

# Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar

## Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiovascular Complications

Dr. Neşe DURSUNOĞLU<sup>1</sup>, Dr. Dursun DURSUNOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

### ÖZET

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS); sıklıkla koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, sol/sağ ventrikül disfonksiyonu, aritmiler, inme, sistemik ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar, OUAS'ın morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonlar, olasılıkla bu sendromda gelişen hemodinamik ve nörohormonal değişiklikler, aralıklı hipoksemi ve hiperkapni atakları, arousallar, toraks içi negatif basınç artışı, aşırı sempatik aktivasyon, vazokonstriksiyon ve periferik direnç artışı ile birlikte gelişen oksidatif stres, artmış inflamasyon ve protrombotik faktörler ile endotel disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte OUAS'ın erken tanı ve tedavisi, kardiyovasküler fonksiyonları düzeltebilir ve komplikasyonları önleyebilir. Bu derlemede OUAS, kardiyovasküler komplikasyonları açısından güncel literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif uyku apnesi sendromu, kardiyovasküler komplikasyonlar, noninvazif mekanik ventilasyon

### SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) leads to often cardiovascular complications such as coronary artery disease, heart failure, left/right ventricular dysfunction, arrhythmias, stroke, systemic and pulmonary hypertension. All these cardiovascular complications increase morbidity and mortality of OSAS. Cardiovascular complications of OSAS probably results from a combination of hemodynamic and neurohumoral changes, intermittent hypoxia and hypercapnia, arousals, increased intrathoracic negative pressure, increased sympathetic activity, vasoconstriction, oxidative stress, inflammation, protrombotic factors and endotelial dysfunction. However, early recognition and treatment of OSAS may improve cardiovascular functions and may prevent complications. Hereby, OSAS and its cardiovascular complications is reviewed in the lights of recent literatures.

**Key Words:** Obstructive non-invasive mechanic ventilation, sleep apnea syndrome, cardiovascular complications

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Neşe DURSUNOĞLU; Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli  
e-posta: ndursunoglu@yahoo.com  
DOI: 10.5152/gghs.2014.0004

## GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları (apne ve hipopne) ve bu tıkanmış hava yoluna karşı arttırılan solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir sendrom olup, tanısında, şiddetinin değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında, polisomnografi (PSG) ile ölçülen apne ve hipopne indeksi (AHİ) kullanılmaktadır. Belirli bazı predispozan faktörlerin rol aldığı bu sendromda oluşan hemodinamik ve nörohormonal değişiklikler, yaşanan aralıklı hipoksemi ve hiperkapni atakları, arousallar, toraks içi negatif basınç artışı, sempatik aşırı aktivasyon, vazokonstriksiyon ve periferik direnç artışı ile birlikte gelişen oksidatif stres, artmış inflamasyon ve protrombotik faktörler ile endotel disfonksiyonu, kronik dönemde bu sendromun en sık komplikasyonları olan kardiyovasküler (KV) olaylara yol açabilmektedir<sup>(1-3)</sup> (Şekil 1). Koroner arter hastalığı (KAH), sol/sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu, kalp yetersizliği (KY), sistemik (HT) ve pulmoner hipertansiyon, aritmiler ve inme gibi ortaya çıkabilen bu KV olaylar ise, OUAS'ın mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır. Aksine, söz konusu KV olaylar da başta Cheyne-Stokes Solunumu (CSS) ve santral uyku apnesi sendromu (SUAS) olmak üzere uykuda solunum bozukluklarına neden olabilmektedir. Bununla birlikte OUAS'ın erken tanı ve etkin tedavisi ile uzun dönemde KV fonksiyonlar düzeltilebilmekte, komplikasyon gelişmesi önlenilebilmekte ya da azaltılabilmektedir<sup>(4,5)</sup>.

Ateroskleroz ve KAH için başlıca risk faktörlerini oluşturan yaş, erkek cinsiyet, HT, diabetes mellitus (DM), obezite, dislipidemi, sigara ve alkol kullanımı, aynı zamanda bu sendrom için hem predispozan faktörleri oluşturmakta hem de birliktelikleri sık görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir TEKHARF çalışmasında izlenen 1912 erkek ve kadında, horlama ve apne ile birlikte ilişkili diğer semptomların varlığında boyun çevresinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak, obstrüktif uyku apnesi (OUA) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ve bel çevresindeki artışın da bağımsız bir göstergesi olduğu ortaya konulmuş ve kadınlarda olmasa da, Türk erkeklerinde OUA'yı öngörmede boyun çevresi, bel çevresinden daha değerli bulunmuştur<sup>(6)</sup>.

