

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UYKU LABORATUARINA BAŞVURAN HASTALARDA, HORLAMA  
İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
İNCELENMESİ**

**Dr. Seha AKDUMAN  
UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2012**

## **TEŞEKKÜR**

*Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur ve keyif duyduğum, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır, hoşgörü ve ilgisini benden hiç esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yönlendiren, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam Doç.Dr.Ahmet Uğur Demir'e,*

*Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık eğitimim boyunca ilgilerini esirgemeyen, kendilerine çok şey borçlu olduğum hocalarım Prof.Dr.Altay Şahin'e, Prof.Dr. Lütfi Çöplü'ye, Prof.Dr.Gül Karakaya'ya, Prof.Dr.Toros Selçuk'a, Prof.Dr. Fuat Kalyoncu'ya ve Doç. Dr. Salih Emri'ye,*

*Konseylerde sundukları farklı bakış açıları ve değerli görüşleri ile eğitimime olan katkıları nedeniyle kendilerinden çok şey öğrendiğim, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam Prof.Dr. Rıza Doğan'a, radyoloji eğitimime katkıları nedeni ile Prof.Dr. Figen Başaran Demirkazık'a, Prof.Dr.Meltem Gülsün Akpınar'a, öğretmekten hiç yorulmayan Prof.Dr. Macit Arıyürek'e, dahiliye bilgilerimi borçlu olduğum tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,*

*Birlikte çalışmış olmaktan çok keyif aldığım; Dr.Begüm Arsava'ya, Dr.Cengiz Burnik'e, Dr.Engin Kırmızıgül'e, Dr. Tuba Can Erdoğan'a, Dr. Selen Bilekli'ye, Dr.Özge Öztürk'e, Dr.Serkan Uysal'a, Dr.Tuba Kılıçer Şahinoğlu'na,*

*Sevgilerini, iyi niyetlerini, desteklerini hep yanımda hissettiğim, kardeşim kadar sevdiğim; Elif Uğurlu'ya, canım arkadaşım Ferdane Karaman'a, Özden Özmen'e, Gül Sürmeli'ye, Adem Bozkurt'a, İsmail Demirbilek'e, Neşe Kurt'a,*

*Tezimde benim kadar emeği olan laboratuvarımızın teknikeri Hilal Türkarıslan'a, Asistanlığım süresince birlik, beraberlik ve dostluk içinde çalıştığım tüm Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sevgili asistan, hemşire ve personeline,*

*Bugünlere gelmemi sağlayan, destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen kardeşim Seda Akduman'a , anneme ve babama,*

*En içten duygularıyla teşekkür ederim.*

## ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu, erişkin yaştaki erkeklerin % 1–5’inde, kadınların % 1.2–2.5’inde görülen ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili bir hastalıktır.

Kardiyovasküler komplikasyonlardan, tekrarlayan solunum durmalarının veya azalmasının neden olduğu intratorasik basınçtaki artış, otonom sinir sistemindeki değişiklikler ve sistemik inflamatuvar yanıt sorumlu tutulmaktadır.

Kalp hızı değişkenliği, otonomik sinir sistemini izleme olanağı sağlamıştır ve obstrüktif uyku apne sendromu patofizyolojisini araştıran çalışmalarda sık kullanılmaya başlanmıştır.

Horlama, obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda en sık görülen yakınmadır. Son 10 yıla kadar masum olduğu düşünülen horlamanın, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda obstrüktif uyku apne sendromu ile benzer şekilde kardiyovasküler komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda horlama ile kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkiyi inceleyerek, kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda, 01.01.2011 ile 15.06.2012 tarihleri arasında, bölümümüz uyku laboratuvarında incelenmiş hastalar ile yapılmıştır. Kayıtlarında horlaması olan, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı olmayan, hafif-orta düzeyde obstrüktif uyku apne sendromlu 12 hastanın polisomnografileri incelenmiştir. Her hastanın her 2 uyku kayıtlarında, normal, apne/hipopne, horlama kayıtlarından onar adet, 10 saniyelik kayıtlardaki EKG’leri incelenmiştir. Hesaplanan RR mesafeleri ve saturasyonları kaydedilmiştir. 12 hastanın 1’i kadın, 11’i erkek, ortalama yaşları 47.5 ortalama beden kitle indeksleri 27.5 olarak hesaplanmıştır. Polisomnografilerinde, apne-hipopne indeks ortalaması 17.4/saat olarak saptanmıştır.

Kalp hızındaki değişiklik, normal ve horlama dönemleri ile karşılaştırıldığında horlama sonrası kalp hızında anlamlı değişim görülmemiştir. Apne/hipopne sonrası kalp hızında azalma izlenmiştir.

Bulgularımız horlama ile kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin açıklanması için, otonomik değişiklikler dışında başka sebeplerin geçerli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak; toplumda yaygın görülen basit horlamanın, kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin daha fazla sayıda çalışma ile araştırması önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Horlama, kalp hızı değişkenliği, Obstrüktif uyku apne sendromu

## ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome is a prevalent disorder in 1-5% of men and 1.2-2.5% of women, which has an increased morbidity and mortality related with cardiovascular disease. Increased intrathoracic pressure, autonomic changes and systemic inflammatory changes due to repeated cessation or limitation of breathing are considered to play a role in the occurrence of cardiovascular complications.

Heart rate variability is a means to monitor the autonomic changes and is used in the investigation of pathophysiological changes in obstructive sleep apnea syndrome.

Snoring is the most common symptom of obstructive sleep apnea syndrome. Despite the general prospect about the lack of major health effect of snoring, epidemiological investigations in the last 10 years has shown that snoring like obstructive sleep apnea syndrome increases the risk of cardiovascular complications.

In this study, we aimed to assess the effect of snoring on cardiovascular system by investigating the heart rate variability. The study enrolled patients admitted to the Hacettepe University Dept. of Chest Diseases tested in the sleep laboratory between the dates of 01.01.2011 to 15.06.2012. Polysomnography reports of 12 patients, who denied history of cardiovascular disease and use of drug with autonomic system effects, and were diagnosed with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome were investigated. For each participant, 10 second ECG recordings of 10 each normal, snoring and apnea/hypopnea events all in stage N2 sleep were analyzed. Beat to beat (R-R) distance, heart rate and oxygen saturations were recorded. Of the patients 11 were men, 1 was women, mean age was 47.5, mean apnea-hypopnea index was 17.4/h.

Heart rate change was not observed after snoring. Heart rate was decreased after apnea/hypopnea.

Our findings suggested that the association between snoring and cardiovascular diseases could be due to mechanisms other than heart rate variability.

In conclusion, further investigations are required to investigate the effect of snoring on cardiovascular system.

**Keywords:** Snoring, heart rate variability, obstructive sleep apnea syndrome

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

ŞEKİLLER

TABLolar

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU TIBBİNDA ÇALIŞMALAR

2.1.1. TARİHÇE

2.1.2. SAĞLIKLI KİŞİDE UYKUDA SOLUNUM FİZYOLOJİSİ

2.2. ULUSLARARASI UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLANDIRILMASI

2.3. TANIMLAR VE SINIFLAMALAR

2.4. UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI

2.4.1. SANTRAL UYKU APNE SENDROMU

2.5. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.5.1. TANIMLAMA VE SINIFLANDIRMA

2.5.2. PREVALANS

2.5.3. PATOFİZYOLOJİ

2.5.4. RİSK FAKTÖRLERİ

2.5.5. KLİNİK

2.5.6. TANI YÖNTEMLERİ

2.5.7. TEDAVİ

2.5.8. TEDAVİ EDİLMEMİŞ OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN SONUÇLARI

2.5.9. KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

2.6. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE TARİHÇESİ

2.6.1. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN KLİNİK KULLANIMI

2.6.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE UYKU

2.6.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.7. HORLAMA

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

3.2. POLİSOMNOGRAFİ

3.3. UYKU KAYITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

3.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.5. ÇALIŞMA HİPOTEZİ VE SIFIR HİPOTEZİ

3.6. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

### **4. BULGULAR**

### **5. TARTIŞMA**

### **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

### **7. KAYNAKLAR**

## KISALTMALAR

- AASM** : American Academy of Sleep Medicine  
**AHI** : Apne hipopne indeksi  
**BPAP** : Biphasic Positive Airway Pressure  
**BMI** : Beden kitle indeksi (Body mass index)  
**BT**: Bilgisayarlı tomografi  
**CPAP** : Countinous Positive Airway Pressure  
**EEG** : Elektroensefalografi  
**EKG** : Elektrokardiografi  
**EKO** : Ekokardiografi  
**EMG** : Elektromiyografi  
**EOG** : Elektrokülografi  
**ERV** : Ekspiratuar rezerv volüm  
**ESS** : Epworth Uykululuk Skalası  
**FVC** : Zorlu Vital Kapasite  
**FRC** : Fonksiyonel Rezideel Kapasite  
**GH**: Büyüme hormonu ( growth factör)  
**ICSD** : International Classification of Sleep Disorders  
**IC** : İspiratuar kapasite  
**IRV** : İspiratuar rezerv volüm  
**KOAH** : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
**MR**: Manyetik rezonans  
**MVV** : Maksimal istemli ventilasyon  
**NREM** : Yavaş dalga uykusu  
**OUAS** : Obstrüktif uyku apne sendromu  
**PND**: Paroksizmal noktürnal dispne  
**PSG** : Polisomnografi  
**REM** : Rapidly eye movement ( Hızlı göz hareketleri)  
**RV** : Rezidüel volüm  
**TLC** : Total akciğer kapasitesi

## ŞEKİLLER

### Şekil

1. Elektrotların bağlanması
2. Santral uyku apne sendromu polisomnografisi
3. Obstrüktif uyku apne sendromunun patofizyolojisinde birleşik teori
4. Epeorth Uykululuk Skalası
5. Obstrüktif uyku apne sendromu polisomnografisi
6. Polisomnografide apne ve hipopne örnekleri
7. Gruplara göre (normal, horlama, apne/hipopne) kalp atım hızı sırası ile yüzdesi dağılımı
8. Kalp atım hızı yüzdesinin olay öncesi oksijen saturasyonu, olay sonrası oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonundaki değişimle korelasyonu
9. Kalp atım hızı yüzdesinin olay öncesi oksijen saturasyonu, olay sonrası oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonundaki değişimle korelasyonu
10. Kalp atım hızı yüzdesinin olay öncesi oksijen saturasyonu, olay sonrası oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonundaki değişimle korelasyonu
11. Kalp atım hızı yüzdesi farkı ile atım sırası ilişkisi, apne/hipopne ile normal dönem karşılaştırması

## TABLULAR

### Tablo

1. Uyku evrelerinin solunum fizyolojisine etkileri
2. Obstrüktif uyku apne sendromunun polisomnografik sınıflandırılması
3. Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler komplikasyonları
4. Hastaların polisomnografi kayıtları
5. Normal dönemlerde kalp hızı değişkenliği
6. Horlama dönemlerinde kalp hızı değişkenliği
7. Apne-hipopne dönemlerinde kalp hızı değişkenliği
8. Tüm dönemlerde kalp hızı değişkenliği

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku, çevreye yanıt vermekten ve algılamaktan giderek uzaklaşmayla karakterize geri dönüşümü olan bir davranıştır. Yaşamımızın üçte birini geçirdiğimiz bu süreç, sağlıklı bir yaşam için mutlak gerekli bir olgudur. (1)

Uykuda solunum bozuklukları uyku hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturur ve basit horlama, üst solunum yolu rezistansı sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, santral uyku apne sendromu, overlap sendromu ve obezite hipoventilasyon sendromu olarak altı ana grupta incelenir (13). Uykuda solunum bozukluklarının en önemli grubunu obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) oluşturur.

Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendrom olan OUAS , apne sırasında oluşan hipoksemi, pulmoner ve sistemik arter basıncında artma ve kalp hızı değişiklikleri gibi hemodinamik komplikasyonları nedeniyle yüksek kardiyak risk oluşturmaktadır. Sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, aritmi, ani ölüm, serebrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile önemli ölçüde ilişki göstermektedir. (2-4)

OUAS'ın en sık rastlanan gece semptomu horlama iken, gündüz semptomu ise aşırı uykululuk halidir. Horlaması olan erkeklerin ise 10 yıl içinde OUAS gelişme riski yüksek bulunmuştur. (5,6)

Horlama, daha çok apne belirteci olarak incelenmiş bir durumdur ve horlamanın doğrudan kardiyovasküler sistem üzerine etkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (137-139).

Bu nedenle, horlama ile kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkiyi inceleyerek, horlamanın kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

Hayatımızın yaklaşık üçte birlik dönemini geçirdiğimiz uyku pozitif bilimlerin henüz gelişmediği dönemler dahil insanoğlunun dikkatini çekmiş ve pek çok araştırmancının konusu olmuştur. 1834 yılında Robert McNish tarafından uyku (9); zihinsel ve entelektüel fonksiyonların aktif durumu olan uyanıklık ile bu fonksiyonların tümünden pasif hali olan ölüm arasındaki ara durum olarak tanımlanmıştır. (7)

Uykunun insan hayatındaki önemine dair kesin bir teori bulunmamakla birlikte birçok farklı model geliştirilmiştir. Enerji tüketimi gece özellikle de yavaş dalga uykusu sırasında yaklaşık %2.5 ila %5 oranında azalmaktadır. (8) Aynı zamanda oksijen tüketimi azalmakta ve anabolizma artmaktadır. Böylece gece boyunca protein yapılar onarılır. İkinci olarak, büyüme hormonu (GH) temel olarak gece anabolik dönem boyunca salgılanmaktadır. Sonuç olarak enerjinin korunması ve onarım teorisi olarak bilinen bu kuramlarda; uykuda restorasyon işleminin aktif bir şekilde yapıldığı ve vücudun yeni güne hazırlandığı düşünülmektedir. (9)

Uyku tıbbı, uyuyan beyni ve onun organizmadaki tüm etkilerini ve bozukluklarını inceleyen tıp dalıdır (4).Uyku bozuklukları tıbbi ise, gece uykusunda bozulma veya aşırı gündüz uykululuğu veya diğer uyku ile ilişkili sorunları olan hastaların tanı ve tedavisi ile ilgilenen klinik tıp dalı olarak ilk kez 1970 yılında ABD’de Stanford Üniversitesi’nde tanımlanmıştır.

### 2.1. UYKU TIBBINDA CALIŞMALAR

#### 2.1.1.TARİHÇE

Kimilerine göre sadece dinlenme olarak görülen ancak hayatımızın çok büyük bölümünü geçirdiğimiz uyku Aristo, Hipokrat, Freud gibi pek çok düşünür ve bilim adamı için gizemli bir süreç olarak yorumlanmış ve pek çok çalışmaya konu olmuştur. Uyku fiziolojisi konusunda ilk yayın 1834 yılında “The Philosophy of Sleep” başlığı altında İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından yayınlanmıştır.(10) Bunu izleyen süreçte uykunun bazı uyarılar ile geri döndürülebilen bir bilinçsizlik hali olduğu anlaşılmış ve bu konudaki ilk gelişme Luigi Galvani’nin yaptığı hayvan deneylerinde, beyin hücrelerinde elektriksel aktiviteyi göstermesi, takiben Richard Caton tarafından EEG yi oluşturan potansiyellerin keşfi ile hız kazanmıştır. (11) Teknolojinin de gelişimi ile bu alanda bilgi birikimleri sonucu 1972 yılında ilk Uluslararası Uyku Apne Sendromu Sempozyumu, Bologna Üniversitesi’nden Elio Lugaresi tarafından İtalya’da Rimini’de düzenlenmiştir. Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972’de Stanford Üniversitesi’nde uyku çalışmaları sırasında kullanılmıştır. Bu kayıtların eklenmesiyle Uyku Apne Sendromunun günümüzdeki tanımlanması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır.(12)

Uyku tıbbındaki hızlı gelişim sonucu 1991 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association – Yeni ismi ile American Academy of Sleep Medicine ) Uluslararası Uyku bozuklukları sınıflaması-ICSD ) oluşturulmuş (10) ancak klinik uygulamada birtakım karışıklıklar meydana gelmesi üzerine 2005 yılında yeni sınıflama hazırlanarak Uyku Bozuklukları Sınıflaması-2 (ICSD-2) adı ile yayınlamıştır. (13)

### 2.1.2. SAĞLIKLI KİŞİDE UYKUDA SOLUNUM FİZYOLOJİSİ

Uyku ile uyanıklık döngüsü korteks, hipotalamus, beyin sapı, retiküler aktivite edici sistem arasındaki etkileşimle düzenlenmektedir. Solunum medullada yer alan solunum merkezi, beyin korteksi ve çevre dokulardan gelen mekanik ve kimyasal uyarılar ile şekillenmektedir. Uykuda solunum kontrolü de aynı mekanizmayla olmakla birlikte otonom sistem üzerinden kontrol edilmektedir (14,15).

Beyin sapındaki solunum merkezi, pH ve pCO<sub>2</sub> duyarlı merkezi reseptörler, kandaki oksijen konsantrasyonuna duyarlı periferik kemoreseptörler, irritasyon, inflasyon, volüm kaybı, kan damarlarındaki konjesyon gibi durumlarda akciğer ve göğüs duvarındaki reseptörler aracılığı ile değişik fizyolojik durumlarda ihtiyaç duyulan solunum ve ventilasyonu düzenler. (16).

Ventilasyon ve akciğer volümleri, uyku ve uyanıklık arasında farklılıklar içerir (17). Ventilasyondaki değişikliklerin en belirginini inspirasyon dürtüsü ve tidal volümdeki azalmadır. Uykuda genel olarak hipoventilasyon mevcuttur ve en belirgin hipoventilasyon REM döneminde olmaktadır. Ancak uyku evrelerine göre değişiklik gösterir ve yaklaşık % 5- 16 oranında azalır (18). Akciğer volümleri, NREM döneminde fonksiyonel rezidüel kapasitedeki (FRC) düşmeye bağlı yaklaşık %7 oranında azalır (19, 20). Akciğer kompliyansındaki ve solunum kas tonusundaki azalma gibi birçok neden FRC deki azalmanın nedenleri arasındadır. (21)

Yavaş dalga uykusunun 1. ve 2. evrelerinde Cheyne-Stokes solunumunu andıran periyodik soluma ortaya çıkabilirken, derin uyku evrelerinde düzenli patern görülür. REM uykusundaki solunum paterni periyodikten çok irregüler olarak tanımlanabilir.

