP tedavisiyle LAEİ ve SAEİ’nde anlamlı düzelme saptadık. Buna karşın CPAP tedavisine devam etmeyen grupta ise LAEİ ve SAEİ’nde değişiklik saptamadık. OUAS ile kontrol grubu arasında arteriyel sertlik ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasını bazı faktörlerin etkilemiş olabileceğine bağlıyoruz. Çalışma popülasyonunun OUAS ve kontrol grubu arasında fark olmamasına rağmen ve çalışma popülasyonunda önceden endotel fonksiyonunu düzelttiği bilinen ACE inhibitörü, kalsiyum kanal blokeri gibi ilaçların kullanımı

söz konusu olabilir. Buna ek olarak olgu sayısının az sayılabilecek düzeyde olması da önemli bir faktördür. Bu faktörlere karşın çalışma popülasyonunda altı aylık CPAP tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltici etkisini gösterdik. Bu sonuç, toplumda prevalansı yüksek olan OUAS hastaların saptanması ve uygun olan hastalara CPAP tedavisinin uygulanması, hastaların günlük yaşamlarını etkileyen semptomlarının düzeltilmesinin yanında endotel fonksiyonunun ve aterosklerozun durdurulmasında ve geriletilmesinde katkı sağladığını düşündürmektedir.

Bu konunun daha büyük, randomize çalışmalar ile araştırılması OUAS hastalarında CPAP tedavisinin kardiyovasküler etkilerinin takibinde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz Toraks* 1998; 46: 187-192.
2. Calverley PMA. Sleep related breathing disorders. *Thorax* 1995; 50: 682
3. Kuhl W. History of clinical research on the sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997; 64: 5-10.
4. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 31;181:856-8.
5. Sullivan CE, İssa FG, Berthan-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865
6. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235
7. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemalioğlu Y ve ark. Habituel horlaması olan olgularda obstruktif uyku apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997;45:7-11.
8. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In:Fishman AP(eds). *Fishman Pulmonary Diseases and Disorders*. NewYork: McGraw-Hill Book Company; 1998. 1617-37
9. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleeprelated breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689
10. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344: 653-655.
11. Köktürk O, Köktürk N. Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998;46:288-300
12. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992;13:399-416.
13. Lopat M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesisi of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640-645.
14. Grunstein R. Pulmonary Function, Sleep Apnoea and Obesity, In:P Kopelman, M. Stock (eds). *Clinical Obesity*. London: Blacwell Science; 1998. 248-289.
15. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J med* 1978; 229:969-973.
16. Robinson A, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome. In:Chokroverty S (eds). *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth-Hienemann;1999. 331-354
17. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu. Klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47:117-126,
18. Wiegand L, Zwilllich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994; 40:199-252

19. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47:240-54.
20. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 125-32.
21. Godfrey C, Man W. Obstructive sleep apnea. *Med Clin North Ann* 1996; 80:803-820.
22. Poliot Z, Peters M, Neufeld H. Using self-reported questionnaire data to prioritize osas patients for polysomnography. *American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society. Sleep* 1997;20:232-236
23. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 119-24
24. Loubé DI, Loubé AA, Mitler MM. Weight loss for obstructive sleep apnea: The optimal therapy for obese patients. *J Diet Ass* 1994; 94:1291-1295.
25. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Ağız içi araç tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002;50: 307-16
26. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. CPAP/BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 317-34.
27. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981; 89:923-934
28. Köktürk O, Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks.*2000; 48:273-289
29. 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
30. Ursavaş A, Göktaş K, Sütçügil L, Özgen Z. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004;5:79-83.
31. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
32. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006 24:205-210.
33. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283:1829-1836.
34. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, 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.
35. Wilcox I, McNamara SG, Dodd MJ, Sullivan CE. Ventilatory control in patients with sleep apnea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnea. *Eur Respir J* 1998;11: 7-13.
36. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-54.

37. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley T.D. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103: 238-43.
38. Wilcox I, McNamara SG, Wessendorf T, et al. Prognosis and sleep disordered breathing in heart failure. *Thorax* 1998; 53: S33-6.
39. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99:1435-40.
40. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122: 1133-8.
41. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121: 422-9.
42. Scharf SM, Bianco JA, Tow DE, Brown R. The effects of large negative intrathoracic pressure on left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; 63:871-5.
43. Kepez A, Aytemir K. Obstruktif uyku apnesi sendromu ve aritmiler. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 591-605.
44. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
45. 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.
46. 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.
47. 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
48. Lown B, Temte JV, Reich P, et al. Basis for recurring ventricular fibrillation in the absence of coronary heart disease and its management. *N Engl J Med* 1976;294:623-9.
49. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* 1981;141:985-8.
50. Mooe T, Gullsby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-478.
51. Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A., et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594.
52. Gami A.S., Pressman G., Caples S.M., et al. Association of Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-367.
53. Arias MA, Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, et al. C. Obstructive sleep apnea in atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol* 2006;110: 426.

54. Atwood CW, Mc Crory D, Garcia JGN, Abman HS, Ahearn SG. Pulmonary artery Hypertension and sleep-disordered breathing. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126:72-77.
55. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. Eur Respir J 1996; 9:787-94
56. Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 1997;10:2079-2083.
57. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri-Derleme. Anadolu Kardiyolog Derg 2005;5:41-45.
58. 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
59. Fletcher EC, DeBenk RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patient with essential hypertension. Ann Intern Med. 1985;103:190-194
60. Sanner B, Sturm A, Konermann M. Coronary heart in patients with OSA. Dtsch Med Wochenschr 1996; 121: 931-935.
61. 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.
62. 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;107:1129-34.
63. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005; 53:299-306
64. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. J Hypertens 1996; 14: 577-84.
65. Kato M, Roberts-Thomson P, Philips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2000; 102: 2607-10.
66. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. Chest 2001;119:1085-91.
67. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. Sleep 1993; 16:15-22.
68. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26: 74-84.
69. Falk E, Fernandez-Ortiz A. Role of the thrombosis in atherosclerosis and its complications. Am J Cardiol. 1995;75:5B-11B.

70. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Engl.J.Med.* 1986; 315: 1046-1051.
71. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation.* 1991;83:391-401.
72. Lerman A, Holmes DR, Bell MR, Garratt KN. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation.* 1995; 92: 2426-2431
73. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W. Relation between myocardial blood flow and severity of coronary artery stenoses. *New Engl.J.Med.* 1994;330:1782-1788.
74. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-1115.
75. Sorenson KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995;74:247-253.
76. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 4:1399–1406.
77. Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med.* 1994; 236:555-559.
78. Olivier JJ, Webb DJ. Noninvasive assesment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:554-556.
79. Asmar R, Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications. Elsevier 1999; 17-19.
80. Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH.* 2003; 16: 356-362.
81. Asmar R. Pulse Wave velocity. Principles and measurment. In: Asmar R,(eds). *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications.* Paris: Elsevier; 1999.25-53.
82. O'Rourke MF, Staessen JA, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial Stiffness; definitions and reference values. *AJH.* 2002; 15: 426-444
83. Duprez DA, Kaiser DR, Whitwam W, Finkelstein S. Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *AJH.* 2004;17:647-652
84. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *AJH.* 2001;14:258S-263S
85. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999 May 11;99:2434-9.
86. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001 May;37:1236-41.

87. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:2046-50.
88. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002 Oct 15;106:2085-90.
89. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension.* 2001 Sep;38:434-8.
90. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens.* 1997; 10:1175-1189.
91. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, et al. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1991; 4: 245-51.
92. McVeigh G, Brennan G, Hayes R, et al. Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am J Med.* 1993 ;95:424-30.
93. McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, Lemay LA, Cohn JN. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med.* 1997; 102: 227-31.
94. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension.* 1999; 33:1392-8.
95. McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, Hanratty CG, Silke B. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin Sci (Lond).* 2001;100:387-93.
96. London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *AJH* 2002; 15: 754-758.
97. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4.
98. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivative in obstructive sleep apnoea: response to nCPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-51.
99. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003;21:57-64.
100. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-7.
101. Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Nakajima M, Kohno N. Effect of CPAP on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with OSAHS: An open-labelled study. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 2160–2169
102. Phillips CL, Yee B, Yang Q, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment and Withdrawal in Patients With Obstructive Sleep Apnea on Arterial Stiffness and Central BP. *Chest* 2008;134:94-100

103. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Fliho G. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 706–712.
104. Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-89.
105. He J, Kryger MH, Zorick FJ. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14.
106. Hung J, Whitford EG, Parsons RW. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264.
107. Dincer HE, O'Neill W. Deleterious effects of sleep-disordered breathing on the heart and vascular system. *Respiration* 2006; 73: 124-130.
108. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome: an oxidative disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
109. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea: data from randomized controlled trials. *Thorax* 2004; 59: 777-782.
110. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:307-12.
111. Dollery CT. An update on the Medical Research Council Hypertension Trial. *J Hypertens Suppl.* 1987; 5(3):S75-8.
112. O'Malley K, Cox JP, O'Brien E. Further learnings from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE) study: focus on systolic hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991;4 Suppl 6:1249-51.
113. Celis H, Fagard RH, Staessen JA, Thijs L; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Risk and benefit of treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: evidence from the Systolic Hypertension in Europe Trial. *Curr Opin Cardiol.* 2001; 16: 342-8.
114. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 211-20.
115. Liao D, Arner DK, Tyroler HA. Arterial stiffness and the development of hypertension. *Hypertension.* 1999; 34: 201-206.
116. De Simone G, Roman MJ, Koren MJ. Stroke volume/ pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension.* 1999; 33: 800-805.
117. Cheng KS, Baker CR, Hamilton G, Hoeks APG, Seifalian AM. Arterial elastic properties and cardiovascular risk/ event. *Eur J Vasc Endovasc Surgery.* 2002; 24: 383-397.
118. Reneman RS, van Merode T, Hick P. Age-related changes in carotid artery wall properties in men. *Ultrasound Med Biol.* 1986; 12: 465-471.
119. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age,

- abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*. 1997; 30: 654-659
120. Dart A, Silagy C, Dewar E. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension. *Eur Heart J*. 1993; 14: 1465-1470
 121. Berry KL, Skyrme-Jones RA, Cameron JD. Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM. *Am J Physiol*. 1999; 276: H1839-H1845
 122. Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy SE. Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat-based diet and a plant-based diet. *Metabolism*. 1998; 47: 1308-1314.
 123. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1989; 80: 78-86.
 124. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Boudoulas H. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 1300-1304.
 125. Tai NR, Giudiceandrea A, Salacinski HJ, Seifalian AM. In vivo femoropopliteal arterial wall compliance in subjects with and without lower limb vascular disease. *J Vasc Surg*. 1999; 30: 936-945
 126. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci (Colch)*. 1995; 89: 247-253
 127. Blacher J, Pannier B, Guerin AP. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998; 32: 570-574.
 128. Andrew MW, O'neal D, Neison CL, Prior DL, Best JD, Jenkins AJ. Comparison of Arterial Assessments in Low and High Vascular Disease Risk Groups. *AJH*. 2004; 17: 285-291.
 129. Duprez DA, De Buyzere ML, De Backer TL, Clement DL, Cohn JN. Relationship Between Arterial Elasticity Indices and Carotid Arterial Elasticity Intima – Media Thickness. *AJH*. 2000; 13: 1226-1232.
 130. McEnery CM, Wilkinson IB. Large Artery Stiffness and Inflammation. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 1-3.
 131. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D. Effects of longterm cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 668-672
 132. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J*. 1996; 131: 379-84
 133. Kullo IJ, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF, Peyser PA. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension*. 2006; 47: 174-179.
 134. Grey E, Brattel C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, Cohn JN. Reduced Small Artery But Not Large Artery Elasticity is an Independent Risk Marker for Cardiovascular Events. *AJH*. 2003; 16: 265-269

135. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
136. Vogel RA. Heads and hearts: the endothelial connection. *Circulation* 2003; 107: 2766–2768
137. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 613–518
138. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleepapnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG,NG dimethylarginine. *Circ J* 2005; 69:221–226
139. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002; 33: 1782-85.
140. Jelic S, Bartels MN, Mateika JH, et al. Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas. *Sleep* 2002;25:850–5.
141. Nagahama H, Soejima M, Uenomachi H, et al. Pulse velocity as an indicator of atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Internal Medicine* 2004;43:184-188
142. Tanriverdi H, Evrengul H, Kaftan A, et al. Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters. *Circulation Journal* 2006;70:737-743
143. Grimpen F, Kanne P, Schulz E, et al. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 15: 320-325
144. Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance perception of benefits and side effects. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145: 841-845
145. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea *Circulation.* 2008; 117: 2270-8.
146. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–1053
147. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354–360
148. Saner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Hypertension* 2002;15: 251-257
149. Wang ZF, Feng XW, Kang J. Endothelium-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2006; 29:744-6.