## Obstrüktif Uyku Apnesi ve Hipertansiyon

Uyku apnesi ile HT arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastalarda HT açısından üç farklı patern izlenmektedir; geceleri fizyolojik kan basıncı (KB) azalmasını yaşayan normotansif olgular, noktürnal hipertansiyonlu olgular ve kan basınçları 24 saat yüksek seyreden hipertansif olgular. Hipertansif hastaların %30'u aynı zamanda tanı konulmamış OUAS'lı

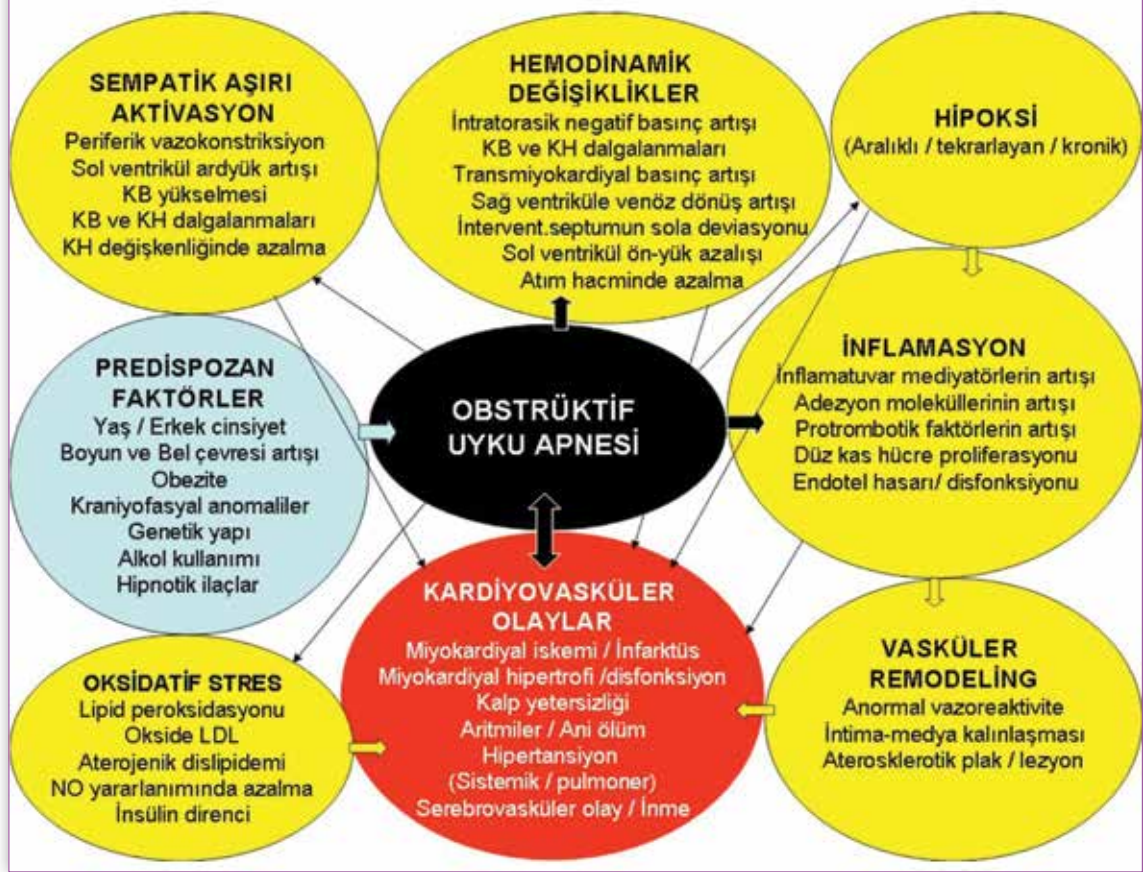
iken; OUAS'lı hastaların da yaklaşık %35'inde hipertansiyon bulunmaktadır<sup>(7,8)</sup>. Gece tansiyonu düşmeyen (*non-dipper*) sistemik HT grubunda, gece tansiyonu düşen (*dipper*) gruba göre OUAS prevalansı çok daha yüksektir. Günümüzde OUA, hipertansiyonun tanımlanabilir bağımsız bir nedeni olarak ilk kez JNC-7 raporunda belirtildi ve özellikle tedaviye dirençli hipertansif hastaların uyku apnesi açısından sorgulanarak şüpheli olgulara PSG yapılması gerektiği vurgulandı<sup>(9)</sup>. Sleep Heart Health Study, OUAS şiddetiyle hipertansiyon riskinin 5 yıllık izlemde arttığını ortaya koydu, ancak beden kitle indeksi (BKİ) ayarlamasından sonra bu ilişkinin anlamlı olmadığı gösterildi<sup>(10)</sup>. Güncel bir çalışmada, başlangıçta KV hastalığı bulunmayan ardışık 277 premenopozal kadında (52-61 yaş, ortalama 56 yaş), portable uyku çalışması ile 24 saatlik ambulatuvar KB monitörizasyonu ve arteriyel sertleşme (*stiffness*) için nabız dalga hızı (*pulse wave velocity*) değerlendirilmiş; orta ve ciddi OUA'sı olan kadınlarda, OUA olmayanlara göre HT'nin daha sık, gündüz ve gece KB'lerinin daha yüksek ve arteriyel *stiffness*'in daha fazla olduğu, oksijen desatürasyon indeksinin (ODİ) arteriyel KB ve arteriyel *stiffness* ile anlamlı olarak ilişkili gösterdiği saptanmıştır (her 5 birim ODİ artışı için: sırasıyla  $\beta=1.30$ , CI %95:0.02-2.54;  $p=0.04$  ve  $\beta=0.22$ , CI %95:0.03-0.40;  $p=0.02$ )<sup>(11)</sup>. Bir çalışmada, dirençli hipertansiyonun en sık nedeni olarak OUAS (%64) bulunmuş, bunu primer aldosteronizm (%5.6) ve renal arter stenozu (%2.4) izlemiştir<sup>(12)</sup>. Güncel bir diğer çalışmada ise, dirençli hipertansiyonu ve OUAS olan 194 hasta, 12 haftalık sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi alıp almamasına göre randomize edilmiş ve son noktada 24 saatlik (s) ortalama KB değerlendirilmiştir<sup>(13)</sup>. Sürekli pozitif hava yolu basıncı kullananlarda 24 s ortalama KB (3.1 mmHg, CI %95, 0.6-5.6) ve diyastolik KB anlamlı olarak düşüşler gösterirken; 24 s sistolik KB'de anlamlı düşüş gözlenmemiştir. Bununla birlikte, gece KB düşüşü gösteren hastaların yüzdesi, 12 haftalık takip sonunda CPAP kullananlarda (%35.9), kontrol grubuna göre (%21.6) daha fazla saptanmıştır<sup>(13)</sup>. Genel olarak CPAP tedavisi ile kan basıncında 10 mmHg'ye kadar düşüşler sağlanabilmektedir<sup>(14)</sup>. Ayrıca hipertansif OUAS hastalarında nazal CPAP tedavisinin KB ve kalp hızını (KH) akut olarak düşürmediği, ancak KB ve KH dalgalanmalarını anlamlı olarak azalttığı gösterildi<sup>(15)</sup>.