Hipoksi ve hiperkapniye, kemosensitivite uykunun tüm evrelerinde azalır (22). REM döneminde azalma NREM'e göre daha belirgindir. Uykunun solunuma etkileri tablo1 de özetlenmiştir. (23)

**Tablo 1. Uyku evrelerinin solunum fizyolojisine etkileri**

<b>Solunum Aktivitesi</b>	<b>Yavaş dalga uykusu</b>	<b>REM</b>
<b>Solunum aktivitesi</b>	<b>VT ↓ ve F ↓ nedeni ile azalır</b>	<b>Değişkendir</b>
<b>Alveolar ventilasyon</b>	<b>4-6 mm Hg ↑</b>	<b>Değişkendir</b>
<b>Arteriyel pCO<sub>2</sub></b>	<b>4-8 mm Hg ↓</b>	<b>Değişkendir</b>
<b>Arteriyel Po<sub>2</sub></b>	<b>1. ve 2. evrelerde periyodik</b>	<b>Değişkendir</b>
<b>Solunum paterni</b>	<b>3. ve 4. Evrelerde düzenli</b>	<b>F ↑ beraberinde VT ↓</b>
<b>Diafragmatik kontraksiyon</b>	↓	↓ ↓
<b>İnterkostal kontraksiyon</b>		
<b>Üst hava yolu kas kontraksiyonu</b>		
<b>CO<sub>2</sub>'e ventilatuar yanıt</b>		
<b>Hipoksemiye ventilatuar yanıt</b>		
<b>Akciğer afferentlerine yanıt</b>		
<b>Solunum kas afferentlerine yanıt</b>	↓	↓ ↓

## 2.2. ULUSLARARASI UYKU BOZUKLUKLARININ SINIFLANDIRILMASI (ICSD-2) (13)

### 1. *İnsomnialar*

#### 2. *Uykuya bağlı solunum hastalıkları*

##### A. Santral uyku apne sendromu

1. Primer santral uyku apne sendromu
2. Tıbbi sorunlara bağlı diğer santral apneler
  - a. Cheyne- Stokes solunumu
  - b. Yüksekliğe bağlı periyodik solunum
  - c. Bir medikal soruna bağlı santral apne (a ve b dışı)
3. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı santral uyku apne sendromu
4. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı diğer uykuya bağlı solunum hastalıkları
5. İnfant primer uyku apnesi

##### B. Obstrüktif uyku apne sendromu

1. *Erişkin obstrüktif uyku apne sendromu*
2. *Çocukluk obstrüktif uyku apne sendromu*

##### C. Uykuya bağlı hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar

1. Uykuya bağlı idiyopatik non-obstrüktif hipoventilasyon
2. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
3. Tıbbi durumların neden olduğu hipoventilasyon/hipoksemi
4. Akciğer parankim ve vasküler patolojilerin neden olduğu hipoventilasyon/ hipoksemi
5. Alt solunum yollarının neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon/hipoksemi
6. Nöromusküler ve göğüs duvarı patolojilerine bağlı hipoventilasyon/hipoksemi

#### 3. *Solunumsal hastalıklara bağlı olmayan hipersomnialar*

#### 4. *Uykunun sirkadian ritim bozuklukları*

#### 5. *Parasomnialar*

## 2.3. TANIMLAR VE SINIFLAMALAR

### Polisomnografi

Obstrüktif apne sendromunda kesin tanı yöntemi polisomnografi (PSG) olup bu yöntem ile uyku dönemleri, solunum ve gaz değişimindeki anormallikler saptanabilir. Vücut pozisyonu, kalp ritmi, kas tonusu ve kontraksiyonları hakkında bilgi edinilebilmektedir. (24).

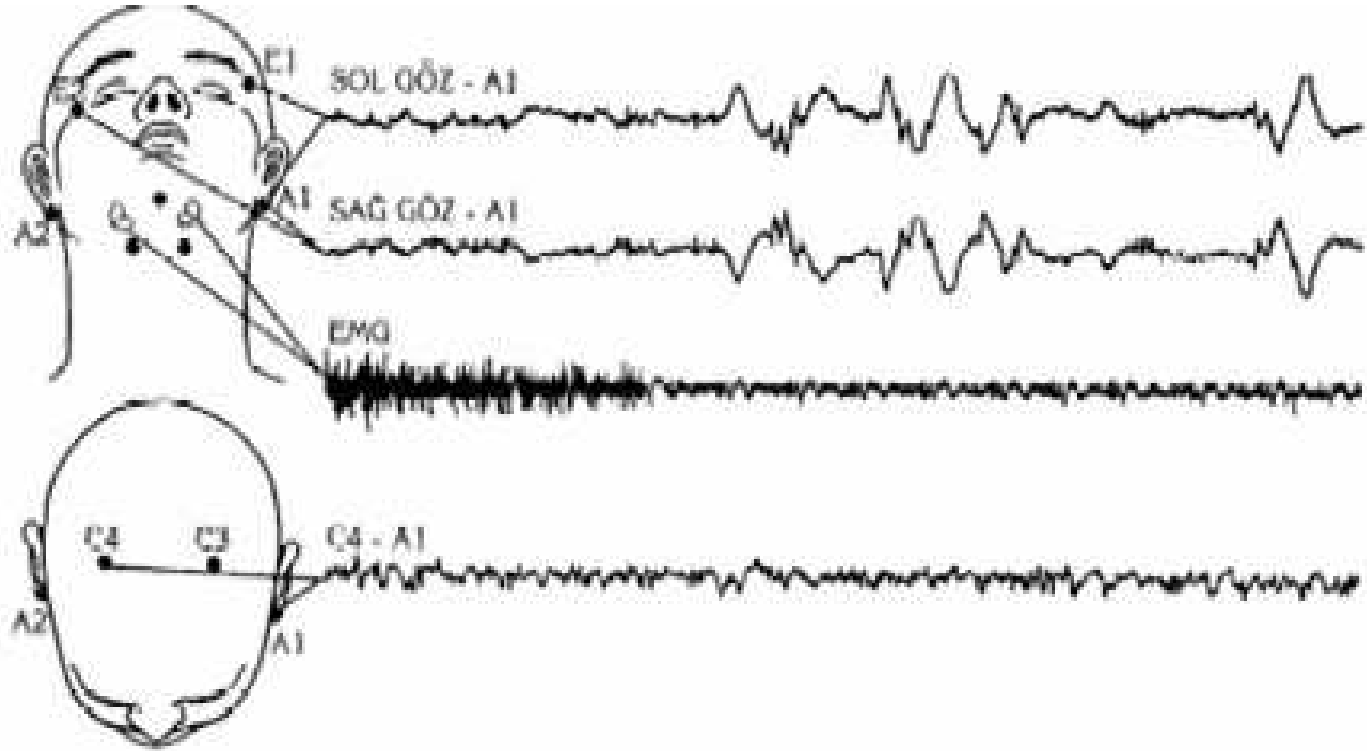
Özel ortam, özel teknik, donanım ve eğitimli bir ekip gerektiren PSG, oldukça zahmetli bir tanı yöntemi olması uyku laboratuvarlarının yeterli sayıda olmaması gibi nedenlerden dolayı ancak seçilmiş hasta grubuna uygulanabilmektedir (25).

Polisomnografik incelemeler; elektroensefelografi (EEG), elektromiyografi (EMG-submental), elektromiyografi (EMG-tibialis), elektrookülografi (EOG), lektrokardiyografi (EKG), oral/nazal hava akımı, torakoabdominal solunum hareketleri, kan oksijen saturasyonu ve vücut pozisyonu olmak üzere minimum 12 kanallı kayıt sisteminden oluşmalıdır ( 24,26).

EEG, EOG, submental EMG; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku, derin uyku, REM uykusunun ayırımını ve patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar.

Oro-nazal hava akımı ve solunumsal çabanın değerlendirilmesini (torakoabdominal hareketler), apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamamızı sağlar. Oksijen saturasyonunun izlenmesi, postapneik ve/veya non-apneik desaturasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptar. Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritim bozuklukları, miyokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur. EMG tibialis ile, uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır (26). PSG uygulamasında oluşan sinyaller kaydedilir.

PSG'nin tüm gece uygulanması önerilir (27).



Şekil 1. Elektrotların bağlanması (26)

PSG kayıtları hekim tarafından belli kriterler ile skorlanır. 2007 yılında American Academy of Sleep Medicine (AASM), Dr. Conrad başkanlığında oluşturulan çalışma grubu derleme ve yayınları inceleyerek, skorlama konusunda yeni kurallar belirlenmiş ve yeni uzlaşma raporu hazırlanmıştır.

Bu rapora göre;

a. Uyku evreleri uyanıklık (W), evre I (N1), evre II (N2), evre III (N3) ve REM (R) den oluşmaktadır (28).

b.30 saniyelik uyku kayıtlarına (epoklara) göre skorlama yapılır

- Uyku evrelerinin skorlanması için 30 saniyelik uyku kayıtlarına ihtiyaç vardır
- Her epok bir uyku evresi olarak isimlendirilir
- İki evre aynı epokta yer alıyorsa, epokun yarısından fazlası hangi evre ise o evre olarak adlandırılır. (28)

## **Uyku evreleri;**

### **Evre W ( Uyanıklık)**

EEG de epoğun % 50 den fazlasında 8-13 Hz frekansında alfa ritmi, EOG de 0.5-2 Hz frekansında hızlı göz hareketleri gözlenir. EMG aktivitesi değişken olup amplitüdü yüksektir (28).

### **Evre N1**

EEG de 4-7 Hz lik düşük amplitüdü, karışık frekanslı aktivite, EOG'de en az 0.5 saniyenin (sn) üstünde defleksiyonla başlayan yavaş göz hareketleri (SEM), EMG de W evresinden daha düşük amplitüdü aktivite saptanır (28).

### **Evre N2**

İyi ayırt edilen, negatif keskin ve onu takip eden pozitif komponenti olan ve toplam süresi 0.5 sn'den uzun, aurosalın eşlik etmediği K kompleksi olarak tanımlanan ve/veya 12-14 Hz, 0.5 sn'den uzun, peşpeşe küçük dalgalardan oluşan uyku içiği olarak tanımlanan durumlardan en az birininin varlığı evre N2 olarak adlandırılır. EOG'de genellikle göz hareketi izlenmez. EMG amplitüdü değişken olmakla birlikte Evre W'den düşük hatta R dönemindeki kadar olabilir (28).

### **Evre N3**

EEG de frekansı 0.5-2 Hz, amplitüdü >75 mikrovolt olan ve epoğun %20'sinden fazlasını oluşturuyorsa evre N3 olarak skorlanır. EOG'de göz hareketleri tipik değildir ve EMG değişkendir.

### **R Evresi**

EEG' de düşük amplitüdü, karışık frekansın varlığı, EMG de düşük çene tonusu ve EOG' de 0.5 sn defleksiyonla başlayan konjuge, düzensiz, keskin pikli göz hareketlerinin (REM= Rapidly eye movement) olması Evre R olarak skorlanır (28).

**Apne** (aşağıdaki koşulların her üçünün de karşılanması gerekir)

1. Termal sensör ile ölçülen hava akım sinyalinde  $\geq$  % 90 azalma
2. Süre  $\geq$  10 sn
3. Sürenin,  $\geq$  %90'ı amplitüd kriterini sağlaması (29)

**Hipopne:** Hava akımının kısmi kesilmesi olarak tanımlanır. İki öneri vardır.

I. Hipopne tanımı (aşağıdaki koşulların hepsinin sağlanması gerekir)

- Nazal basınç sinyalinde bazale göre  $\geq$  % 30 düşüş
- Süre  $\geq$  10 saniye
- Bazale göre  $\geq$  % 4 desaturasyon veya arousal (uyanma reaksiyonu)
- Sürenin  $\geq$  %90'ı amplitüd kriterini sağlaması (29)

II. Hipopne tanımı (aşağıdaki koşulların hepsinin sağlanması gerekir)

- Nazal basınç sinyalinde bazale göre  $\geq$  % 50 düşüş
- Süre  $\geq$  10 saniye
- Bazale göre  $\geq$  % 3 desaturasyon veya arousal (uyanma reaksiyonu)
- Sürenin,  $\geq$  %90'ı amplitüd kriterini sağlaması (29)

**Arousal:** Mikro uyanıklık veya uyanayazma da denilen, anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (24). Uykuda arousal oluşumunda hiperkapni hipoksemiden daha önemlidir (24).

**Apne Hipopne İndeksi ( AHİ ):** Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eder. Bu tanımlama "Solunum Sıkıntısı İndeksi" (RDI) olarak da isimlendirilmektedir (25).

#### 2.4. UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI

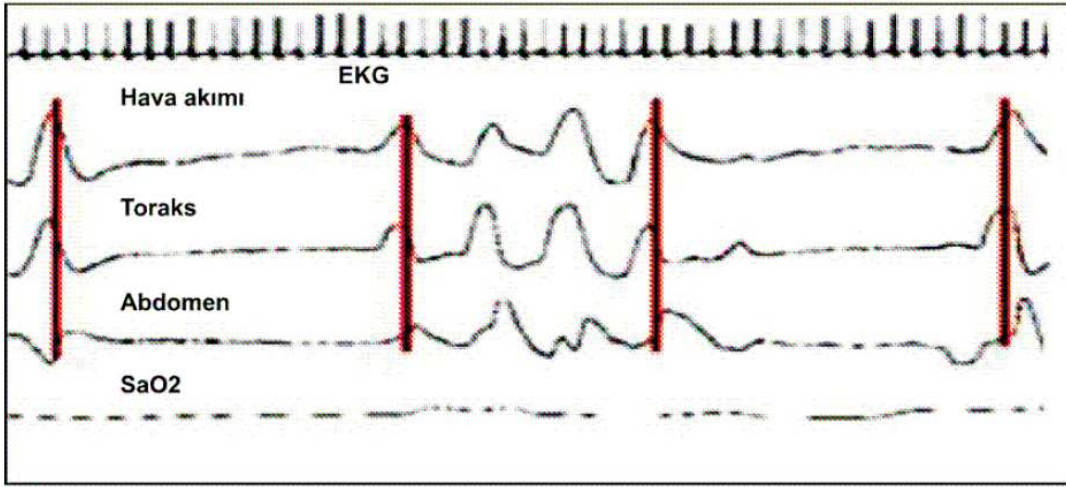
Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının ikinci basımı (ICSD-2) uykuda solunum bozukluklarını obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), santral uyku apne sendromu ve uykuyla ilişkili hipoventilasyon hipoksemik sendromlar olarak üç kategoriye ayırmaktadır (13,29).

Bu hastalıklar içinde en sık görüleni OUAS'dır. OUAS tanısı ve pozitif basınç tedavisinin seçimi, düzenlenmesi için polisomnografi tetkiki gereklidir (30). Üst havayolu direnç sendromu ayrı bir uykuda solunum bozukluğu olarak ileri sürülmesine karşın bu öneri kabul edilmemiştir ve patofizyolojisi benzer olduğu için OUAS başlığı altına alınmıştır (29). Üst havayolu direnç sendromunun ayırt edici özelliği olan RERA ( respiratory effort related arousal: solunum çabasına bağlı uyanma ) apne ve hipopne ile birlikte uykuda solunum

olayları içinde sınıflanmış, hastalığı polisomnografide tanımlamak için kullanılan apne-hipopne indeksi (AHİ) yerine solunum bozukluğu indeksi (respiratory disturbance index) kullanılmaya başlamıştır (31).

#### 2.4.1. SANTRAL UYKU APNE SENDROMU

Apne hipopne indeksi (AHİ) >5 ve apne ile hipopnelerin %50'den fazlasının santral tipte olduğu uykuda solunum bozukluğudur. Üst hava yolunda tıkanıklık olmadan ortaya çıkar ve solunum çabası görülmez. Sık tekrarlayan arousal veya uyku bölünmeleri nedeniyle gün boyu uyku hali ile karakterize bir klinik tablodur (32).



Şekil 2 : Santral uyku apne sendromu polisomnografisi (32)

#### 2.5. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

OUAS, Uluslararası Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılmasına (ICSD-2) göre uykuya bağlı solunum hastalıkları başlığı altında, uyku sırasında üst solunum yollarının tekrarlayıcı tam veya kısmi daralmaların olması ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. OUAS tanısı ve pozitif basınç tedavisinin seçimi, düzenlenmesi için polisomnografi tetkiki gereklidir. (13)

##### 2.5.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının ikinci basımında (ICD-2), OUAS'ın tanımı; Tanı için A+B+D veya C+D gereklidir

A. En az 1'i

- Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içi uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk

- Soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissi ile uyanması
- Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi

#### B. Polisomnografi

- Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA)  $\geq 5$ /saat
- Solunum olaylarının bir kısmında veya tümünde solunum çabası (RERA: özefagus manometresi)

#### C. Polisomnografi

- Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA)  $\geq 15$ /saat
- Solunum olaylarının bir kısmında veya tümünde solunum çabası (RERA: özefagus manometresi)

D. Başka bir açıklayıcı neden (uyku bozukluğu, sistemik veya nörolojik hastalık, ilaç veya madde kullanımı) yok.

Hafif düzeyde OUAS: AHİ: 5 ile 14 arası, orta düzeyde OUAS: AHİ: 15 ile 29 arası, ağır düzeyde OUAS: AHİ:  $\geq 30$  olarak tanımlanmıştır (29).

AHİ (apne hipopne indeksi)	OUAS DERESESİ
5-14	Hafif OUAS
15-30	Orta OUAS
> 30	Ağır OUAS

**Tablo 2. OUAS'ın polisomnografik sınıflaması (13)**

### 2.5.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU PREVALANSI

OUAS, için prevalans bildirimleri çoğunlukla erişkinlerde yapılan kesitsel çalışmalara dayanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan kriterlere göre

değişkenlik göstermektedir. Çalışmalarda tanım olarak AHİ alt sınırı 5 olarak kabul edildiğinde OUAS prevalansı erkeklerde % 24, kadınlarda % 9 olarak bildirilmiştir (29).

Davies ve Stradling epidemiyolojik çalışmaları toplayarak, 12 çalışmanın ortak sonuçlarını değerlendirmişler ve buna göre prevalansın % 0.3-15 arasında değiştiğini göstermişlerdir (33).

Türkiye’de ise Köktürk ve arkadaşlarının 1997’de yayınladığı bir araştırmada, Türkiye’de prevalans % 0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (34).

### 2.5.3. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİ

OUAS patofizyolojisinde nedenler bireyler arasında çeşitlilik göstermektedir. En önemli bileşenler; üst hava yolu anatomisi, uykuda üst havayollarındaki dilatör kasların solunumsal değişikliklere cevabı, uyku esnasında artmış solunum dürtüsüne karşı uyanma eğilimi, solunum kontrol sisteminin stabilitesi ve akciğer hacimlerindeki değişiklikler ile sayılan bu faktörlere olan etkilerinden oluşmaktadır (35).

OUAS’da en önemli patofizyolojik olay üst havayolunun tam veya kısmi tıkanması ile hava akımının sağlanamamasıdır. Bu daralma farklı seviyelerde olabileceği gibi en sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde olmaktadır (36).