150. J L Lattimore, I Wilcox, M Skilton, M Langenfeld, D S Celermajer. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61:491-495
151. Duchna HW, Orth M, Schultze-Werninghaus G, Guilleminault C, Stoohs RA. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure on vasodilatory endothelial function in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2005; 9: 97–103
152. 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;169:348-53
153. Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001;120:887–93.
154. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61–6.
155. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
156. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-9.
157. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70.
158. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-7.

KISALTMALAR

KAH: Koroner Arter Hastalığı

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol

HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol

VLDL-K: Çok Düşük Dansiteli Kolesterol

TG: Trigliserid

NO: Nitrik Oksit

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

PWV (NDH): Nabız Dalga Hızı

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

OKB: Ortalama Kan Basıncı

PP: Nabız Basıncı

PR: Nabız Hızı

CET: Kardiyak Ejeksiyon Zamanı

SV: Vuru Hacmi

SVI: Vuru Hacmi İndeksi

CO: kardiyak Output

CI: Kardiyak İndeks

LAEI (C1): Büyük Arter Elastisite İndeksi

SAEI (C2): Küçük Arter Elastisite İndeksi

SVR: Sistemik Vasküler Razistans

TVI: Total Vasküler İmpedans

OUAS:Obstrüktif uyku apne sendromu

OSAS :Obstructive sleep apna syndrome

CPAP:Continuous positive airway pressure(Sürekli hava yolu pozitif basınç)

AHI:Apne-hipopne İndeksi
KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ACE : Angiotensin converting enzyme
SPSS :Statistical Package for Social Sciences
PSG :Polisomnografi
AF :Atriyal fibrilasyon
NYHA :New York Heart Association (Amerikan Kalp Cemiyeti)
NO :Nitrik oksit
MI :Miyokard infarktusu
EEG :Elektroensefalogram
EKG :Elektrokardiyogram
EMG :Elektromiyogram
EOG :Elektrookulogram
IL-6 :İnterlokın-6
TNF- α :Tümör nekrotizan faktör-alfa

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca destekleriyle hep yanımda olan aileme ve uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarım; başta tez danışmanım ve bölüm başkanımız Prof. Dr. A. Aydınlar olmak üzere, eski bölüm başkanımız Prof. Dr. J. Cordan, Prof. Dr. A. R. Kazazoğlu, Prof. Dr. O. A. Serdar, Prof. Dr. S. Güllülü, Prof. Dr. D. Yeşilbursa ve Doç. Dr. İ. Baran'a, değerli şeflerim Yrd. Doç. Dr. B. Özdemir, Uzm. Dr. A. A. Kaderli ve Uzm. Dr. T. Şentürk'e, İç Hastalıkları eğitimime katkıda bulunan değerli İç Hastalıkları A. B. D. Öğretim üyelerine ve uzmanlık eğitimim boyunca birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji A. B. D. Hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmamı, destekleriyle hep yanımda olan değerli eşim Nursel Adanç Eryılmaz'a ithaf ederim.

ÖZGEÇMİŞ

22 Ağustos 1979 da Bursa'nın merkez ilçe köyü olan Dürdane Köyü'nde doğdum. İlkokul öğrenimimi Bursa Dürdane Köyü'nde tamamladım. Ortaokulu ve Liseyi Bursa merkezde 1997 yılında bitirdikten sonra 1997-1998 öğrenim yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2003 yılında Tıp Fakültesi eğitimimi tamamladıktan sonra 2003 Eylül TUS sınavında başarılı olarak, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.'da uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 03.11.2003 tarihinden beri bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. 16.07.06 tarihinden beri mutlu bir evlilik sürdürmekteyim.