## Obstrüktif Uyku Apnesi ve Koroner Arter Hastalığı

Uyku apnesi ile KV hastalığı arasındaki ilişkiye dair kanıtlar çok eskiye dayanmaktadır. Uyku apnesi hastalarında sıklıkla noktürnal iskemi gözlenebileceği gibi, bu hastalar akut miyokard infarktüsü (Mİ) ile de hastaneye başvurabilirler<sup>(16)</sup>. Koroner arter hastalığı arasında OUAS prevalansı %30 dolayında olup<sup>(17)</sup>, bu oran akut Mİ geçiren erkek hastalar

**Şekil 1. Obstrüktif uyku apnesinde predispozan faktörler, gelişen hemodinamik, nörohormonal, inflamatuvar ve vasküler değişiklikler ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin gösterilmesi.**

KB: kan basıncı; KH: kalp hızı; NO: nitrik oksit; LDL: düşük dansiteli lipoprotein



arasında yaklaşık %70'dir (18). Randomize kontrollü bir çalışmanın verileri, 662 revaskülarize edilmiş KAH olan hastaların %63.7'sinde AHİ  $\geq 15$  olduğunu, ancak çoğu hastaların gündüz aşırı uykululuk hali tanımlamadığını ortaya koydu<sup>(19)</sup>. Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda KAH gelişme riskinin 7 yıllık takipte yaş, sigara, BKİ ve kan basınçlarından bağımsız olarak yaklaşık 5 kat daha fazla olduğu<sup>(4)</sup> ve KAH olanların uzun dönem takiplerinde OUAS varlığında, diğer değişkenlerden bağımsız olarak mortalitenin daha yüksek olduğu<sup>(5)</sup> gösterildi. Kontrollü bir çalışmada OUAS'ın Mİ için bağımsız bir öngördürücü olduğu (OR:4.9, IC %95, 2.9–8.3, p=0.017) ve tedavi edilen OUAS hastalarının hem Mİ için (HR 0.16, IC %95,0.03–0.76, p=0.021), hem de revaskülarizasyon için (HR 0.15, IC %95, 0.03–0.79, p=0.025) düşük risk oluşturduğu 6.5 izlem sonunda ortaya konuldu (20). Randomize 723 OUAS hastasının 4 yıllık izleme alındığı kontrollü bir çalışmanın post-hoc analizinde, gece  $\geq 4$  s CPAP kullanan OUAS hastalarında HT ve KV olayların anlamlı olarak daha düşük olduğu, aksi durumda ise HT ve KV olaylar açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı<sup>(21)</sup>.