Üst solunum yollarındaki bir obstrüksiyon, inspirasyon için daha fazla negatif basınç oluşmasını gerektirir. Özellikle inspirasyon sırasında üst solunum yollarında oluşan negatif basıncın havayollarında kollaps oluşturması, farengeal kasların tonusu sayesinde önlenir. Derin uykuya dalma ile birlikte kas tonusunun iyice kaybolması sonrasında, hava akımının dar bir bölgeden geçerken hız kazanması olarak tanımlanan ventüri prensibi ile geçen hava, havayolu çeperine daha fazla negatif basınç oluşturmaktadır (Bernoulli İlkesi) ve bu emme kuvveti hava yolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgede havayolu kollabe olmakta, sonuçta apne gelişmektedir (35).

İnspiratuar hava akımı uyarıldığında, ventüri etkisi ile daralmış alanda intraluminal basınç aniden düşer ve havayolu uyum sağlar. Inspirasyon sırasında havayolu açıklığını farengeal dilatör kaslar sağlar (35).

Uyku apneli hastalar, uykuya daldıkları zaman, solunumun inspiratuar siklusunda ve kas aktivitelerinde azalma olur (35).

Üst solunum yolu açıklığı (ÜSY), inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir ve bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral gibi birçok faktörden etkilenmektedir (36).

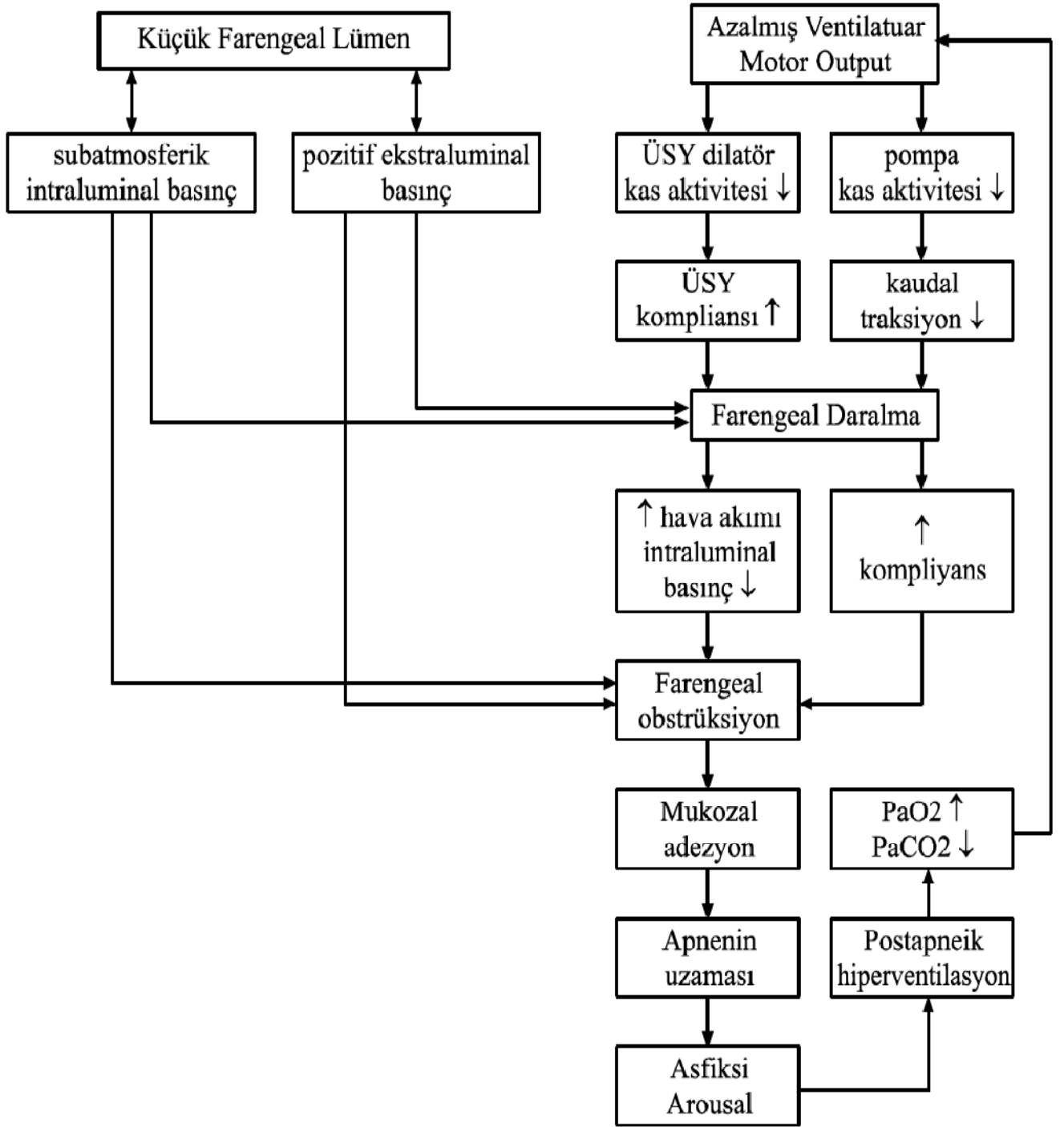
Tüm bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol oynayan faktörler "subatmosferik intraluminal basınç", "ekspiratuar daralma", "azalmış ventilatuar motor out-put" ve "Starling rezistansı" olarak sayılabilir (36,38).

Sonuç olarak üst solunum yolu obstrüksiyonu pek çok faktörün etkileşimi sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır (36).

Obstrüksiyonun üst solunum yolunda gelişmesine rağmen, üst solunum yolundaki olayların aslında bir neden değil sonuç olduğu ve tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (37).



**Şekil 3: OUAS Patofizyolojisinde Birleşik Teori (36,38)**



## 2.5.4. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN RİSK FAKTÖRLERİ

### Yaş

Obstrüktif uyku apne sendromu en sık 40 ile 65 yaş arasında görülmektedir. Yaşlanma ile kilo alımı, üst solunum yolu dilatatör kas tonusunun azalması, doku elastikiyetinin bozulması, vücut yağ dağılımı, eşlik eden diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, OUAS riskini artıran nedenler arasında sayılabilir (39).

### b. Cinsiyet

Obstrüktif uyku apne sendromu, erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkeklerde farengeal ve supraglottik hava yolu rezistansı kadınlara göre daha fazladır. Bu özellik erkeklerde daha kolay üst solunum yolu daralmasına ve dolayısıyla daha kolay OUAS gelişimine neden olur. Erkeklerde daha sık görülmesinin diğer bir nedeni ise androjenik etki ile yağ dağılımının santral nitelikte olup boyun çevresinde yoğunlaşması olarak gösterilmektedir (40).

### c. Obezite

Vücut kitle indeksi (BMI) 28'in üzerinde olması uyku apne sendromu riskini obez olmayanlara göre 8-12 kat arttırmaktadır (40). Uyku apnesi saptananların % 70'inde obezite bulunmuştur (41).

### d. Horlama

Üst solunum yolundaki daralma tüm segmenti kaplar ve tam tıkanma ile apne gelişmektedir. Non-apneik basit horlama, yaşlanma, kilo alma ve aşırı horlamaya bağlı yumuşak damaktaki vibrasyon hasarı nedeniyle, ilerleyen yıllarda apneye neden olabileceğinden, uyku apne sendromu için predispozan faktör olarak kabul edilmektedir (5,6).

### e. 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 uzatırken, anestezikler retiküler aktive edici sistem üzerine depresan etki yaparlar ve solunum yolu aktivitesini azaltarak etki ederler (39,42).

### f. Irk

Etnik farklılıklar ve OUAS tanısı ile ilgili sınırlı çalışmalar olmasına rağmen hastalık şiddeti ve tedaviye cevapta farklılıklar konusunda daha fazla sayıda çalışma mevcuttur. Scharf ve arkadaşları Afrikalı-Amerikalı ve beyaz ırkta uyku apneyi

inceledikleri çalışmalarında, semptomlar açısından her iki grup arasında fark olmadığını ancak Afrikalı- Amerikalı grubunun ilk başvuruda daha genç ve daha kilolu olduğunu saptamışlar, tedavi etkinliği ve tedaviye uyumda farklılık olmadığını tespit etmişlerdir (43).

#### **g. Kraniyofasial Anatomi**

Üst hava yolu pek çok sert ve yumuşak dokuların mekanik etkileri ile üst havayolu açıklığını etkilemektedir. Retrognati, tonsil hipertrofisi, büyük dil ve yumuşak damak, hyoid kemiğin posterior yerleşimli olması, maksiller ve mandibular retropozisyonu gibi durumlar, posterior hava boşluğunu azaltarak, üst hava yolu çapını daraltıp uyku esnasında apne ve hipopnelerin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (44).

Ayrıca artmış boyun çapı OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Boynun kısa ve kalın oluşu, başta dil kası olmak üzere, üst solunum bölgesiyle ilişkili yapıların yerleşimlerinin farklı olmasına ve uyku sırasında kolaylıkla tıkanmaya yol açmaktadır (44).

#### **h. Nazal Obstrüksiyon**

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda nazal rezistans artmıştır. Bu artış ağız solunumunun tercih edilmesine neden olarak nazal pulmoner refleksi tetiklemekte, periferik pulmoner rezistansı arttırmakta ve alveoler hipoventilasyona neden olmaktadır (7).

#### **i. Ailesel ve genetik faktörler**

Obstrüktif uyku apneye ailesel yatkınlık ilk kez 1970 yılında Strohl ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (45). Daha sonra yapılan çalışmalarda da obstrüktif uyku apne oluşumunda genetik ve ailesel yatkınlık olduğu desteklenmiştir (46). Hastalığın multigenetik, AHİ, boyun çevresi, vücut kitle indeksi, posterior havayolu gibi ara fenotiplerin ise oligogenik olarak belirlendiğini düşündüren bulgular vardır. Aday genler arasında solunum, metabolizma ve uyku fenotiplerini etkileyen proteinler bulunmaktadır (47). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OUAS'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (48).

### **2.5.5. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA KLİNİK**

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen semptomlar, gece semptomları ve gündüz semptomları olmak üzere iki grupta incelenebilir. Major klinik semptomlar horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir. OUAS'da gece tekrarlayan apne nedeni ile sık sık bölünen uyku sabah yorgunluğu, uykululuk hali, baş ağrısı ve ilerleyen dönemlerde kişinin sosyal yaşamını da etkileyen bilişsel bozukluk, sinirlilik, kişilik değişiklikleri ve depresyon gibi semptomlara yol açmaktadır.

## **A. Gece semptomları**

### **Horlama**

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların değişmez bir semptomudur (49). OUAS'lı hastaların yaklaşık %95'inde görülür. Hastaların, en sık doktora başvurma nedenlerindedir ancak toplumda sık görülmesi nedeniyle uyku apnesinde iyi bir prediktör değildir (50).

### **Tanıklı Apne**

OUAS'lı hastaların yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir (51). Tanıklı apne, OUAS tanısı için iyi bir prediktör olmakla birlikte hastalığın ciddiyeti ile korelasyon göstermez (52).

### **Uykuda boğulma, güçlükle nefes alma hissi**

Anlaşılması oldukça güç olan bu semptom hastanın yakınları tarafından apne sonrası hastada boğuluyormuş gibi olması olarak tanımlanabilir (51). Ancak bu semptom kalp yetmezliğinde görülen paroksizmal noktürnal dispne (PND), şiddetli bronkospazm ile giden astım atağı veya KOAH gibi bazı hastalıklarda görülen semptomlar ile karışabilir. Bu nedenle ayrıntılı öykü alınmalıdır (22).

### **Diğer gece semptomları**

Çalışmalarda pek çok farklı gece semptomu bildirilmiştir. Bunlardan noktüri, enürezis, impotans gibi semptomların nazal CPAP tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (53).

## **B. Gündüz semptomları**

### **Gündüz uykululuk hali**

Gündüz uykululuk hali, horlama gibi OUAS'da sık görülen semptomlardan biridir. Gece boyu tekrarlayan apneler sonucu uyku bölünmesi nedeni ile ortaya çıkmaktadır. OUAS dışında pek çok hastalıkta semptom olarak karşımıza çıkan gündüz uykululuk hali bu nedenle düşük spesifiteye sahiptir. Gündüz aşırı uyku hali hafif-ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürnal oksijen desaturasyonunun derecesi ile yakından ilişkilidir (51). Uykululuk hali yorgunluk veya letarji ile karıştırılabilir. Bu nedenle uykululuğun tanınması için, Epworth uykululuk skalası (ESS) olarak tanımlanan ve 8 sorudan oluşan standart bir anket kullanılmaktadır. Skalada her soru için cevaplar 0 ile 3 arasında puanlanır ve toplam skor elde edilir (54). ESS'de 10'nun üzerinde skor gündüz uykululuğu için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (55). Ancak pek çok çalışmada hastalığın şiddeti

ile uykululuk derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (56,57). Diğer anketlere göre ESS, daha kısa sürede uygulanması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Objektif testler daha avantajlı olmasına rağmen uzun süre alması ve pahalı olması nedeni ile dezavantajlıdır. Bu objektif testler arasında “Multiple Sleep latency test “ MSLT” (58), “The Maintenance of Wakefulness Test “ MWT” (59) ve Osler Test’i (60) sayılabilir.

#### Epworth Uykululuk Skalası:

‘ İç geçmesi,uyuklama, hafif uykuya dalma olur mu ? ’ sorularına hastaların;

0= ‘Asla yok.’

1= ‘Hafif derecede var.’

2= ‘Orta derecede var.’

3= ‘İleri derecede var.’ seçeneklerden biriyle yanıt vermesi istenir.

#### Sekil 4: Epworth Uykululuk Skalası

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyredirken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklar mısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklar mısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
7	Alkolsuz bir öğle yemeği sonrası otururken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
8	Arac kullanırken trafikteki birkaç dakikalık duraklamalarda uyuklar mısınız?	0	1	2	3
TOPLAM PUAN:					

## **Diğer gündüz uyku semptomları**

OUAS'da görülen diğer gündüz semptomları arasında halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, sabah olan baş ağrısı, karakter ve kişilik değişiklikleri, çevreye uyum güçlüğü ve depresyon semptomları sayılabilir (52,61).

## **2.5.6. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA TANI YÖNTEMLERİ**

### **a. Görüntüleme Yöntemleri**

Solunum yolu radyolojik incelemesinde sefalometri, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans (MRI) kullanılabilir. Sefalometri baş ve boyun bölgesinin standart lateral grafisi üzerinde tanımlı bazı noktalar arasındaki mesafelerin ölçülmesiyle yapılan bir incelemedir. Çene anormalliklerinin tanısında ve tedavinin planlanmasında kullanılır (62).

Bilgisayarlı tomografi, rutinde kullanılmamakla birlikte solunum yolunun özellikle retropalatal ve retroglossal bölgelerin değerlendirilmesinde, nazofarenksten larenkse kadar tüm anatomik bölgenin boyutu, yumuşak doku ve kemiksel oluşumları göstermede yardımcıdır (63).

MRI üst solunum yolunun, adipoz doku dahil tüm yumuşak dokuların aksiyal, sagittal, koronal olarak kesitlerini ve hacimlerini en iyi şekilde gösterir (64).

### **b. Endoskopi**

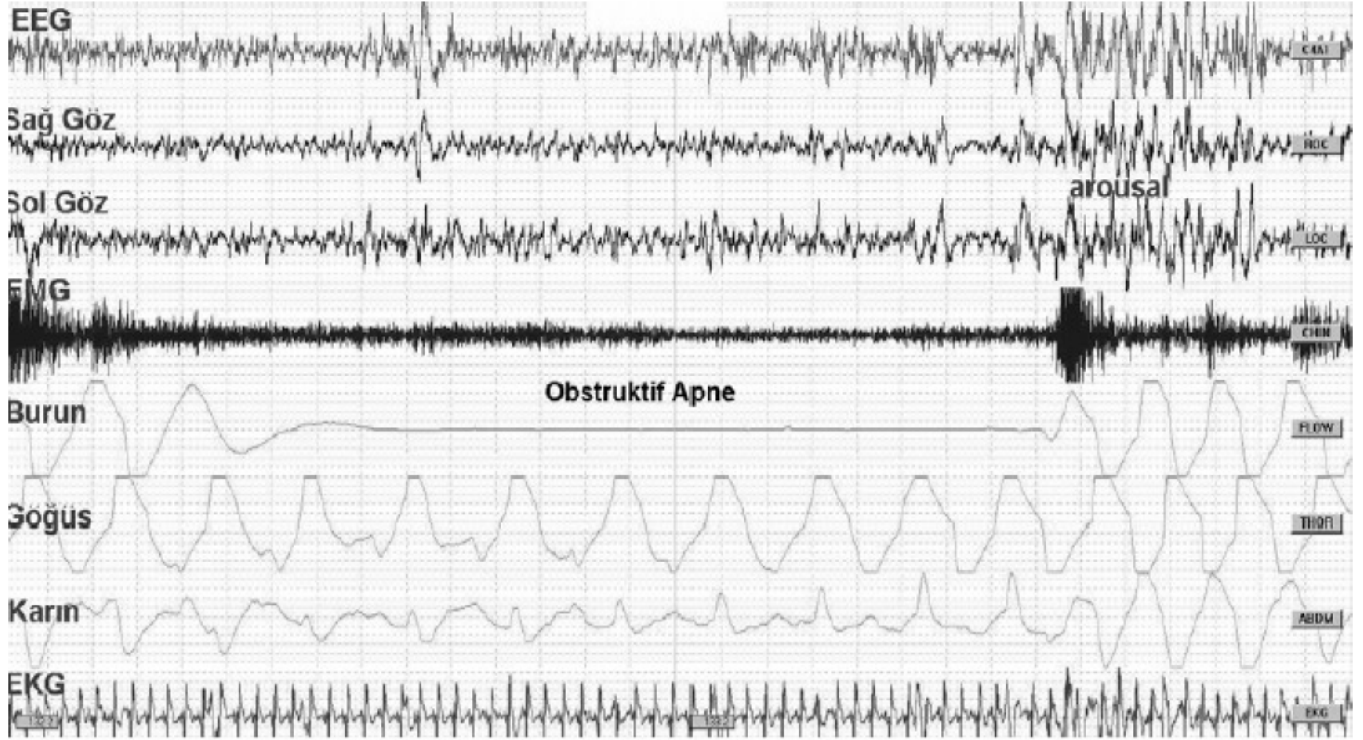
Üst solunum yolunun dinamik değişikliklerini incelemek ve havayolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek için kullanılan invaziv bir tanı yöntemidir. Özellikle cerrahi işlemin planlanmasında kullanılır (64).