### Obstrüktif Uyku Apnesi, İnflamasyon, Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Biyobelirteçler

Ateroskleroz; vasküler olayların temelinde suçlanan, dinamik ve progresif inflamatuvar bir patolojidir ve inflamasyon süreci "genetik kontrol" altındadır. Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır ve gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ile proliferasyonu meydana gelmektedir. İnflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmesine rağmen, ateroskleroza başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. Obstrüktif uyku apnesi ve inflamasyon belirteçleri [C-reaktif protein (CRP), tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interselüler adezyon molekülü (ICAM)] üzerine PubMed, Cochrane ve EM-BASE veri tabanından sağlanan 1968-2011 yılları arasındaki tıp literatüründeki 512 sistematik derlemeden 52'sinin dahil edildiği bir meta-analiz çalışmada, kontrollere göre OUA hastalarında söz konusu edilen



inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir<sup>(22)</sup>. Tedavi edilmemiş 454 OUA hastasında (380 erkek, 74 kadın, ortalama 54.4 yaş) manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile total abdominal ve viseral yağ hacimleri ölçülerek, serum IL-6 ve CRP düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir<sup>(23)</sup>. Beden kitle indeksinin, visseral yağ hacminden daha fazla CRP ve IL-6 düzeyleri ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği; ODI, hipoksi süresi ve minimum oksijen saturasyonunun (SaO<sub>2</sub>) IL-6 ve CRP düzeyleri ile anlamlı olarak korele olduğu, ancak AHİ ile korelasyonunun olmadığı, OUA ciddiyetinin yalnızca obez (BKİ >30 kg/m<sup>2</sup>) kişilerde IL-6 düzeyleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Bu çalışmada, çoklu lineer regresyon analizi ve OUA ciddiyeti ile IL-6 ve CRP düzeyleri arasında bağımsız bir ilişkinin olduğu, ancak BKİ'nin (obezite derecesinin) bu ilişkiyi değiştirdiği ve yalnızca obez olanlarda bu ilişkinin bulunduğu ortaya konulmuştur. Obstrüktif uyku apnesi olan 161 hastada, AHİ ile myeloid-related protein-8/14 (MRP-8/14) ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bağımsız bir ilişkinin olduğu ve BKİ ayarlamasından sonra da bu ilişkinin sürdüğü saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Ancak inflamasyonla ilişkili [sistolik KB, sigara içiciliği, KV hastalık, glikolize hemoglobin kolesterol; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) oranı gibi] diğer değişkenlerin ayarlamasından sonra ise, inflamasyonun bağımsız öngördürücüsü olarak MRP-8/14 için sadece ortalama oksijen saturasyon ve CRP için ise ODI bulunmuştur<sup>(24)</sup>. Güncel bir çalışmada 40 kontrol ve 80 OUA hastasında karotis intima-media kalınlığı (cIMT) ile serum CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  ve pentaksin 3 (PTX-3) düzeyleri değerlendirilmiş; bu değişkenlerin OUA hastalarında arttığı ve inflamasyon belirteçlerinin cIMT ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>(25)</sup>. Bir çalışmada 40 OUAS hastasından orta-ciddi gruptaki 20 hastada serum amyloid A (SAA), CRP, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve ICAM-1 düzeylerinin diüurnal ritim gösterdiği; öğleden sonraki düzeylerinin sabah ölçümlerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu; ancak CPAP tedavisi ile bu vasküler hasarlanma belirteçlerinin serum düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir<sup>(26)</sup>. Ocak 2013'e kadar PubMed ve EMBASE veri tabanında yayınlanmış, 1985 OUA hastasını içeren 35 çalışmanın değerlendirildiği güncel bir meta-analizde; CPAP tedavisinin sistemik inflamasyon (CRP, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ ) belirteçlerini baskıladığı, yararlı tedavi süresinin  $\geq 3$  saat ve daha yeterli kompliyansın  $\geq 3$  saat/gece olduğu belirtilmektedir<sup>(27)</sup>. Randomize bir çalışmada obez, serum CRP >1 mg/L olan 181 orta-ciddi OUA hastası 24 hafta süreyle CPAP tedavisi, kilo verme girişimi veya her ikisinin birlikteliği durumlarında CRP, insülin direnci, trigliserid düzeyleri ve KB açısından değerlendirilmiştir<sup>(28)</sup>. Takip edilen 146 hastadan yalnızca CPAP tedavisi alanlarda CRP, trigliserid ve insülin direncinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş, KB'nin üç grupta da düştüğü saptan-

mıştır. Serum CRP düzeyleri yalnız CPAP ve yalnız kilo kaybı grubuna göre, CPAP ve kilo kaybı girişimi birlikte olan grupta anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. İnsülin direnci ve serum trigliserid düzeylerinde azalma ise, kombine grupta yalnız CPAP uygulanan gruba göre, daha fazla saptanmasına karşın bu değişkenlerin kombine grup ile yalnız kilo kaybı olan grup arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı; sistolik ve ortalama KB'lerindeki azalmanın ise en belirgin olarak kombine grupta olduğu gösterilmiştir<sup>(28)</sup>. Yeni bir inflamasyon belirteci olan platelet lenfosit oranının (PLR), 424 OUA hastasında değerlendirildiği bir çalışmada PLR'nin AHİ, ODI ve ortalama ve minimum oksijen saturasyonu ile anlamlı olarak korelasyonlar gösterdiği saptanmıştır<sup>(29)</sup>. Bu çalışmada KV hastalığı olanlarda olmayanlara göre PLR değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, çoklu regresyon analizinde KV hastalık için bağımsız bir öngördürücü olarak saptanmış ve KV hastalığı göstermede cut-off değeri >108.56 olarak bulunmuştur<sup>(29)</sup>.

Uyku apnesinin KV komplikasyonlarında oksidatif stresin rolü birçok çalışmada ele alınmıştır<sup>(30)</sup>. Okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) OUA hastalarında, kontrollere göre anlamlı olarak artmış olduğu saptandı<sup>(31)</sup>. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, 17 orta-ciddi OUA hastasında oksidatif stres göstergeleri olan malondialdehid (MDA) ve protein karbonil konsantrasyonlarının arttığı, serum adiponektin düzeylerinin ise azaldığı ve AHİ ile anlamlı olarak negatif korele olduğu gösterildi<sup>(32)</sup>. Bir çalışmamızda 62 OUAS hastasında serum adiponektin düzeyleri, 32 olguluk kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı ve adiponektin düzeyleri, AHİ ile anlamlı olarak negatif korelasyon ( $r=-0.221$ ,  $p=0.03$ ) gösterirken, minimum ve ortalama oksijen saturasyonları ile anlamlı olarak pozitif korelasyonlar gösterdi ( $r=0.213$ ,  $p=0.04$  ve  $r=0.205$ ,  $p=0.05$ )<sup>(33)</sup>. Drager ve arkadaşları<sup>(34)</sup> tarafından OUA oluşturulan deneysel fare modelinde, kronik aralıklı hipoksinin (CIH), trigliseritten zengin lipoproteinlerin (TRLP) klirensini inhibe ederek hiperlipidemiye yol açabileceği hipoteziyle yapılan bir araştırmada; farelerde 4 haftalık yüksek kolesterol diyeti ve CIH maruziyeti sonrası (kontrol grubuna aralıklı hava verilerek) açlık lipid profili bakılmış; TRLP klirensi için oral gavaj ile retinil palmitat verilerek 0, 1, 2, 4, 10 ve 24 saatte serum retinil esterleri (REs) ölçülmüş; lipoprotein lipaz (LpL) aktivitesi ve bunun güçlü bir inhibitörü olan angiopoietin-like protein 4 (Angptl4) düzeyleri, epididim yağ dokusunda, iskelet ve kalp kasında değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna göre, fare modelindeki CIH'nin kolesterol ve trigliserid düzeylerini artırdığı; TRLP klirensini inhibe ettiğini işaret eden retinil palmitatın oral gavaj ile verilmesinden ilk 10 saat içinde REs düzeylerinde artışa neden olduğu ve LpL aktivitesinde 5 kat azalmaya yol açtığı; iskelet ve kalp kasında olmasa da epididim yağ doku-

sunda Angptl4 mRNA ve protein seviyelerinde %80 artışa neden olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, CIH'in yağ dokusunda TRLP klirensini ve LpL aktivitesini inhibe ettiğini, bunun da OUA'da görülen aterosjeneze katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir<sup>(34)</sup>.

Hem aterosklerotik vasküler olaylarda, hem de OUA'da önemli ölçüde endotel disfonksiyonu bulunmaktadır. Apne ve hipoksi, endotel hasarı ile sonuçlanabilir. Endotel hücrelerinin hipoksik strese vereceği yanıt, bu stresin süresine göre iki şekilde olmaktadır; kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olmakta iken; kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda, düz kas proliferasyonu ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açmaktadır. Doku iskemisi ve hipoksisi sonucu vasküler hasarlanmaya yanıt olarak endotelial progenitör hücrelerin (endothelial progenitor cell: EPC) dolaşıma mobilize olduğu ve akut MI'da koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir<sup>(35)</sup>. Berger ve arkadaşları akut MI ve uykuada solunum bozukluğu (USB) olan hastalarda, yalnızca akut MI olanlara göre dolaşımda EPC mobilizasyonu ve fonksiyonunu araştırmak için akut MI'lı 40 erkek hastada ambulatuvar uyku çalışması yapmışlar ve 19 hastada USB (oksijen desatürasyon indeksi >5 olay/saat) saptamışlardır<sup>(36)</sup>. Akut MI ve USB olan hastalarda dolaşımdaki EPC [CD34(+)/KDR(+)], angiogenik T hücreleri [CD3(+)/CD31(+)/CXCR4(+)] ve monositlerdeki vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anlamlı olarak daha fazla saptanırken, plazma stromal hücre derive faktörü-1 $\alpha$  (stromal cell-derived factor: SDF-1 $\alpha$ ) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda endotelial hücre koloni oluşumu ünitesi (endothelial cell colony-forming units: EC-CFU) sayısı ve bunların endotelial tüp formasyonu üzerine parakrin etkileri, yalnızca akut MI hastalarına göre kıyaslandığında, akut MI ve USB olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde sağlıklı (n=12) kişilerden elde edilen hücre kültürlerinde EC-CFU sayısı ve bunların endotelial tüp formasyonu üzerine parakrin etkileri normoksi ile kıyaslandığında, in vitro aralıklı hipoksi maruziyetinden sonra arttığı gösterilmiştir. Yazarlar, akut MI hastalarında hafif-orta USB eşlik etmesi durumunda, USB olmayanlara göre monositlerde EPC mobilizasyonunun angiogenik ve proliferatif kapasiteleri ile angiogenik T hücrelerinin ve VEGF ekspresyonunun arttığını ve in vitro aralıklı hipoksinin de sağlıklı EPC fonksiyonu üzerine benzer etkilere sahip olduğunu belirtmişlerdir<sup>(36)</sup>.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada, özellikle KV hastalığı olan OUAS hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliğinin (red cell distribution width: RDW) KV hastalıkla ilişkisini değerlendirmek için 137 OUAS hastasında RDW, hemoglobin, ortalama parçacık hacmi (MCV) ve CRP düzeyleri ölçülmüş; OUAS grubu