### **c. Yardımcı Tanı Yöntemleri**

OUAS'lı olgularda kesin tanı koydurmasa da, tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle kullanılmaları önerilmektedir. Rutin kan tetkikleri, diğer akciğer patolojilerini dışlamak amacı ile akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri, alveolar ventilasyonu değerlendirmek için arteriyel kan gazı, kardiyak patolojiler açısından arteriyel kan basıncı ölçümü, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) gibi birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir. Klinik şüphe varsa OUAS'a neden olabilecek hastalıkları ve komplikasyonları belirlemede tiroid, hipotalamus ve hipofiz hormon testleri de istenebilir (62).

### c. Polisomnografi

OUAS'da kesin tanı yöntemi PSG olup bu yöntem ile uyku dönemleri, solunum ve kan gazı değişimindeki anormallikler saptanabilir. Vücut pozisyonu, kalp ritmi, kas tonusu ve kontraksiyonları hakkında bilgi edinilebilmektedir (65).



Şekil 5: Obstrüktif apne sendromu polisomnografisi (65)

### 2.5.7. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN TEDAVİSİ

OUAS patogenezinde sorumlu mekanizmalara yönelik pek çok tedavi seçeneği gelişmiştir. Tedaviyi planlarken 5 temel yaklaşım vardır (67). Bunlar;

- I. Genel Önlemler
- II. Countinous Positive Airway Pressure (CPAP) - Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP) tedavisi
- III. Medikal Tedavi
- IV. Ağız içi araçlar
- V. Cerrahi yöntemler

#### I. Genel önlemler

Risk faktörleri arasında önemli bir yere sahip olan obezite ve apneyi arttıran faktörlerin kontrolü öncelik taşımaktadır. Yapılan araştırmalarda en az %10 oranında kilo vermek birçok semptomun düzelmesini sağlamıştır (67).

Tedavide diğ er önemli bir önlem, apneleri arttırdığı bilinen alkol ve sedatif ilaç kullanımının engellenmesidir. Ayrıca hava yolu inflamasyonunu artırarak OUAS için risk oluşturduğu kabul edilen sigaranın da bırakılması önemlidir (66).

Uyku sırasında sırt üstü pozisyonun apnelerin süre ve sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastalara lateral pozisyonda yatması önerilmelidir (66).

## II. CPAP / BPAP Tedavisi

Belirlenmiş basınç ile üst solunum yollarına hava veren yüksek devirli bir jeneratör, düşük dirençli bir hortum, basıncı ayarlamaya yarayan valvler ve özel burun maskesinden oluşan, bir tür kompresördür.

AHI>15 olan orta ve ağır dereceli OUAS'lılarda, ayrıca AHI 5 -15, semptomları bulunan OUAS'lılarda, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında CPAP endikasyonu bulunmaktadır (67)

BPAP'ta CPAP'tan farklı olarak, tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Bu tedavi şekli CPAP tedavisini tolere edemeyen veya OUAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin varlığında (KOA, restriktif akciğ er hastalıkları, obezite-hipoventilasyon sendromu vs.) uygulanmalıdır (67).

## III. Medikal Tedavi

Uyku evreleri ile apne - hipopnelerin oluşumu arasındaki ilişki araştırıldığında, REM evresinde hastalığın daha ağır seyrettiği bulunmuştur. Bunun üzerine REM uykusunu azaltıcı farmakolojik ajanlar kullanılarak hastalık tedavi edilmeye çalışılmış ancak standart bir ajan bulunamamıştır. Bu konu ile ilgili sıklıkla denenilen ajanlar; protriptilin, paroksetin, fluoksetin, klonidin gibi uyku paternini düzenleyiciler, progesteron, teofilin gibi solunum uyarıcıları, alveoler ventilasyonu arttıran asetazolamid ve gündüz aşırı uykululuğu ortadan kaldıran modafinildir (66).

## IV. Ağız içi araçlar

Ağız içi araçlar gece yatarken, dişlere takılarak kullanılır ve dil ile çenenin pozisyonunu değiştirirler . Böylece üst solunum yolu pasajının açık kalmasını sağlarlar. Genel önlemlere rağmen şikayetleri devam eden basit horlaması olan veya hafif OUAS'lılarda, CPAP tedavisini kullanamayan ve reddeden orta veya ağır OUAS'lı olgularda, tonsillektomi, adenoidektomi, kraniyofasiyal operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalarda alternatif bir tedavi seçeneğidir (68,69).

## V.Cerrahi

Obstrüktif uyku apne tedavisinde cerrahinin yeri sınırlıdır. OUAS'da ilk cerrahi yaklaşım üst solunum yolundaki darlığı by-pass etmek amacı ile trakeostomidir. OUAS'lı olgularda, uygulanan cerrahi tekniklerden bazıları septoplasti, konka cerrahisi, nazal valv cerrahisi gibi burun ameliyatları, tonsillektomi, uvulektomi, uvulopalatofaringoplasti, uvulopalatoplasti gibi orafarenks ameliyatları, dil, dil kökü, hyoid ameliyatları, maksillo mandibular ilerletme ameliyatlarıdır (70).

### 2.5.8. TEDAVİ EDİLMEMİŞ OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN SONUÇLARI

Yapılmış pek çok büyük çalışmalar sonucunda tedavi edilmemiş OUAS'lı hastalarda; hipertansiyon (71), trafik kazaları (72,73), nörokognitif disfonksiyon (74), inmeyi de içeren kardiyovasküler hastalıklar (75) yönünden risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Bunların haricinde impotans (76), depresyon (77), glikoz intoleransı (78), yaşam kalitesinde bozulma (79), mortalite riskinde artış ve artmış sağlık harcamaları (80) gibi pek çok tedavi ile önlenebilir sonuçları mevcuttur.

### 2.5.9. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN KARDİOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI

Tekrarlayıcı obstrüktif apnelerin sonucu olarak kardiyovasküler otonomik aktivite ve hemodinamik parametreler, apneik ve ventilatuar fazlara eşlik edecek şekilde dalgalanır. Kalp hızı ve kan basıncındaki değişiklikler tipik olarak apne sonlanmasından 5-7 saniye sonra ortaya çıkar (81,82).

Üç fizyopatolojik değişiklik OUAS'da kardiyovasküler dalgalanmaların ortaya çıkmasını sağlar. Bunlar; negatif intratorasik basınç, hipoksi ve arousaldır.

#### I.Negatif İntratorasik Basınç:

Etkisiz inspiryum çabası obstrüktif tip apnelerin en önemli belirteçlerinden biridir. Negatif intratorasik basıncın artışı ekstrakardiyak ve intrakardiyak basınçlar arasındaki dengeyi bozarak sol ventrikül transmural basıncının artmasına neden olur. Aynı anda venöz dönüşün artması nedeniyle sağ ventrikül hacmi artar ve interventriküler septum diastolik doluşu bozacak şekilde sol ventriküle kayar (83).

İntratorasik negatif basınçtaki artış aynı zamanda sol ventrikül diastolik relaksasyonunu da bozar (84). Akciğerlerin dolması sempatik aktiviteyi inhibe eder. Bu nedenle nefes tutma esnasında sempatik aktivite baştan sona hipoksiye bağlı olarak giderek artar. Obstrüktif apne ve Müller manevrasında sempatik aktivite düşer (85). Diğer yandan atım volümündeki bu ani

azalma karotis kemoreseptörleri yoluyla sempatik deşarja yol açarak refleks sempatik aktivite artışına yol açar. Bu olayların net sonucu sempatik aktivitenin baskılanmasıdır. Ancak bu durum hipoksinin derinliğine bağılı olarak sempatik aktivitenin artışıyla sonuçlanır ve kan basıncı apnenin sonunda yükselir (86).

## **II.Hipoksi:**

Obstrüktif apneler esnasında hipoksinin sempatik sistemi uyarıcı etkisi apne ve karbondioksit retansiyonunun etkileriyle güçlenir. Bununla birlikte hipokseminin etkisi yukarıda da belirtildiği gibi dolaşım, akciğer ve kemoreseptörlerden kaynaklanan gecikme nedeniyle apne başlangıcından çok sonra ortaya çıkar. Sonuçta apneye bağılı kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri postapneik fazda gözlenir (87). Miyokardın oksijen ihtiyacı artarken sunum azalır. Hipoksi atakları bir yandan miyokardı doğrudan deprese ederken diğer yandan pulmoner arteriyel vazokonstriksiyon yoluyla pulmoner arter basıncını arttırarak kalp performansını bozar (88). Her apneden sonra ortaya çıkan desaturasyonun şiddeti apne sonrasında ortaya çıkan kan basıncı artışının şiddeti ile ilişkilidir (89,90). Hipoksi, hava akımı yokluğunda karotis cisimciğı üzerindeki uyarı ile vagotoniye ve bradikardiye yol açarken hava akımı varlığında taşikardiye yol açar.

## **III. Arousal:**

Arousal, uyku apnesinde boğulmayı engelleyen savunma mekanizmasıdır. Aynı zamanda apne sonlanmasının ardından kan basıncı ve kalp hızında ani artışlara yol açar (91).

**Tablo 3: Obstrüktif Uyku Apnenin Kardiyovasküler Komplikasyonları**

<b>- İskemik kalp hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut koroner sendromlar (miyokard infarktüsü, kararsız anjina pektoris)</li><li>• Anjina</li></ul>
<b>- Hipertansiyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sistemik hipertansiyon</li><li>• Pulmoner hipertansiyon</li></ul>
<b>- Ventriküler hipertrofi ve disfonksiyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sol/ sağ ventrikül hipertrofisi</li><li>• Sol/ sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu</li><li>• Sol/ sağ ventrikül global disfonksiyonu</li><li>• Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu</li><li>• Konjestif kalp yetmezliği</li></ul>
<b>- Kardiyak aritmiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bradikardi</li><li>• Sinüs taşikardisi</li><li>• Atriyoventriküler blok</li><li>• Supraventriküler taşikardi</li><li>• Ventriküler taşikardi</li><li>• Atrial fibrilasyon</li></ul>
<b>- İnme</b>

### **I. İskemik Kalp Hastalığı**

Obstrüktif uyku apne hastalarında iskemik kalp hastalığı 1.27 kat daha fazla görülür (92). Uyku apnesinde iskemi ile ilişkili EKG değişiklikleri, apne ile ilgili kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleriyle, oksijen saturasyonu değişiklikleriyle olduğundan daha ilişkilidir. Bu gözlem iskeminin ana tetikleyicisinin oksijen tüketiminde artış olduğunu düşündürmektedir (93).

## II. Hipertansiyon

Erişkin toplumun %20'sini etkileyen hipertansiyon (HT), en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve günümüzde OUAS'ın, hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (JNC-7, 2003). Sekonder hipertansiyon için tarama testleri içinde polisomnografi de yer almaktadır (29,75).

OUAS'lı hastalarda gelişen HT'dan, hipoksemiye aşırı kan basıncı yanıtı ve apnelerin sempatik tonusta kronik artışı sorumlu tutulmuştur. OUAS'lı hastalarda, HT gelişme riski hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artmaktadır. OUAS'lı hastaların % 30-50'sinde hipertansiyon ve hipertansiyonlu hastaların % 20-30'nda OUAS olduğu gösterilmiştir (29,75).

Uyku sırasında kan basıncında 10-20 mmHg'lık düşüşün olması beklenir. Bu düşüşün olduğu hipertansiyon dipper hipertansiyon, düşüşün olmadığı hipertansiyon non-dipper hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır ve non-dipper HT, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde risk faktörü olarak kabul edilmektedir (JNC-7). OUAS'lı hastalarda non-dipper hipertansiyon sıklığı ve bununla birlikte non-dipper hipertansiyonu olan hasta grubunda da OUAS prevalansı yüksektir (29,75).

## III. Ventriküler hipertrofi ve disfonksiyon

Sol ventrikül disfonksiyonunun bağımsız risk faktörleri; arteriyel hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalıklarıdır. Tüm bu hastalıklar, OUAS ile sık birliktelik gösterir. Özellikle diyastolik disfonksiyonu olan OUAS hastalarında, sistolik ve diyastolik disfonksiyonunun bir arada bulunabilmesinden dolayı kalp yetmezliği riski artmıştır (29,75).

## IV. Kardiyak aritmiler

OUAS'lı hastalarda aritmiler sık görülmektedir ve otonom sinir sistemi aktivasyonu ile hipoksemi temel aritmi nedenleridir. Aritmi prevalansı, OUAS'lı hastalarda % 58 olarak bulunmuştur. Hipoksemi nedeni ile uyarılan karotis cisimciği kolinerjik sistem aktivasyonuna neden olarak bradiaritmilere neden olabilmektedir. Apne arousal veya hiperventilasyon ile sonlanırken vagal stimülasyon azalmakta ve ani bir taşikardi oluşabilmektedir. Eşlik eden koroner arter hastalığı ve/veya kalp yetmezliği varlığında aritmi oluşumu kolaylaşmaktadır (29,75).

## V. İnme

İnme, hem ölüme yol açan sık bir hastalık olması hem de kalıcı sakatlık bırakıyor olması nedeniyle halk sağlığını oldukça olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Sleep Heart Health Study'de uyku apne hastalarında inme sıklığının yaklaşık 2 kat yüksek olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan inme hastalarının %43-91'inde uyku solunum bozukluğu görülür (94,95).

## 2.6. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE TARİHÇESİ

Son 20 yılda otonom sinir sistemi ile ani kardiyak ölüm dahil kardiyovasküler mortalite arasında belirgin bir ilişki tanımlanmıştır. Ölümcül aritmilere yatkınlık ile artmış sempatik ya da azalmış vagal aktivite arasında bir ilişki olduğuna dair deneysel kanıtlar, otonomik aktivitenin kantitatif göstergelerinin geliştirilmesini hızlandırmıştır. Kalp hızı değişkenliği (KHD) bu göstergeler arasında en çok ümit verenlerden biridir (96).

Sağlıklı bireylerde otonomik sinir sistemini değerlendirmek üzere iki non-invaziv yöntemden söz etmek mümkündür;

- RR aralıklarının (kalp hızı) değişkenliği
- Barorefleks duyarlılığı

RR değişkenliği (kalp hızı değişkenliği), düşük maliyet ve kolay uygulanabilirliği ile kardiyovasküler olayların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ardışık kardiyak siklulardaki osilasyonu tarif etmek için siklus uzunluğu değişkenliği, kalp periyodu değişkenliği, RR değişkenliği, RR mesafesi takogramı gibi başka terimler literatürde kullanılmıştır. Bunlar analiz edilenin kalp hızının kendisi değil, ardışık atımlar arasındaki mesafe olduğu gerçeğini daha uygun şekilde vurgulamaktadır. Ancak 'Kalp Hızı Değişkenliği' hem anlık kalp hızı hem de RR mesafelerindeki değişimleri tanımlamak için geleneksel olarak kabul edilmiş bir terim haline gelmiştir.

Kalp hızı değişkenliği (KHD) ilk defa 1965 yılında Hon ve Lee tarafından, kalbin hızı değişmeksizin atımlar arası mesafedeki değişimlerin izlenmesi ile fetal distress değerlendirmesinde klinik uygulamaya girmiştir. 20 yıl önce Sayers ve arkadaşları kalp sinyallerinde atımlar arasında izlenen fizyolojik ritme dikkat çekmiş. 1970'lerde Ewing ve arkadaşları diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit edebilmek için KHD'ni kullanmışlardır. Hızla genişleyen kullanım alanı bulan KHD, 1980'lerden itibaren özellikle akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin güçlü bir göstergesi oluşu ile dikkat çekmiştir .

Son dönem çalışmalarda ise normal bireylerde uyku fizyolojisinin incelenmesinde kullanılmaya başlanmıştır.

### 2.6.1. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN KLİNİK KULLANIMI

Kalp hızı değişkenliği, ön planda kardiyak incelemeler olmakla beraber felç, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, neonatal yaş, kanser, glokom ve diğer hastalıkları içeren çeşitli koşullarda otonom işlev değerlendirmesi için kullanılmıştır. Ve her geçen gün farklı alanlarda kullanımı araştırılmaktadır. Güncel yaklaşımda ise özellikle iki grup;

miyokard infarktüs geçirmiş hastalar ve diyabetik hastalar ele alınmaktadır.

Akut miyokard infarktüs sonrası KHD'de tespit edilen azalmanın, bu olgularda mortalite ve aritmik komplikasyonlar açısından değerli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (96,97,98). KHD'nin bu belirleyiciliği, diğer post-infarktüs risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur. KHD'nin bu özelliği basit bir şekilde sadece sempatik sistemin aşırı çalışmasına ve/veya zayıf ventrikül performansına bağlı vagal geri çekilme ile açıklanamaz. KHD'ndeki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir (99).

Diyabetes mellitusun sık ve erken gözlenen komplikasyonlarından olan otonomik nöropatide hem sempatik, hem de parasempatik küçük sinir liflerinde nöronal dejenerasyon izlenir (100). Klinik nöropati bulguları ortaya çıktıktan sonra beklenen 5 yıllık mortalite yaklaşık %50 oranındadır (101). Bu nedenle subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun KHD analizi ile erken dönemde belirlenmesi, hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir.

## 2.6.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE UYKU

Otonomik sinir sisteminin, kalp hızının kontrolü, kan basıncının düzenlenmesi ve kardiyovasküler sistemin kararlılığı için kritik bir önemi vardır. İnsanda otonomik sinir sistemi gün içerisinde belirgin değişiklikler gösterir. Uyku dinamik bir süreç oluşu ile otonomik sistemde meydana getirdiği hızlı dalgalanmalarla dikkat çekmektedir. Bu nedenle uykunun otonomik fonksiyonlar üzerine etkileri birçok çalışmada incelenmiştir (102-104).

Kalp hızı değişkenliği, otonomik sinir sistemini noninvazif olarak inceleyen yöntemlerden biridir (105).

KHD'nin 24 saatlik analizlerinde, RR aralıkları arasındaki mesafenin aritmetik ortalamasında noktürnal bir artış izlenmektedir (106). KHD'de geceleri gözlenen bu tipik yükseklik, uyku süreci genel olarak ele alındığında, vagal aktivitenin baskın, sempatik aktivitenin göreceli olarak az olduğu görüşünü desteklemektedir. REM uyku sırasında oluşan hızlı göz hareketleri sempatik aktivasyonu gösterse de, bu görüş hem REM hem de NREM uyku için doğru kabul edilebilir (107).

Uykunun başlaması ile beraber parasempatik sinir sistemi aktivitesi etkisini göstermekte ve etkinliğini NREM uyku boyunca yüksek seviyelerde devam ettirmektedir. REM uyku sırasında ise parasempatik sinir sisteminin aktivitesi uyanıklık seviyesine doğru düşüş göstermekte, fakat yine de hafif yüksek seyretmektedir. Sempatik sinir sistemi aktivitesi ise bu denge içerisinde NREM uyku

sırasında düşük, REM uykusu sırasında ise yüksek seyretmektedir.

### 2.6.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

OUAS'nun tanısında PSG kullanımı ideal yöntemdir ancak pahalı ve zaman gerektiren bir yöntem olması nedeni ile dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca laboratuvar ortamı da sıklıkla hastada ilk gece etkisiyle uyku kalitesinde bozulmalara yol açmaktadır. Popülasyondaki yaygınlığı erişkin yaştaki erkeklerde %1–5, kadınlarda % 1.2–2.5 olarak bildirilen OUAS'ın (108,109-111,112) tanısı için hem bu yüksek talebi karşılamak, hem de maliyeti düşürmek üzere yıllardır alternatif yaklaşımlar denenmektedir (113-116).

OUAS'da kronik tekrarlayıcı obstrüktif apne dönemlerinin, sistemik hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokard infarktüs ve inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (117,118). OUAS ile kardiyak aritmiler arasındaki ilişki de 1977 yılından bu yana yapılan çalışmalarla incelenmiştir (119). Holter ile elektrokardiyografik incelemeler sırasında da, uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında ciddi kalp ritim bozuklukları olduğu görülmüştür (120,121). OUAS'da tekrarlayıcı apne ve hipopnelerin kalp hızının periyodik değişkenliği üzerine etkileri uzun zamandır dikkat çekmektedir (122).

OUAS olan hastalarda KHD'nin incelenmesi ile apne/hipopne dönemlerinde, özellikle frekans bazlı yöntem ile yapılan incelemelerde, sempatik nöral aktivitenin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (123). Fazik sempatik aktiviteyi yansıtan RR süreleri, apne ve ardından gelen hiperventilasyon sırasında gelişen güç dalgalanmalarından etkilenmektedir.

Bu aktivasyon, havayollarında meydana gelen tıkanıklık veya darlığa karşı gelişen solunumsal çaba ve apne/hipopne sonuna doğru negatif intratorasik basınçtaki artış ile ilişkilidir. Her apnenin sonunda büyük olasılıkla hem sempatik hem parasempatik sistem aktivitesi artmakta, kompensatuvar hiperventilasyon döneminde ise azalmaktadır (124). Uyku sırasında gelişen bu sempatik aktivasyon tekrarlayıcı apnelerle de açıklanabilir. Burada dikkat çekici olan sempatik sinir sistemi aktivasyonunun, OUAS olan hastalarda gündüz hastalar uyanırken ve arter kan gazı değerleri normal sınırlardayken bile devam etmesidir (125,126). Bu da hastalarda kardiyovasküler risk artışına neden olmaktadır (122).

Kronik sempatik aktivasyonun, OUAS ile kardiyovasküler morbidite arasındaki ilişkide anahtar mekanizmayı oluşturduğu düşünülmektedir (127).

Kalp hızı değişkenliğinin uyku çalışmalarında daha etkin kullanımı için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Kalp hızı uyku evreleri, uykudaki solunum paterni ve kardiyak bozukluklardan etkilendiği için, yeni yöntemlerin uygulanması ile bu

etkilerin ayrımı da mümkün olabilir.

## 2.7. HORLAMA

Horlama, OUAS'ın en belirgin yakınması olup, bu hastaların tamamına yakınında görülür. Hastadan çok hasta yakını tarafından saptanan bir yakınmadır. Bu nedenle sosyal boyutu da olan bir hastalıktır. Tek başına horlama (basit horlama), obstrüktif uyku apnesi sendromuna göre toplumda çok daha sık görülür (128).

Horlama uyku sırasında üst solunum yolunun yapısal değişikliklerinin sonucu oluşan tekrarlayıcı, tipik olarak yüksek frekanslı solunum sesleridir (129). Horlama sırasında oluşan gerçek ses temel olarak üst solunum yolundaki yumuşak dokuların vibrasyonu sonucu oluşur. Bu dokular yumuşak damak, farenks ve uvula olarak sayılabilir (129,120).

Horlama köken aldığı dokulara göre iki temel tipe ayrılır:

**Tip 1:** Yumuşak damak, nazal ve üst farengeal bölgedeki yumuşak dokuların titreşimi ile oluşur. Düşük frekanslı, yüksek amplitüdüdür. Tekrarlayan impulslar daha fazladır ve daha fazla rahatsız edicidir.

**Tip 2:** Alt farengeal bölgedeki dil kökü ve epiglotun titreşimi ile oluşur. Frekansı yüksek, amplitüdü düşüktür. Tekrarlayan impulslar yoktur ve diğer tipe göre daha az rahatsız edicidir.

Horlamanın volümü, hastalar arasında farklılık gösterir. Akustik ölçümlerde damak seviyesinde 200 Hz, dil kökünde 1000 Hz olabileceği gösterilmiştir. Bu kadar yüksek frekanslara ulaşabilen horlamanın sağırlığa neden olduğu bildirilmemiştir (131).

Horlama, orta yaşlı erkeklerin % 44'ünde ve kadınların % 28'inde görülen önemli bir yakınmadır. (29) Primer horlama, süreklilik gösterir ve uyku bölünmeleri ile gündüz aşırı uykululuğa neden olmaz.

OUAS ile horlama yakından ilişkilidir ve yapılmış bir çalışmada horlaması olan erkeklerde 10 yıl içinde OUAS gelişme riski yüksek bulunmuştur. (132,133)

Erkek cinsiyet, obezite, alkol kullanımı, sedasyon yapan ilaç kullanımı, sigara, kronik nazal konjesyon ve burun tıkanıklığı horlama için risk faktörleridir. Horlama, erişkinlerde çoğunlukla üst solunum yolundaki anatomik darlıklara bağlı gelişirken, çocuklarda sıklıkla mukoza inflamasyonlarına bağlı gelişir. (134-136)

Son 10 yıla kadar olan zamanda, basit horlamanın sistemik olumsuz etkisinin olmadığı kabul edilirdi. Ancak 2008 yılında Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ağır horlamanın, noktürnal hipoksi ve apneden bağımsız olarak karotit arter stenozu gelişiminde risk faktörü olduğu, yine 2008 yılında Jansky ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ilk kez miyokart infarktüsü geçiren hastalarda basit horlama ile ilk 28 günlük mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. (137, 138)

OUAS'lı hastaların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon görülmektedir. Lindberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rastgele seçilmiş kişiyi horlama ve hipertansiyon açısından 10 yıl izlemişler; habitüel horlaması olanların %12.5'inde ve olmayanların %7.4'ünde hipertansiyon ortaya çıkmıştır. Bu çalışma habitüel horlamanın hipertansiyon için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (139)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, bölümümüz uyku laboratuvarında 01.01.2011 ile 15.06.2012 tarihleri arasında kayıtlarında horlaması olan, apne-hipopne indeksi (AHI) 5'in üzerinde, dahil etme kriterlerini karşılayan 12 hastanın kayıtları ile gerçekleştirilmiştir. Yerel etik kurul onayı alınmıştır.

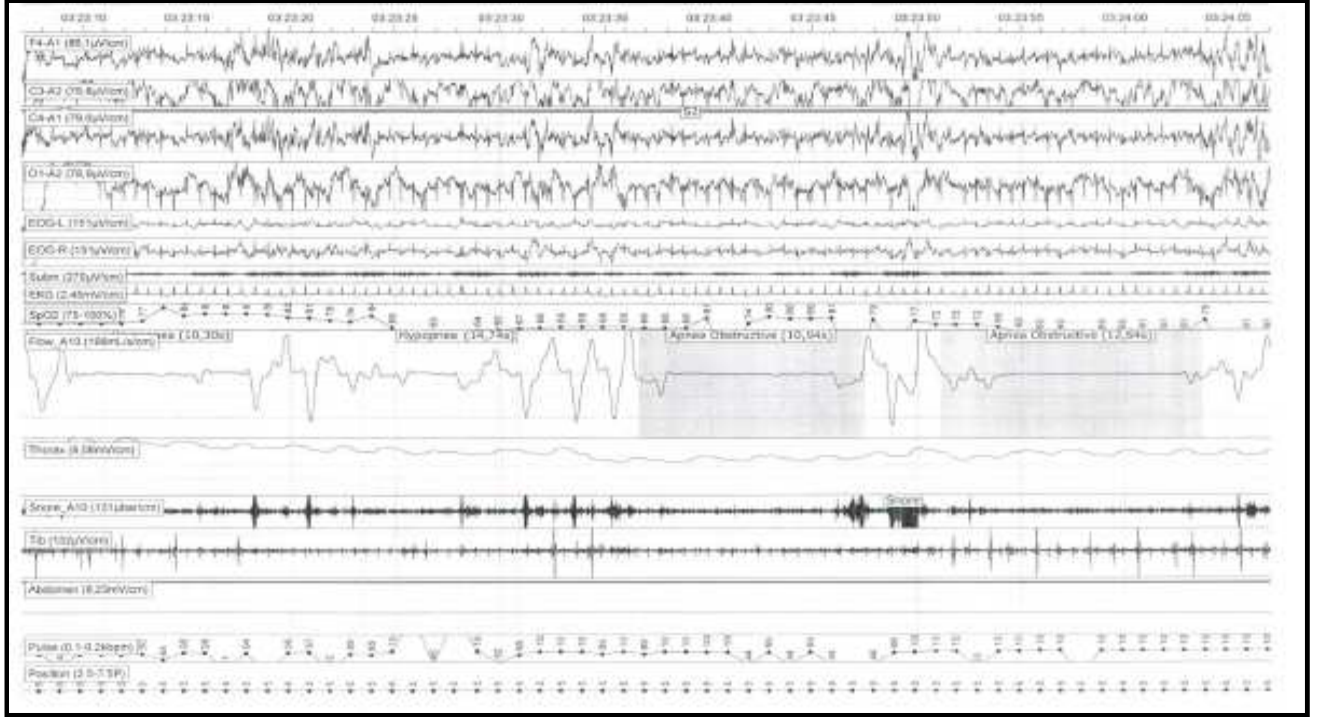
#### 3.1. Çalışma Grupları

Polisomnografi endikasyonu olan ve polisomnografi kayıtlarında horlama, apne, hipopne saptanan hastaların polisomnografi kayıtları incelemiştir. Beta-blokör, digoksin kullanan, tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan, kayıtlarında eksiklik bulunan, otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanan hastalar, bilinen diabetes mellitus gibi otonom nöropatiye yol açması muhtemel hastalığı olanlar, aritmisi bulunanlar, düzenli alkol, sedatif , psikotrop ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

#### 3.2. Polisomnografi

Elektroensefalografik ( C4A1 ve C3A2), bitemporal elektrookülografik, submental elektromiyografik ve elektrokardiyografik inceleme için elektrotlar yerleştirildi. Göğüs ve karın duvarındaki hareket değişikliklerini kaydetmek üzere basınç transdüserine toraks ve abdominal bantlar yerleştirildi. Pulse oksimetre hastanın parmaklarına bağlandı (35).

American Sleep of Medicine (ASSM) 2007 rehberine göre uyku ve solunum skorlamaları yapıldı. Nasal hava akımının en az 10 saniye boyunca izlenmemesi apne, hava akımının en az 10 saniye boyunca %50 oranında düşme ve en az %3 oksijen saturasyonunda azalma ya da arousal gelişmesi ve yine soluk genliğinde en az 10 sn % 30 dan fazla düşme ve oksijen saturasyonunda % 4'lük düşme hipopne olarak tanımlandı (139).



**Şekil 6: Polisomnografide apne ve hipopne örnekleri**  
(Laboratuvarımızdan bir örnek)

### 3.3. Uyku Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Hastaların uykuları Somnologica 3.3.2 (Flaga Inc) programı ile American Academy of Sleep Medicine Manual kuralları ile 30 saniyelik uyku kayıtları (epoklar) halinde skorlandı.

### 3.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi

Kalp hızı değişkenliğini incelemek için her hasta için, evre 2 uyku kaydında, normal, horlama, apne veya hipopne izlenen onar epok rastgele seçildi. Her epokta on saniye öncesinde solunum bozukluğu izlenmeyen onar saniyelik dilimler alındı. Dilimler ilk horlama veya apne/hipopne görülen atımdan başlatılarak RR aralıkları ve kalp atım hızı hesaplandı. Normal grup için yukarıdaki şartları sağlayan ilk atım başlangıç olarak alındı. Alınan örneklerde arousal veya hareket artefaktı görülen durumlarda bu örnek dışlandı, başka uygun örnek seçildi. Kalp hızı değişkenliği kalp atım hızlarının ilk atıma yüzde oranı ile incelendi.

RR uzunları kaydedilen on saniyelik ve bunu izleyen on saniye aralıktaki saturasyon değerlerinin ortancası kaydedildi.

### 3.5. Çalışma hipotezi ve sıfır hipotezi

Çalışma hipotezi: Horlama periyotlarında kalp hızı değişkenliği horlama olmayan periyotlardan farklıdır.

Sıfır hipotezi: Kalp hızı değişkenliği; horlama periyotlarında, horlama olmayan periyotlardan farklı değildir.

### 3.6. İstatiksel Metodlar

Tanımlayıcı istatistiklerde süreksiz değişkenler için sayı ve oran, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart deviasyon, minimum-maksimum, çeyrek dilimlerin kesim noktası bildirildi. Normal, horlama, apne-hipopne dönemlerindeki ardışık atımların değişimi Friedman testi ile sınıandı. Gruplar arası kalp hızı değişkenliği farkı Bland-Altman eğrisi üzerinde bu gruplarda aynı bireydeki, aynı sıradaki kalp hızlarının ortalaması ile farklarının grafiği ile gösterildi. Grafik üzerinde rezidüel değerlerin (farklar) yorumlanması için korelasyon katsayıları kullanıldı. Kalp hızı değişimine kadar geçen süre Kaplan-Meier eğrisi ile incelendi. Verilerin incelenmesi sonrası %3 ve %5'lik azalmalar olay olarak, atım sıraları süre değişkeni olarak kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. İstatistiksel test olarak Mantel-Cox t testi kullanıldı. İstatistiksel analizde SPSS 18.0 kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların 12 hastanın 1'i kadın, 11'i erkekti. Hastaların ortalama yaşları 47.5 ortalama vücut kitle indeksleri 27.5 idi. Tablo 1'de hastaların polisomnografi bulguları özetlenmiştir. Ortalama AHİ ortalaması 17.4 (SS: 7.1) olarak saptandı, hastalar hafif-orta OUAS grubundan seçilmişti (AHİ aralığı: 6.5-26.3). Derin uyku % (N3) ve REM % sırasıyla 19.0 (SS: 9.7) ve 10.0 (SS: 3.4) bulundu. Oksijen saturasyonu (%) ortalama 93.4 (SS: 1.5), minimum 79.8 (SS: 5.5) saptandı.

**Tablo 4: Hastaların polisomnografi kayıt örnekleri**

	Toplam Analiz Süresi (dk)	Toplam Uyku Süresi (dk)	Uyku Etkinliği (%)	AHİ	REM (%)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	SaO2 min.	SaO2 ort.
1	418	414	88.5	21.9	12.4	1.8	51.3	22.9	70	92.9
2	399	397	82.5	6.5	11.8	3.4	35.5	31.9	77	93
3	434.5	431.7	78.9	26.3	13	0.3	55.4	10.2	76	91.7
4	499	468	80.8	7.1	11.2	3.5	57.9	12	80	96
5	416	414	87	20.7	12.7	4	56.9	13.7	85	92
6	428	406.5	79	22.1	1.1	3.1	51.8	23.4	81	92.5
7	419	404.7	77.7	9.5	7.7	4.3	54.4	2.5	87	94.7
8	407.7	406.5	93	16.5	7.6	0.1	54.5	31	85	94.5
9	442.5	435.7	89.3	15.6	11.1	2.1	53.2	22.8	83	94.1
10	448.5	447.8	83.5	23.6	9.3	5	43.9	25.4	78	93.9
11	472.3	467	86	25.9	12.6	4.2	43.2	26	71	94.6
12	452.8	450.6	70.5	13.2	9.1	4.5	50	6.7	84	91
Ort.	436.4	428.6	83.1	17.4	10.0	3.0	50.7	19.0	79.8	93.4
SS	28.6	25.1	6.2	7.1	3.4	1.6	6.6	9.7	5.5	1.5
Min.	399	397	70.5	6.5	1.1	0.1	35.5	2.5	70	91
Mak.	499	468	93	26.3	13	5	57.9	31.9	87	96

SS: standart sapma, ort: ortalama, min: minimum, mak: maksimum, SaO2: oksijen saturasyonu %

Kalp hızı değişkenliğinin atım sırasına göre normal, horlama, apne/hipopne ve tüm dönemlerdeki bulguları sırasıyla Tablo 5, 6, 7, 8'de gösterilmiştir. Atımlar alınan örnekteki ilk atıma göre on saniye içinde sıralanmıştır. Her üç dönemde de ortalama atım sayıları 71-77-79 aralığında değişmektedir. Atım sıralarına göre yapılan karşılaştırmada, apne-hipopne döneminde kalp hızında anlamlı değişiklik saptanmıştır. Normal dönemde ve horlama döneminde kalp hızı değişkenliği anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 5. Normal dönemlerde kalp hızı değişkenliği**

	N	Ort.	SS	Min.	Mak.	%25 dilim	50 dilim	75 dilim
1	120	71.0	12.4	42.4	90	60	72	80
2	120	71.2	12.6	45	102.9	60	72	80
3	120	71.1	12.7	36	90	60	72	80
4	120	70.7	12.2	40	90	60	72	80
5	120	70.6	11.8	42.9	90	60	72	80
6	120	70.5	12.4	40	90	65.5	72	80
7	120	70.6	12.4	40	90	65.5	72	80
8	119	70.6	11.8	40	90	65.5	72	80
9	112	72.4	11.1	50	102.9	65.5	72	80
10	104	73.8	10.0	51.4	90	65.5	72	80
11	92	74.6	9.5	60	90	72	80	85
12	65	77.7	8.4	60	102.9	72	72	80

SS: standart sapma, ort: ortalama, min: minimum, mak: maksimum

P: 0.98 (Friedman testi)