bunda RDW değerleri, kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %13.6 ve %12.9, p=0.003)<sup>(37)</sup>. Aynı zamanda RDW değerleri KV hastalığı olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %13.7 ve %13.2, p=0.001). Çoklu değişken analizde RDW $\geq$ %13.6 olması, artmış KV hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur [odds oranı (OR) =1.5 (%95 CI=1.0-2.0), p=0.014]. Bu çalışmada, ayrıca RDW ile AHİ (r=0.272), yaş (r=0.362), ortalama oksijen satürasyonu (r=0.375), sistolik pulmoner arter basıncı (r=0.435) ve CRP düzeyleri (r=0.275) arasında anlamlı korelasyonlar saptanmış ve RDW'nin OUAS hastalarında KV hastalıkla bağımsız olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>(37)</sup>.

Minimal semptomatik OUA hastalarında CPAP tedavisinin vasküler fonksiyonları düzeltip düzeltmediğini araştırmak için Kohler ve arkadaşları<sup>(38)</sup> yaptıkları bir çalışmada; minimal semptomlu 253 OUA hastasını 6 aylık süreyle CPAP tedavisi ve standart bakım grubuna randomize etmişler ve Epworth Sleepiness Scale (ESS) ile uyku durumunu değerlendirecek, takip edilen 208 hastada arteriyel sertleşme (stiffness) (augmentation index: AIx) ile 64 hastada brakial arterde akıma bağlı dilatasyon (flow-mediated dilatation: FMD) yöntemiyle endotelial fonksiyonları ölçmüşlerdir. Bu çalışmada standart bakım grubuna göre, CPAP tedavisinin arteriyel sertleşme üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı (AIx, %-1.4; %95 CI, -3.6 to +0.9; p=0.23), ancak endotelial fonksiyonları düzelttiği (FMD, +%2.1; %95 CI, +1.0 to +%3.2; p=0.0001) ve gündüz uykululuğu azalttığı (ESS, -2.2; %95 CI, -3.0 to -1.5; p=0.0001) gösterilmiştir. Araştırmacılar, FMD üzerine en fazla düzelmenin, daha az kullananlara göre gece >4/s CPAP kullanan hastalarda olduğunu (p=0.013) ve minimal semptomatik OUA'nın da KV bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir<sup>(38)</sup>. Ülkemizden bir çalışmada, 436 OUA hastasında serum ürik asit düzeyleri, lineer regresyon analizinde AHİ ile pozitif korelasyon göstermiş ve ciddi OUA hastaları KV olaylarla ilişkili bulunmuştur (OR=2.81 (1.307-6.041), p=0.0081)<sup>(39)</sup>. Bu çalışmada ürik asit düzeyleri kontrol grubunda 5.0 $\pm$ 1.5 mg/dL; hafif OUA'da 5.2 $\pm$ 1.3 mg/dL, orta OUA'da 5.5 $\pm$ 1.4 mg/dL ve ciddi OUA'da 6.0 $\pm$ 1.5 mg/dL ile istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermiştir (p<0.0001).

Aterosklerotik lezyon ciddiyetinin anjiyografik olarak Gensini skoru ile değerlendirildiği ve serum N-terminal pro-B tipi (beyin) natriüretik peptid (NT-proBNP) ile yüksek duyarlılıklı (hs) troponin T (hs-TnT) düzeylerinin ölçüldüğü ardışık 83 hastada polisomnografik tekkik yapılmış ve orta-ciddi OUAS (AHİ $\geq$ 15) saptanan 32 hastada Gensini skoru ile serum NT-proBNP ve hs-TnT düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır<sup>(40)</sup>. Prospektif bir çalışmada, başlangıçtaki serum CRP, NT-proBNP ve TnT düzeyleri açısından 47 OUA hastası 12 aylık CPAP tedavisi sonrası değerlendirilmiştir.