**Tablo 6. Horlama dönemlerde kalp hızı değişkenliği**

Sıra	N	Ort.	SS	Min.	Mak.	%25 dilim	50 dilim	75 dilim
1	120	72.9	72.9	13.2	40	102.9	65.5	72
2	120	73.3	73.3	12.8	42.9	102.9	65.5	72
3	120	73.1	73.1	12.7	50	102.9	65.5	72
4	120	72.9	72.9	13.1	42.9	102.9	61.4	72
5	120	72.4	72.4	12.6	50	102.9	60	72
6	120	72.6	72.6	12.5	50	102.9	72	72
7	120	73.0	73.0	12.4	50	102.9	72	72
8	120	72.9	72.9	13.6	45	102.9	68.8	72
9	116	72.3	72.3	12.6	50	102.9	68.8	72
10	101	76.1	76.1	11.0	60	102.9	72	72
11	89	77.5	77.5	10.5	60	102.9	72	72
12	71	79.8	79.8	9.8	60	102.9	72	80

SS: standart sapma, ort: ortalama, min: minimum, mak: maksimum

P: 0.13 (Friedman testi)

**Tablo 7. Apne-hipopne dönemlerde kalp hızı değişkenliği**

Sıra	N	Ort.	SS	Min.	Mak.	%25 dilim	50 dilim	75 dilim
1	120	72.9	72.9	13.2	40	102.9	65.5	72
2	120	73.3	73.3	12.8	42.9	102.9	65.5	72
3	120	73.1	73.1	12.7	50	102.9	65.5	72
4	120	72.9	72.9	13.1	42.9	102.9	61.4	72
5	120	72.4	72.4	12.6	50	102.9	60	72

6	120	72.6	72.6	12.5	50	102.9	72	72
7	120	73.0	73.0	12.4	50	102.9	72	72
8	120	72.9	72.9	13.6	45	102.9	68.8	72
9	116	72.3	72.3	12.6	50	102.9	68.8	72
10	101	76.1	76.1	11.0	60	102.9	72	72
11	89	77.5	77.5	10.5	60	102.9	72	72
12	71	79.8	79.8	9.8	60	102.9	72	80

SS: standart sapma, ort: ortalama, min: minimum, mak: maksimum

P: 0.01 (Friedman testi)

**Tablo 8. Tüm dönemlerde kalp hızı değişkenliği**

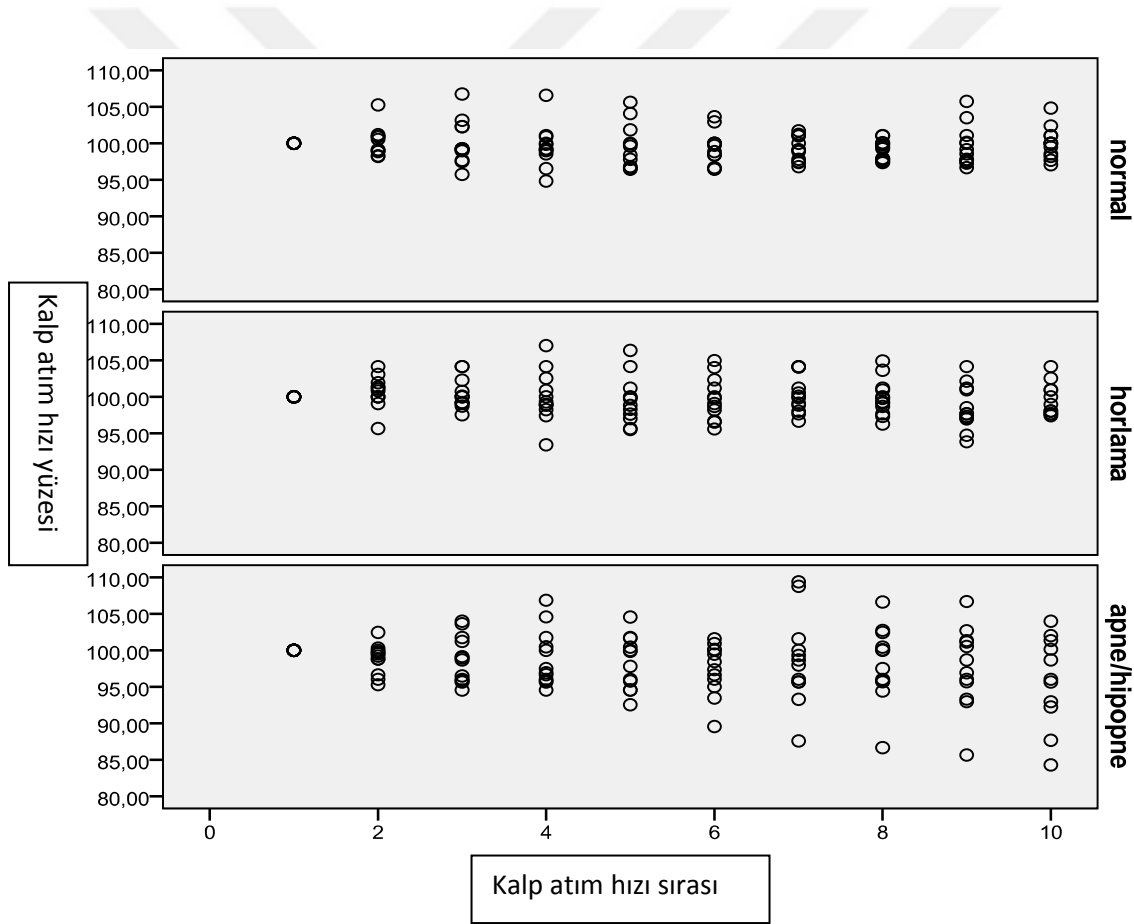
Sıra	N	Ort.	SS	Min.	Mak.	%25 dilim	50 dilim	75 dilim
1	360	72.0	15.8	40	180	60	72	80
2	360	71.8	14.8	41.3	180	60	72	80
3	360	71.6	14.5	36	180	60	72	80
4	360	71.4	14.6	40	180	60	72	80
5	360	71.0	13.9	41.5	180	60	72	80
6	360	70.8	14.1	40	180	60	72	80
7	360	71.3	14.1	40	180	60	72	80
8	358	71.2	14.1	40	180	60	72	80
9	341	71.9	13.4	40	180	60	72	80
10	303	74.6	12.3	48	180	66.7	72	80
11	265	76.2	12.1	60	180	72	72	80
12	198	79.0	12.0	54.5	180	72	75	90

SS: standart sapma, ort: ortalama, min: minimum, mak: maksimum

P: 0.01 (Friedman testi)

Tablo 5’de gösterilen kalp hızı değişkenliğinin ilk kalp atımına göre yüzde olarak ifadesi Şekil 1’de gösterilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda non-parametrik test kullanıldığı için kalp hızı değişkenliği ile ilgili sonuçlar Tablo 2’de gösterilenle benzer bulunmuştur.

**Şekil 7. Gruplara göre (normal, horlama, apne/hipopne) kalp atım hızı sırası ile yüzdesi dağılımı**

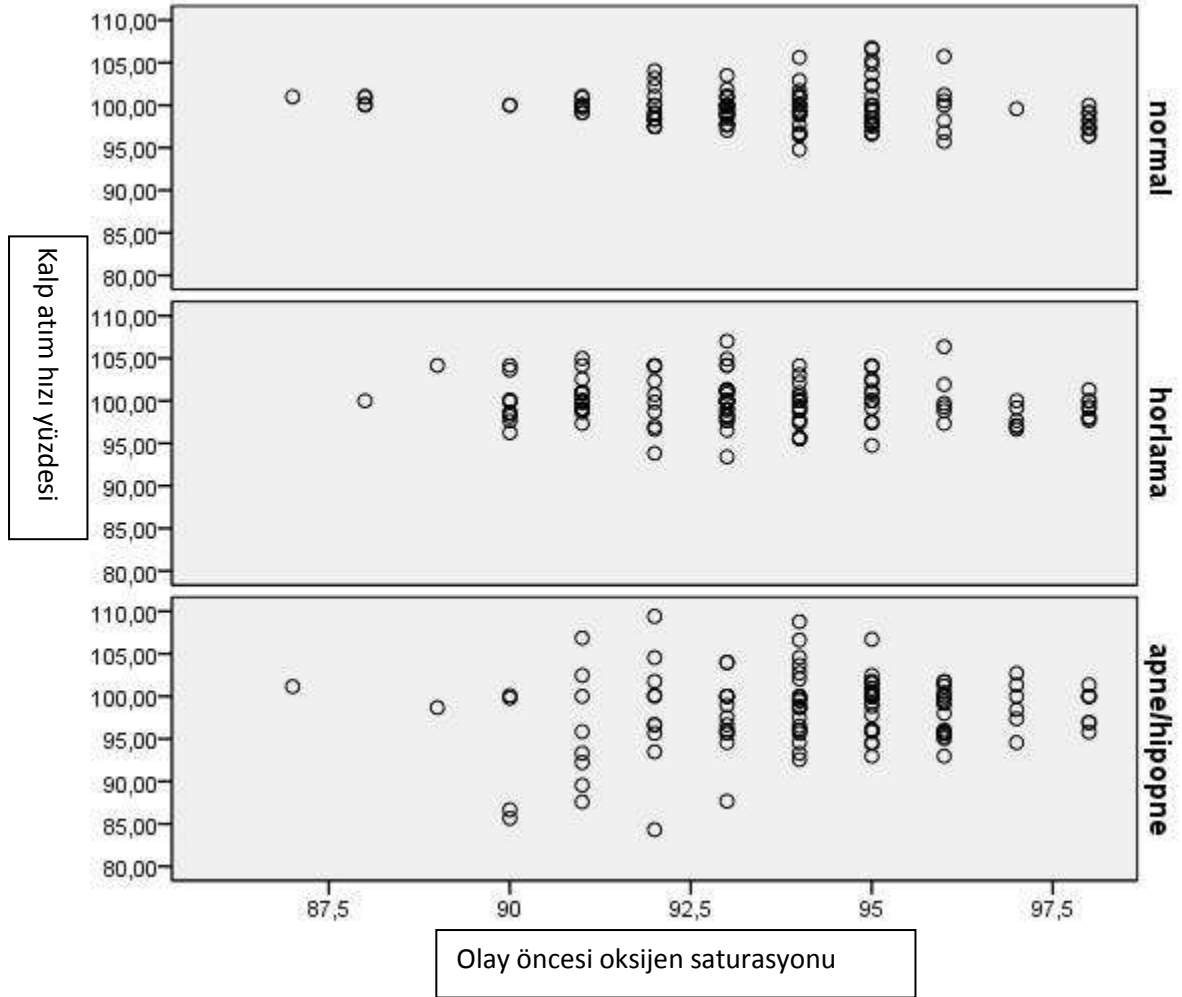


Şekil 8, 9, 10’da sırasıyla kalp atım hızı yüzdesinin olay öncesi oksijen saturasyonu, olay sonrası oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonundaki değişimle korelasyonu gösterilmiştir. Olay öncesi oksijen saturasyonu ile normal dönemdeki kalp hızı değişkenliği arasında zayıf ilişki (Spearman korelasyon katsayısı: -0.22); olay sonrası oksijen saturasyonu ile horlama dönemdeki kalp hızı

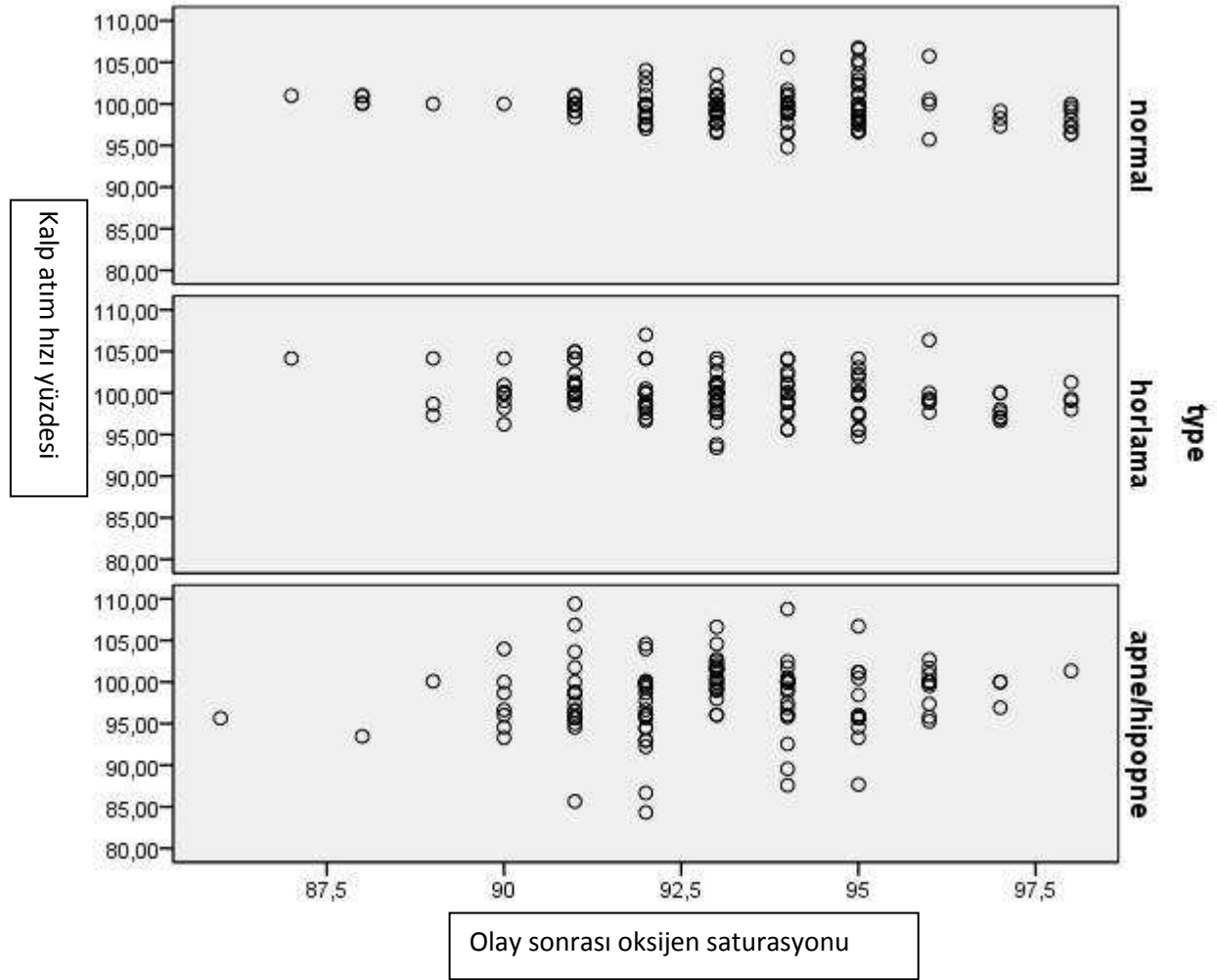
değişkenliği arasında zayıf ilişki (Spearman korelasyon katsayısı: -0.21), oksijen saturasyonundaki değişim ile normal ve horlama dönemindeki kalp hızı değişkenliği arasında zayıf ilişki (Spearman korelasyon katsayısı sırasıyla: 0.20 ve -0.20) bulunmuştur. Oksijen saturasyon değişimi apne-hipopne döneminde artış göstermiştir.



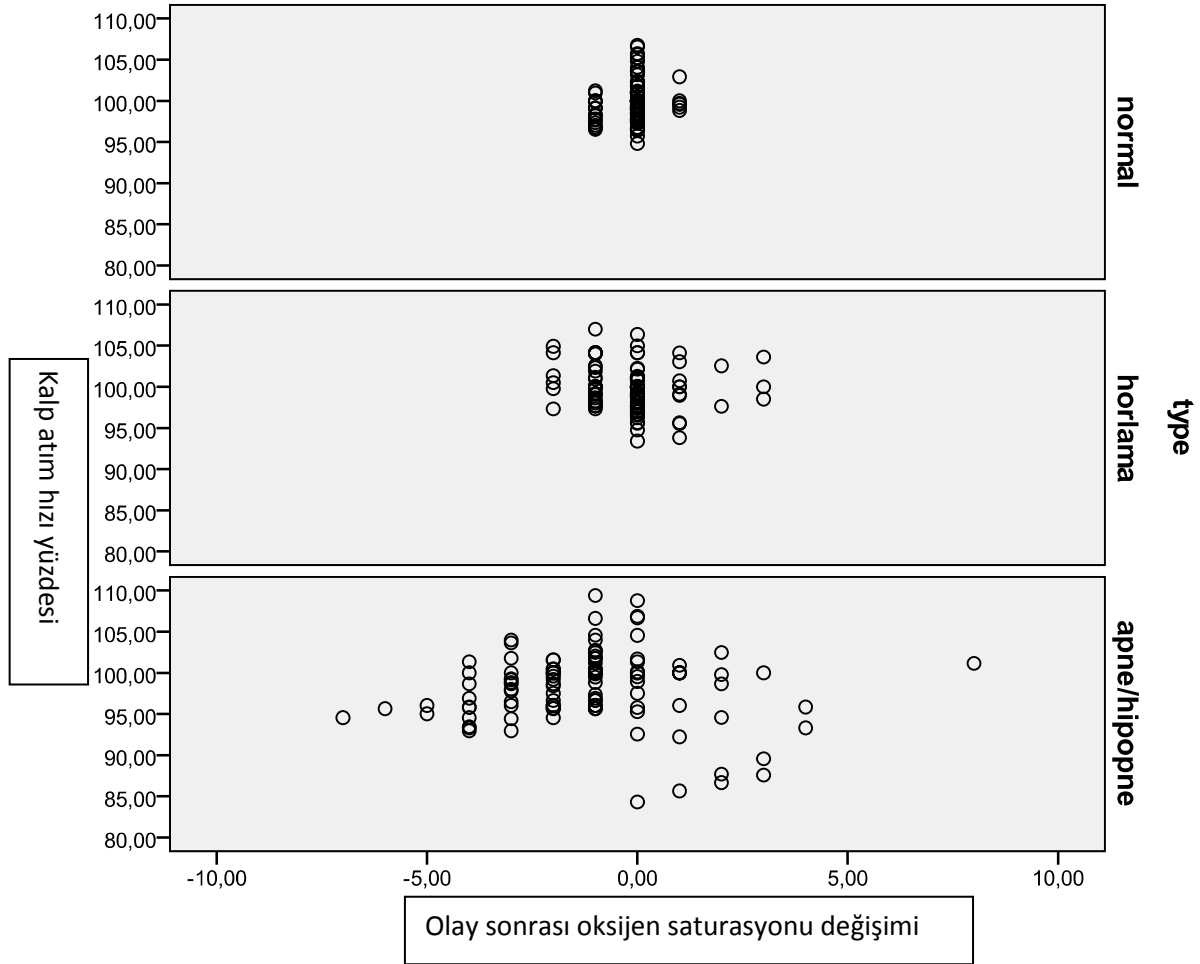
**Şekil 8. Olay öncesi oksijen saturasyonu ile kalp atım hızı yüzdesi ilişkisi** (normal: Spearman korelasyon katsayısı: -0.22, p: 0.01; horlama: Spearman korelasyon katsayısı: -0.14, p: 0.10; apne/hipopne: Spearman korelasyon katsayısı: 0.08, p: 0.36):