dirilmiş, ancak sözü edilen belirteçlerde anlamlı bir azalmanın olmadığı gözlemlenmiştir<sup>(41)</sup>. Biz bir çalışmamızda CSS ve KY olan hastalarda, uygulanan bir gecelik adaptif servo-ventilasyon (ASV) tedavisinin CSS'yi giderdiğini, arteriyel parsiyel oksijen basıncı ile saturasyonunu düzelttiğini ve katekolaminler ile NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düşüşler sağladığını gösterdik<sup>(42)</sup>. Az sayıda bir obstrüktif uyku apnesi grubunda, bazal ve altı aylık CPAP kullanımı sonrası miyokardiyal hasarlanma belirteçlerinden serum proBNP, kreatinin kinaz miyokard bandı (CKMB), troponin-I (TnI) ve aspartat transaminaz (AST) düzeylerinin analiz edildiği bir çalışmada ise, ne başlangıçta ne de altı aylık tedavi sonunda tüm bu belirteçler ile OUAS ciddiyeti arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır<sup>(43)</sup>. Güncel bir çalışmada, başlangıçta KV hastalığı olan ve olmayan 1645 kişide, ileriye dönük olarak 12.4 yıllık izlemde obstrüktif uyku apnesi ile kardiyak biyobelirteçler ve KV sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir; bu amaçla miyokardiyal hasarı yansıtan hs-TnT, ventrikül duvar gerilimini yansıtan NT-proBNP analiz edilmiştir. Takipte, ölüm ve rastlantısal KY açısından, tüm OUAS hasta gruplarında yalnızca hs-TnT düzeyleri anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur<sup>(44)</sup>. Bir diğer güncel çalışmada, OUA şiddetiyle miyokardiyal hasarlanmanın ilişkili olduğu hipotezi ile kanda hs-TnI düzeyleri 514 katılımcının 318'sinde ölçülmüş ve OUA şiddetinin artmasının bağımsız olarak daha yüksek hs-TnI konsantrasyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>(45)</sup>. Araştırmacılar, OUA'da gözlenen sık apne ve hipoksemilerin düşük derecede miyokardiyal hasarlanmaya neden olduğu kanısına varmışlardır.

### Obstrüktif Uyku Apnesi, Kardiyak Fonksiyonlar ve Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği olan hastalarda apne ve hipopneilerin yanı sıra, başta CSS olmak üzere uykuda solunum bozuklukları gelişebildiği gibi, KY gelişimine ve/veya ilerleyişine katkıda bulunan önemli faktörlerden biri de uykuda solunum bozuklukları olmaktadır<sup>(1-3)</sup>. Obstrüktif apneler sırasında yaşanan negatif intratorasik basıncın artışı ile sağ ventrikül venöz dönüşü artar, sağ ventrikül distansiyona uğrar, interventriküler septum sola doğru yer değiştirir ve sol ventrikül dolumu engellenir, bunun sonucu olarak atım hacmi ve kalp debisi azalır. Ayrıca, apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ile arousallar sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına neden olur ve periferik vazokonstriksiyon gelişir, sol ventrikül ardyükü fazlalaşır ve tüm bunlar kalp debisinin azalmasına katkıda bulunur. Kardiyovasküler sistem üzerindeki tüm bu olumsuz etkiler, KAH veya kardiyomiyopatisi olan hastalarda daha da ciddi seyreder ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır. Uykuda solunum bozuklukları ile HT, KAH, obezite ve DM birlikteliği siktir (ki tümü

sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonunun bağımsız belirleyicileridir) ve bu birlikteliklerde KV sistem üzerine olumsuz etkiler daha da fazla gözlenmektedir. Dolayısıyla uyku ilişkili solunumsal bozuklukların tedavisi ile KV olaylar önlenebileceği/azaltılabileceği gibi, KV hastalığı veya KY olan hastalarda da uykuda solunumsal bozuklukların düzeltilmesi ile morbidite ve mortalitede azalmalar sağlanabilmektedir<sup>(4, 5, 46)</sup>.