**Şekil 9. Olay sonrası oksijen saturasyonu ile kalp atım hızı yüzdesi ilişkisi** (normal: Spearman korelasyon katsayısı-0.18, p: 0.97; horlama: Spearman korelasyon katsayısı: -0.21, p: 0.01; apne/hipopne: Spearman korelasyon katsayısı: 0.16, p: 0.08):

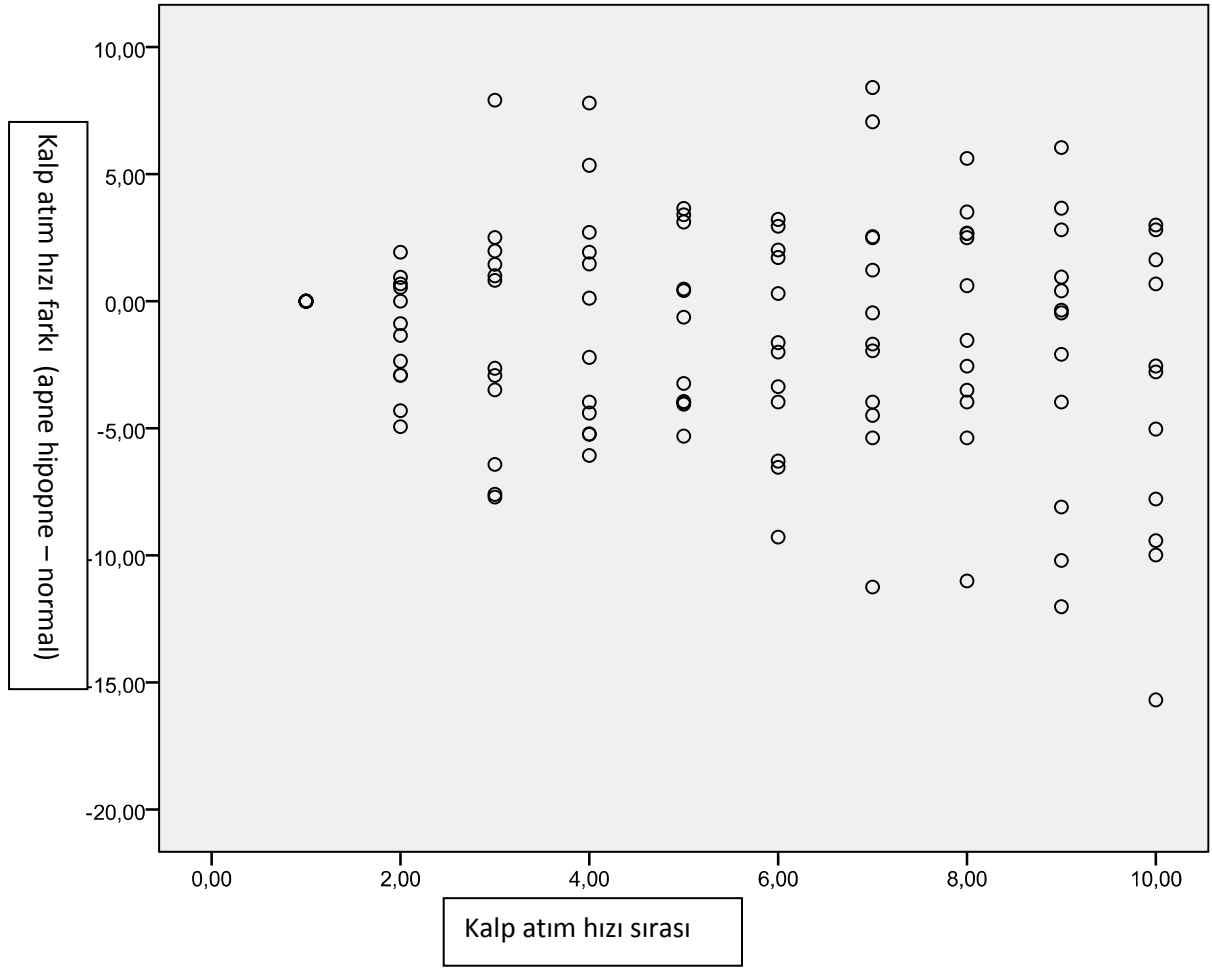


**Şekil 8C. Olay sonrası oksijen saturasyonu değişimi ile kalp atım hızı yüzdesi ilişkisi** (normal: Spearman korelasyon katsayısı: 0.20, p: 0.02; horlama: Spearman korelasyon katsayısı: -0.20, p: 0.02; apne/hipopne: Spearman korelasyon katsayısı: 0.11, p: 0.22):

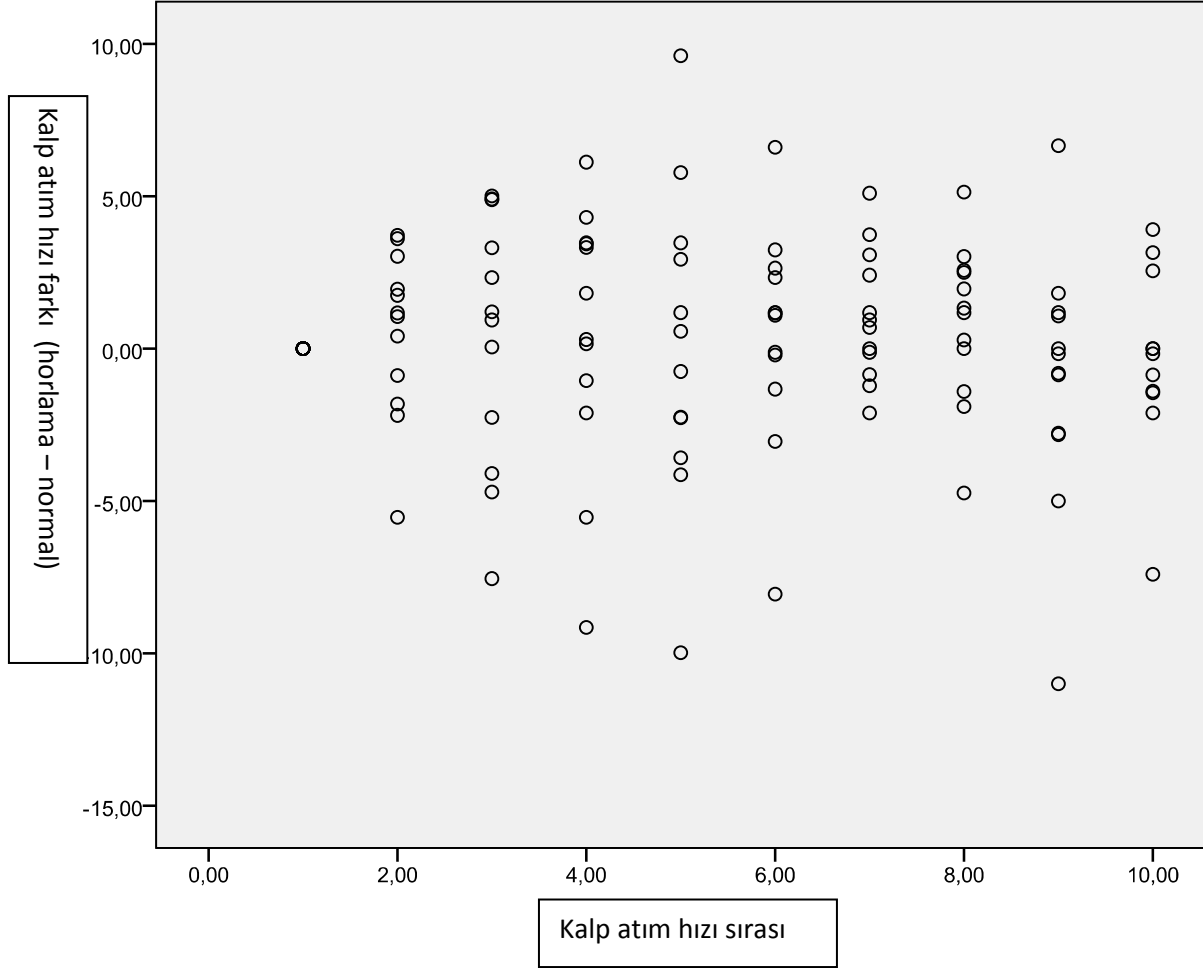


**Şekil 9 :** Kalp atım yüzdesindeki farklılıkların kalp atım sırası ile ilişkisini ikili karşılaştırmalarla göstermektedir. Kalp atım hızı yüzdesindeki farklar karşılaştırılırken aynı sıradaki kalp hızı yüzdesi değerleri arasındaki fark alındı. Kalp atım hızı farklılık ile kalp atım sırası arasında anlamlı korelasyon hiçbir dönemde bulunmadı. Apne-hipopne ile normal ve horlama dönemlerinin karşılaştırıldığı dağılımlara bakıldığında (9 A ve C) atım sırası ile farklılıkların arttığı izlenmektedir.

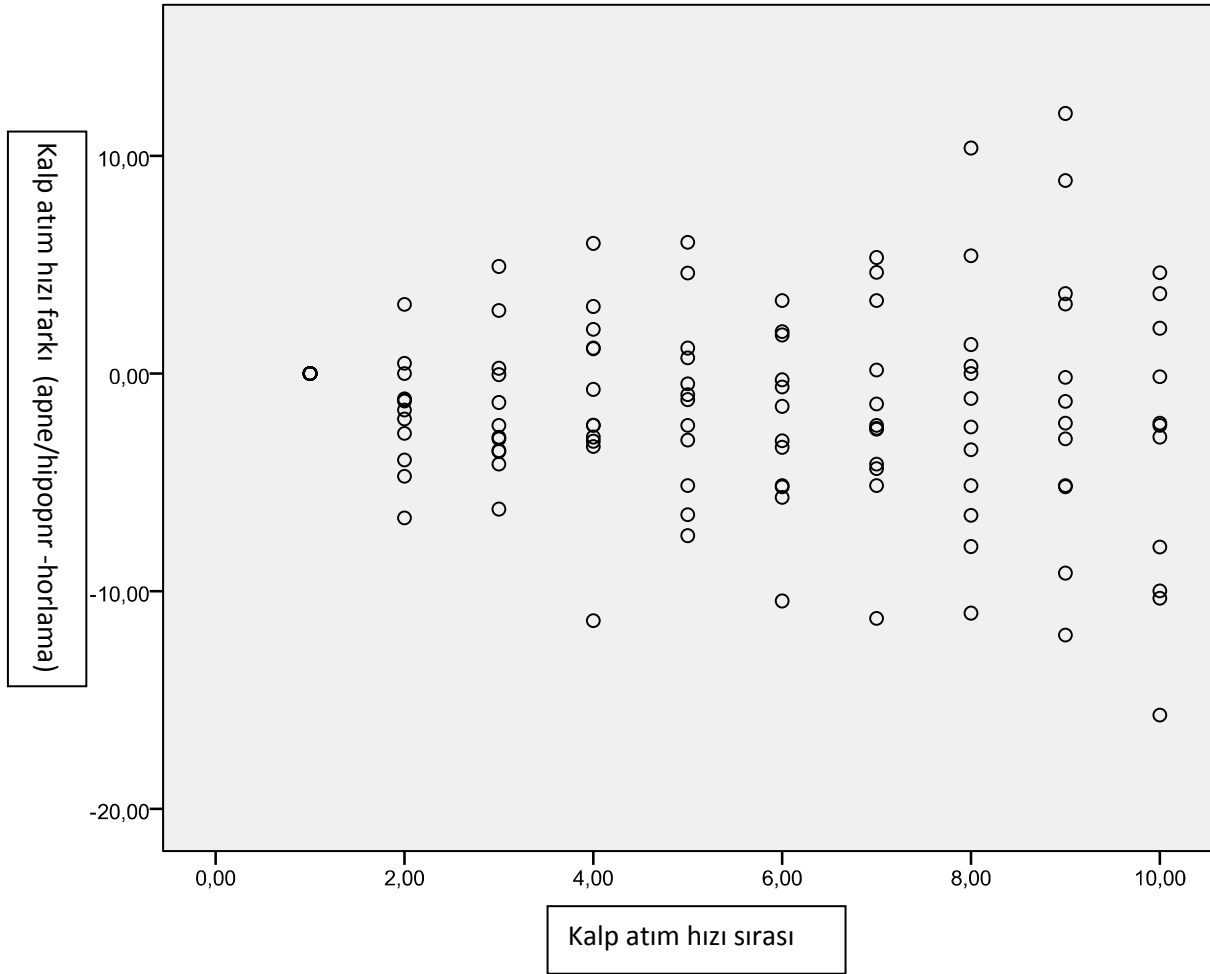
Şekil 9A. Kalp atım hızı yüzdesi farkı ile atım sırası ilişkisi, apne/hipopne ile normal dönem karşılaştırması (Spearman korelasyon katsayısı: -0.07, p: 0.44) :



Şekil 9.B. Kalp atım hızı yüzdesi farkı ile atım sırası ilişkisi, horlama ile normal dönem karşılaştırması (Spearman korelasyon katsayısı: -0.05, p: 0.55) :

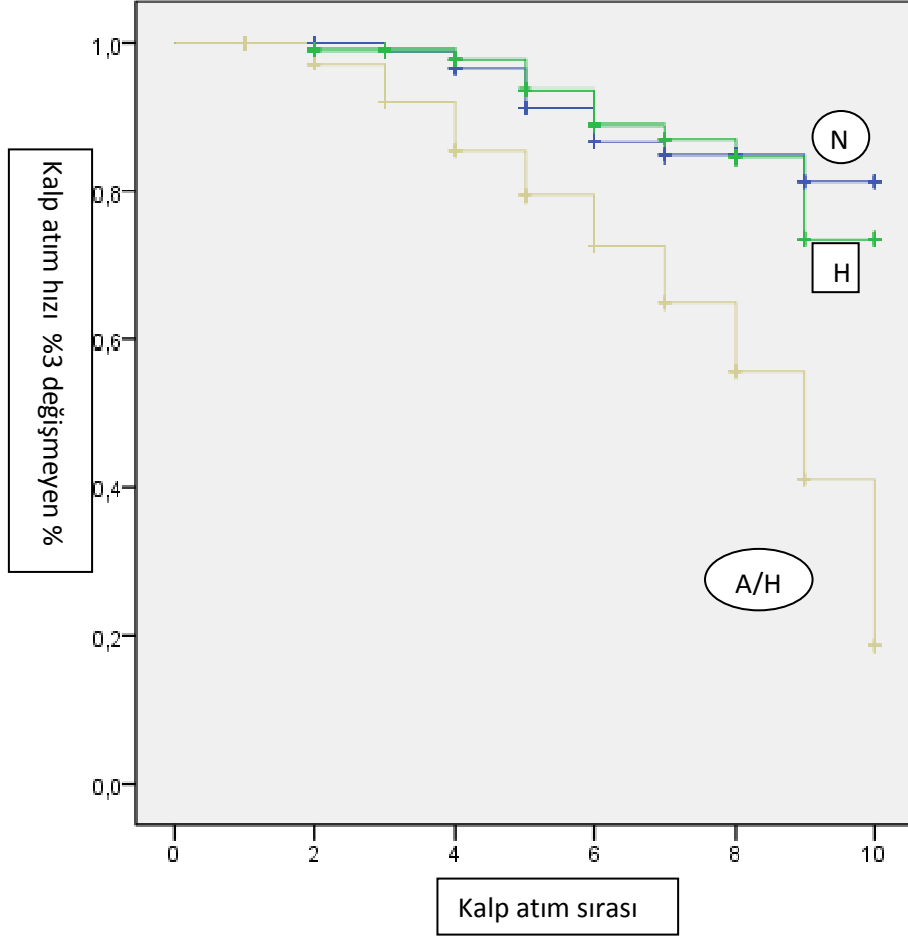


Şekil 9.C. Kalp atım hızı yüzdesi farkı ile atım sırası ilişkisi, apne/hipone ile horlama dönemi karşılaştırması (Spearman korelasyon katsayısı: -0.13, p: 0.15) :



Şekil 10'da kalp hızındaki değişkenliğin, olay sonrası ilk on atımda horlama ve apne/hipopne ile ilişkisinin Kaplan-Meier eğrisi gösterilmiştir. Kalp hızındaki değişim sınırı %3 azalma olarak alınmış, eğri üzerinde kalp hızı değişimi %3'e ulaşmayan yüzde gösterilmiştir. Apne-hipopne döneminde ilk on atım içinde %50'den fazla değişim izlenmiş, normal ve horlama dönemlerinde ise önemli değişim izlenmemiştir. Yapılan karşılaştırmalarda apne-hipopne döneminde kalp hızında izlenen değişim oranının normal ve horlama dönemlerine göre anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır.

Şekil 10. Kalp hızındaki değişkenliğin, olay sonrası ilk on atımda horlama ve apne/hipopne ile ilişkisinin Kaplan-Meier eğrisi. Değişim kalp hızında olay başından sonra %3'lük düşme olarak tanımlanmıştır:



N: normal, H: horlama, A/H: apne/hipopne

Log rank (Mantel Cox) istatistiğine göre karşılaştırmalarda horlama-normal: p: 0.8, horlama-apne/hipopne: p<0.001, apne/hipopne-normal: p<0.001)

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda horlama ile kalp hızı değişkenliği arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Apne/hipopne sonrası, normal uyku kayıtları ve horlama kayıtları ile karşılaştırıldığında kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ( $p<0.01$ ). Apne/hipopne sonrasında saptanan bu düşüş literatür bilgileri ile uyumluydu.

OUAS'da mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri; gündüz aşırı uykululuğa bağlı oluşan kazalar ve kardiyovasküler komplikasyonlardır (144-146). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda kardiyovasküler problemlerin artmış olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. (142,143).

Obstrüktif uyku apne sendromu ile kardiyovasküler sonuçları arasındaki bağlantı ilgi çekici bir konudur. Bu kardiyovasküler sonuçlardan, tekrarlayan desaturasyon atakları, intratorasik basınç değişiklikleri, metabolik değişiklikler, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, koagülasyon anomalileri ve sempatik tonustaki artış sorumlu tutulmuştur (149-151). Kronik sempatik aktivasyon, OUAS ile kardiyovasküler morbidite arasındaki ilişkide anahtar mekanizmadır. Uyku bölünmeleri, arousal ve mikroarousallar da sempatik aktivite değişikliklerine yol açarak kardiyovasküler komplikasyonları artırır (152,153).

Kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sistemi aktivitesinin uykuda değerlendirilebilmesi için oldukça hassas bir yöntemdir (157). Subklinik otonomik fonksiyon bozukluğu erken dönemde belirlenebilir. RR değişkenliği (kalp hızı değişkenliği), düşük maliyet ve kolay uygulanabilirliği ile kardiyovasküler olayların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Horlama, OUAS'ın en belirgin yakınması olup, bu hastaların tamamına yakınında görülür (141). Toplumda düzenlenmiş epidemiyolojik çalışmalarda, uykuda solunum bozukluğunun belirteci olarak kullanıldığında kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiştir (139). Kimi araştırmacılar horlamayı, uykuda solunum bozukluğu spektrumu içinde kabul etmektedir. Bilimsel kanıtlara dayalı olarak düzenlenen uyku bozuklukları sınıflamasında horlama tanımlanmamış bir belirti olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda, horlama sonrasında gelişen kalp hızı değişkenliği incelenmiştir. İnceleme birimi olarak 10'ar saniyelik horlama sonrası olan süreler alınmıştır. Horlama sonrasındaki bu değişkenlik apne/hipopne ile ve herhangi bir solunum bozukluğunun olmadığı süreler ile karşılaştırılmıştır. Horlama sonrası kalp hızında anlamlı değişim görülmemiştir. Bu da horlama ile kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin açıklanması için, otonomik değişiklikler dışında başka sebeplerin geçerli olduğunu gösterebilir.

Literatürde bildirilenlere benzer şekilde apne/hipopne sonrası kalp hızında azalma izlenmiştir (158-160). Kalp hızındaki azalma normal ve horlama dönemleri ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde farklı bulunmuştur.

İntratorasik basınç ölçümlerinin yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. İntratorasik basınç ölçümünde altın standart yöntem intra özefageal balon kullanılmasıdır. Bu ölçümün yapılmamış olması kalp hızı değişkenliği ile intratorasik basınç değişikliğinin incelemesini zorlaştırmaktadır. KHD intratorasik basınç değişikliği ile ilişkili ise horlamada gelişen intratorasik basınç değişikliğinin kalp hızı üzerine etkisinin zayıf olduğu veya olmadığı söylenebilir.

Apne/hipopne sonrası meydana gelen otonomik fonksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülen bir diğer faktör, saturasyondaki düşmedir (161). Ancak apne/hipopne veya horlamanın olduğu 10 saniyelik verilerimizde hipoksemi saptanmamıştır. Bu nedenle, hipoksemi ile kalp hızı değişikliği arasındaki ilişki incelenememiştir

PSG kayıt verilerinde EEG arousalı bulunmamaktadır. Çalışmamızda akut dönemdeki KHD incelenmiştir, arousal ile KHD ilişkisi incelenmemiştir.

Horlamanın, kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin gösterildiği çalışmalarda koroner arter hastalığı ile mortalite, koroner arter sklerozu, sistemik hipertansiyon gibi kronik süreçler incelenmiştir. Çalışmamızda ise horlamadan sonraki 10 saniyelik süredeki akut yanıt değerlendirilmiştir

Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları otonomik sistemin direkt belirteçleri olan katekolamin düzeylerinin ölçülememesi, hasta sayısının az ve hastaların hafif-orta düzeyde OUAS'nın olmasıdır. Ancak hastaların, kardiyovasküler hastalık öyküsünün ve otonomik sinir sistemini etkileyecek hastalık veya ilaç kullanımının olmaması çalışmanın gücünü arttıran faktörlerdir.

Kalp hızı değişkenliği, uyku evrelerinde farklılık göstermektedir. Bu değişkenliğin sonuçlarımızın yorumunu etkilemesini önlemek için tüm kayıtları NREM 2'de alınmıştır. (36-42). Dolayısıyla diğer uyku evrelerindeki değişkenlikle ilgili yorum yapılması güçtür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda horlamadan sonraki 10 saniyelik sürede kalp hızında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Apne/hipopne sonrasındaki 10 saniyelik sürede literatür ile uyumlu olarak kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı bir yavaşlama saptanmıştır.

Çalışmamızın bulgularına göre apne/hipopne olmaksızın horlama ile kalp hızı değişkenliği arasında bir ilişki yoktur.

Apne/hipopne olmaksızın olan horlamanın, kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri daha fazla sayıda çalışma ile araştırması önerilir. Çünkü horlama toplumda çok yaygın görülen bir yakındır.

Horlamanın fizyolojisinin ve olası komplikasyonlarının aydınlanması, toplumda çok sık görülen bir durumun olası olumsuz sonuçlarının önlenmesini sağlayacaktır.



### ***Obstrüktif uyku apne sendromu;***

- *Uyku sırasında üst solunum yollarının tekrarlayıcı tam veya kısmi daralmaların olması ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendrom*
- *OUAS prevalansı erkeklerde % 24, kadınlarda % 9 olarak bildirilmiştir*
- *Uyku bölünmeleri sempatik aktivitede artışa neden olur*
- *Kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık riskini arttırmıştır*
- *Tedavi ile riskler azalabilir.*

### ***Horlama;***

- *OUAS'ın en önemli semptomlarından*
- *İzlem çalışmalarında OUAS için risk faktörü olduğu gösterilmiştir*
- *Kısıtlı sayıdaki epidemiyolojik çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur*
- *Otonomik sistem üzerine etkisi ?*
- *Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi?*

## 7. KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46(2):187-192
2. He J, Kryger MH, Zorick FJ. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14.
3. Hung J, Whitford EG, Parsons RW. Assosiation of sleep apnea with myocardialinfarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264.
4. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients mortality. *Chest* 1988; 94:1200-1204.
5. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The Sleep Apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27:465-484.
6. Linberg, E., Elmasry, A., Gislason, T., Janson, C., Bengtsson, H., Hetta, J., Nettelblatt, M., Boman G. Evaluation of sleep apnea syndrome in sleepy snorers, *Am. J. of Resp. Crit. Care Med.* 1999;159: 2024-7
7. Dement W: History of Sleep Physiology and Medicine In: Kryger MH , Roth T , *Dement WC Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 2005:*
8. Shapiro CM, Goll CC, Cohen GR,et. Al: Heat production during sleep.*J Appl Physiol*1984;56:671-677
9. Bonnet MH, Berry RB. Arand DL. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep *J Appl Physiol* 71: 1112-1118, 1991; 8750-7587/91
10. Kokturk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihce, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu.*Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1998; 46(2): 187-92.
11. Pack, Al. Obstructive sleep apnea. *Advances in Internal Medicine.* 1994;39:517

12. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn, American Sleep Disorders Association, 1990.
13. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Westchester, Illinois: AASM, 2005.
14. Euler C von. Breathing Behavior. In: Euler C von, Lagercrantz H, editors. Neurobiology of the Control of Breathing. New York: Raven Press, 1986: 3-8
15. Feldman JL, Smith JC, McCrimmon DR, Ellenberger HH, Speck DF. Generation of respiratory pattern in mammals. In: Cohen A, editor. Neural control of rhythmic movements in vertebrates. New York: John Wiley & sons, Inc, 1988: 73-100.
16. Bolton CF, Chen R, Wigdiks EFM, Zifko UA. Anatomy and physiology of the nervous system, control of respiration. In: Neurology of Breathing. United States of America, 2004; 2: 19-35.
17. Hedenstrom H. Selection of lung function tests and interpretation of their results. Department of Clinical Physiology, Faculty of Medicine, Uppsala University, Thesis, 1986.
18. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. Thor 1982; 37:840-844.
19. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1980; 121:463-469
20. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. J Appl Physiol 1984; 57:1319-1322
21. Bryan AC, Muller NL. Lung mechanics and gas exchange during sleep. Sleep 1980; 3:401-406
22. Douglas NJ; Control of ventilation during sleep. Clin Chest Med 6:563-575, 1985

23. Fraser RS, Muler NL, Colman NC, Pare PD; Fraser at, d Pare's 1999 Diagnosis of Diseases of the Chest, 4th ed. Philadelphia
24. Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997;20:406–422.
25. ATS/ACCP/AASM Taskforce Steering Committee. Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1160–1163
26. Kokturk O. Uykunun izlenmesi(1). Normal uyku. Tuberkuloz ve Toraks 1999; 47 (3):372-380.
27. Kokturk O; Polisomnografide EEG, EOG ve EMG kayıdı, temel bilgiler Turk Toraks Derneği 10.Yıllık Kongresi Mezuniyet Sonrası Eđitim Kursları 2007
28. Kokturk O; Polisomnografi Skorlamada Yenilikler (uyku evreleri) Turk Toraks Derneği Okulu 11. Yıllık Kongre Kursları 2008
29. Ahmet U. Demir; Türk Uyku Tıbbı Derneği 15. Uyku Tıbbı Hekimliđi Sertifikasyon Programına Hazırlık Kursu 2012 , Kurs Kitabı
30. Kushida CA; Littner MR; Morgenthaler T et al. Practice parameters for the indicationa for polysomnography and related procedures: An update for 2005. SLEEP 2005; 28 (4): 499-521
31. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester; IL : American Academy of Sleep Medicine; 2007
32. İtil O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2002; Ankara.
33. Davies, Robert J. O. Stradling, John R. The epidemiology of sleep apnoea. Thorax. 51(2S) Supplement 2:65S-70S, August 1996.
34. Kokturk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Cetin N. Habituel horlaması olan olgularda

- obstruktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tuberkuloz ve Toraks* 1997;45:7-11.
35. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363–1370
36. Kokturk O, Kokturk N. Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tuberkuloz ve Toraks* 1998; 46(3):288-300
37. Richter DW, Spyer KM: Studying rhytmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci* 24: 464-472, 2001
38. Kokturk O. Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları* 2002, Ankara.
39. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes in Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, A. Fishman Editor. 1998, Mc Graw Hill Book: Newyork. p. 1617-1637
40. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C.: Principles and Practice of Sleep Medicine, third edition, WB Saunders Company, 2000
41. Gami AS, Caples SM, Somers VK: Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32: 869-94, 2003
42. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344(8923):653-655.
43. Scharf S. Seiden L. Demore J et al. Racial differences in clinical presentation of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2004;8;173-183
44. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology* 1996;1:167–174
45. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978;299:969–973
46. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000;4:583–602

47. Choi, A.M.K. Genetics of obstructive sleep apnea and related phenotypes. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2004; 21 (2): 35-8.
48. Alfazer S, Cuhadarođlu C, Tulek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2):54-58
49. Ohayan M, Guilleminault C, Priest R, et al. Snoring and breathing pauses during sleep; telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *BMJ* 1997; 314;860-863
50. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1512–1517.
51. Kokturk O; Uykuda solunum bozuklukları; Turk Toraks derneği V Kiř Okulu Notları 2006; Selcuk/İzmir
52. Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996;9:117–124
53. Kiely JL, Murphy M, McNicholas WT. Subjective efficacy of nasal CPAP in the obstructive sleep apnoea syndrome: a prospective controlled study. *Eur Respir J* 1999;13:1086–1090
54. Johns M Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14; 540-545
55. Johns MW (2000) Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth Sleepiness Scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 9(1):5–11
56. Chervin RD, Aldrich MS (1999) The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology* 52(1):125–131
57. Fong S, Ho C, Wing Y (2005) Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res* 58(1):55–60

58. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9:519–524
59. Sangal RB, Thomas L, Mitler MM. Maintenance of Wakefulness Test and Multiple Sleep Latency Test. *Chest* 1992;101:898–902
60. Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997;6:142–145
61. Whyte KF, Allen MB, Jeffrey AA, Gould GA, Douglas NJ. Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Q J Med* 1989;72:659–666
62. Karasulu AL. Obstruktif Uyku Apne Hipopne(OUAH) Sendromu Tanısı. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.
63. Kopturk O. Obstruktif uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47:250-254
64. Scwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998; 19(1):33-54.
65. Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:406–422.
66. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstruktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(1): 119-24.
67. Riley RW, Powell NB,Guilleminault C, Clerk A, Torell R; Obstructive sleep apnea- Trends in therapy. *West J Med* 1995; 162;143-148
68. Schidt Nowara W. Lowe A, Wiegand L, Carwright R, Perez Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995; 18:501-510
69. Wiegand L, Zwilllich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994; 40:199-252  
Kemaloğlu Y, Kopturk O. Obstruktif uyku apne sendromu cerrahisi. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara

70. Kemalöđlu Y, Kokturk O. Obstruktif uyku apne sendromu cerrahisi. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara
71. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: Prospective study of the association between sleepdisordered breathing and hypertension, *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384
72. Barbe F, Pericas, Munoz A, et al: Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18,22 .
73. Hack M, Davies R], Mullins R, et al: Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000;55:224-231
74. Fulda S, Schulz H: Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2001;5:423-445
75. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25
76. Karacan I, Karatas M: Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. *Sex Marital Ther* 1995;21 :239-247
77. Means MK, Lichstein KL, Edinger]D, et al: Changes in depressive symptoms after continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2003;7:31-42.
78. Ip M, Lam B, Ng M, et al: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676
79. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto F], et al: The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24:96-105

80. Bahammam A, Delaive K, Ronald J, et al: Health care utilization in males with obstructive sleep apnea syndrome two years after diagnosis and treatment. *Sleep* 1999;22:740-747.
81. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976;85:714–719.
82. Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, Weiss JW. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990;69
83. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980;61:626–633.
84. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995;79:455–460
85. Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993;74:2969–2975
86. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996;80:773–781
87. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897– 1904
88. Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca<sup>2+</sup>-activated force by inorganic phosphate. *Circ Res* 1986;59:270–282
89. Shepard JW, Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985;69:1243–1264.

90. Van den Aardweg JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992;72:821–827
91. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1995;79:151–162
92. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25
93. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744–1749
94. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252–259
95. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375–380
96. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17:354 – 381
97. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10:1060–74

98. Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9:117–124
99. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Med\_cine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994:667–677
100. Heimer D, Scharf SM, Lieberman A, Lavie P. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. *Chest* 1983; 84:184–185
101. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:144–148
102. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; 54:323–328
103. Homer RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2:613–622
104. Mangat D, Orr WC, Smitch RO. Sleep apnea hypersomnolence and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement. *Arch Otolaryngol* 1997; 103: 383–386
105. Vanoli E, Adamson PB, Lin B, Pinna GD, Lazzara R, Or WC. Heart rate variability during specific sleep stages: a comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1918–1922
106. Cartwright FD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep* 1991; 14:351–353
107. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea and acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115:527–532
108. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry 1982; 45:353–359

109. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:711-716

110. Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993; 103:1147-51

111. Lavie P. Sleep apnea in industrial workers. In Guilleminault C, Lugaresi E, editors. *Sleep-wake disorders: natural history, epidemiology and long-term evolution*. Philadelphia: Lippincott Raven Press, 1983; 127-135

112. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N.England J.Med.* 1993; 328: 1230 – 1235

113. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2002;25:143–7

114. Haponik EF, Smith PL, Meyers DA, et al. Evaluation of sleep-disordered breathing. Is polysomnography necessary? *Am J Med* 1984; 77:671–677

115. Stradling JR, Davies RJ, Pitson DJ. New approaches to monitoring sleep-related breathing disorders. *Sleep* 1996;19(9 Suppl):S77–84., Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:423–487

116. Golpe R, Jimenez A, Carpizo R, et al. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22:932–937.

117. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, et al. An independent association between sleep apnea and coronary heart disease. *Eur Respir J* 1999; 14:179–184
118. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:679–85
120. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992; 72:582–589
121. Peter JH, Koehler U, Gote L et al. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnea syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109:853–56
122. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary artery disease. *Circulation* 1971; 44:130–142
123. Guilleminault C, Winkle R, Connolly S, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984; 21:126–131
124. Penzel T. Editorail: Is heart rate variability the simple solution to diagnose sleep apnea? *Eur Respir J* 2003; 22:870–871
125. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 1988;6:S529–S531
126. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998; 32:1039–1043
127. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:385–390
128. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in

family members. *N Engl J Med* 1978; 229:969–973

129. Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993; 103:1147-51

130. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:144–148

131. Gordon P, Sanders MH. Sleep {middle dot} 7: Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2005 January 1, 2005;60(1):68-75

132. Konermann M, Sanner BM, Vyleta M, Laschewski F, Groetz J, Sturm A, et al. Use of conventional and self-adjusting nasal continuous positive airway pressure for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Chest*. 1998 Mar;113(3):714-8

133. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Cuhadaroglu C, Kilicaslan Z. Acute effects of automated continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with sleep apnea and hypertension. *Respiration*. 2005 Mar-Apr;72(2):150-5

134. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996 Mar;17(3):354-81

135. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17:354 – 381

136. Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine. 2002; pp5–12

137. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953; 118:273–274 45

138. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21:811–818
139. Linberg E, Janson C, Svardsudd K, et al. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax* 1998;53:631-7.
140. Rechtschaffen A, Kales AA: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health, Washington, D.C;1968
141. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996, 93:1043-1065
142. He J, Kryger MH, Zorick FJ. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14.
143. Koskenvuo M, Kaprio J, Heikkila K, Sarna S, Telakivi T, Partinen M. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J* 1987; 294:16-19.
144. Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995;50:683-89.
145. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep Apnea Syndromes. In: Fishman AP(ed). *Fishman Pulmonary Diseases and Disorders*. NewYork: McGraw-Hill Book Company, 1998:1617-37.
146. 18. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçlar›. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:273-89.
147. Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* 1967;22:867-73.

148. Roux F, Ambrosio CD, Mohsenin V. Sleep-related Breathing Disorders and Cardiovascular Disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.

149. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens*. 1997 Dec;15(12 Pt 2):1593-603

150. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 15;164(12):2147-65

151. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, et al. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. *Am J Hypertens*. 1996 Dec;9(12 Pt 1):1147-56

152. Morrell MJ, Finn L, Kim H, Peppard PE, Safwan Badr M, Young T. Sleep Fragmentation, Awake Blood Pressure, and Sleep-Disordered Breathing in a Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 December 1, 2000;162(6):2091-6

153. Loredó JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen JL, Dimsdale JE. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1999 Sep;116(3):655-9

154. Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee Raymond, Klein GJ. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: A prospective study and frequency domain analysis. *A.N. E.* 2003; 8(2):144–149

155. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763–1768

156. Cortelli P, Parchi P, Sforza E, Contin M, Pierangeli G, Barletta G, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Auton Res*. 1994 Apr;4(1-2):57-62

157. Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Nevsimalova S. [Heart rate variability during sleep]. *Cas Lek Cesk*. 2005;144(10):685-8

158. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclic variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984;1:126-31.

159. Scharf SM. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CF, editors. *Sleep and Breathing*. New York: *Marcel Decker*;1994.p.221-39.

160. Schneider H, Schaub CD, Andreoni KA, et al. Systemic and pulmonary hemodynamic response to normal and obstructed breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1997;83:1671-80.

161. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989;67:2101-6.