Genetik ve çevresel faktörlerin eşliğinde KAH ve HT gibi KV olaylar başlangıçta genellikle sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonuna; ilerleyen dönemde de klinik KY'ye neden olmaktadır. Klinik KY'de *pulmoner ödeme* bağlı olarak *taşıpne ve hiperventilasyon* ve sonuçta *hipokapni* gelişmekte ve *CSS ile santral apne* oluşmaktadır. Kalp yetersizliği olan hastalarda CSS'ye yol açan mekanizma, uyku sırasında gelişen hiperventilasyonla birlikte hipokapnidir. Ayrıca KY'de üst hava yollarında oluşan venöz konjesyona bağlı olarak hava yolu lümen daralması sonucu obstrüktif apne de oluşabilmektedir. Polisomnografi ile yapılan çalışmalarda, sistolik KY hastalarının %5-30'unda obstrüktif ve %30-60'unda ise santral apneler saptanmıştır<sup>(47)</sup>. Santral uyku apnesi (SUAS) ve CSS varlığında KY ağırlaşmakta, noktürnal KB artmakta, miyokard iskemisi oluşmakta, hastaların tıbbi tedavisi güçleşmekte, aritmiler ile ani ölüm gelişebilmektedir. Cheyne-Stokes solunumu olan KY hastalarında sol ventrikül EF daha düşük, kardiyak aritmi prevalansı daha yüksek, prognoz daha kötü ve mortalite daha fazladır<sup>(48)</sup>. Kalp yetersizliği olan hastalarda *sempatik sinir sistemi* etkinliği artarken, parasempatik sistem etkinliğinde azalma olmaktadır<sup>(49)</sup>. Artmış sempatik aktivasyon özellikle miyokard iskemisi varlığında ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olabilir. Artmış sempatik (adrenerjik) aktivasyon, az tuz alımı, diüretik tedavisi, düşük kan volümü, düşük kan basıncı gibi uyaranlar sonucunda böbreklerden renin salınımı artmakta olup; artmış sempatik aktivasyon, kısa dönemde kompensatuvar bir rol oynasa da, kronik dönemde birçok olumsuz etkiler göstermektedir; ardyük artmakta, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve diğer nörohormonlar aktive olmakta, miyositler üzerine doğrudan toksik etkiler ortaya çıkmakta ve özellikle *miyokard iskemisi* varlığında *ventriküler aritmiler ile ani kardiyak ölüm gelişebilmektedir*. Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistolik disfonksiyonu yansıtmakta olup klinik olarak belirgin KY olmasa da, altta yatan neden ne olursa olsun, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve kötü prognozu gösterir. Çalışmalarımızda, orta-ciddi OUA'lı hastalarda sol ventrikül global (sistolik+diastolik) disfonksiyonunu yansıtan artmış miyokardiyal performans indeksi (MPI) ile birlikte sol ve sağ ventrikül kitle ve kitle indeksinin artmış olduğunu ve etkin CPAP tedavisi ile 6 aylık sürede bile, miyokard yapı ve fonksiyonlarında düzeltilmelerin olabileceğini



ilk kez gösterdik<sup>(50-52)</sup>. Bu çalışmalarımızda MPI ile OUA ciddiyeti arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmış ve bu nedenle özellikle diyastolik disfonksiyonu bulunan OUA hastalarının KY için yüksek risk taşıdığı vurgulanmıştır. Çalışma bulgularımız, başka araştırmacılar tarafından da elde edilerek desteklenmiştir<sup>(53)</sup>. Diğer yandan, klinik KY olmaksızın özellikle apnesi ve hipoksemisi olan akut MI hastalarının uyku bozuklukları açısından değerlendirilmesi de önem taşımaktadır<sup>(16)</sup>. Prospektif bir çalışmada başlangıçta ve CPAP tedavisinin 3, 6 ve 12. aylarında 47 OUA hastasında ekokardiyografi ile miyokardiyal yapı, fonksiyonlar ve kardiyak manyetik rezonans (CMR) görüntüleme ile sol ventrikül kitlesi (SVK) değerlendirilmiş, ayrıca kardiyak biyobelirteçlerden serum CRP, NT-proBNP ve cTnT düzeyleri ölçülmüştür<sup>(54)</sup>. Serum CRP, NT-proBNP ve cTnT düzeylerinde 12 aylık CPAP tedavisi sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamış; CPAP tedavisinin daha 3. ayında sağ ventrikül diyastol çapında, sol ve sağ atriyal hacim indekslerinde, pulmoner hipertansiyon derecesinde anlamlı düzelmeler gözlenmiş ve 1 yıllık takip sonunda da iyileşmelerin sürdüğü görülmüştür. Yine CPAP tedavisinin 6. ayında gözlenen CMR ile ölçülen SVK'daki anlamlı azalmanın ( $159 \pm 12 \text{ g/m}^2$ ,  $141 \pm 8 \text{ g/m}^2$ ) bir yıl sonunda da devam ettiği belirtilmiştir<sup>(54)</sup>.

Randomize bir çalışmada, KAH ve OUAS olan hastalarda kısa dönem (3 ay) non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisinin (en az 3 s/gün) kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirildiği 40 hasta ve 40 kontrol grubunda; ekokardiyografi ile sol ventrikül (LV) diyastol sonu çap (LVEDd), LV sistol sonu çap (LVESd), sol ventrikül EF (LVEF) ölçülmüş, ayrıca serum NT-ProBNP ve yüksek duyarlılıklı (hs) CRP düzeyleri analiz edilmiş ve ikincil sonlanım noktasında kardiyak ölüm, MI ve hastaneye yatışlar değerlendirilmiştir<sup>(54)</sup>. Bu çalışmada NIMV tedavi grubunda, kontrol grubuna göre LVEDd, LVESd, LVEF'de anlamlı iyileşmeler ile NT-ProBNP ve hsCRP konsantrasyonlarında anlamlı düzelmelerin olduğu ve KV komplikasyonların anlamlı olarak daha az olduğu (sırasıyla 3 ve 9 hasta,  $p < 0.05$ ) gösterildi<sup>(55)</sup>. Güncel bir çalışmada, azalmış sol ventrikül EF ile birlikte KY ve OUA olan hastalarda kısa dönem (6-8 hafta) CPAP kullanımının miyokardiyal sinaptik sempatik sinir fonksiyonunu iyileştirebileceği gösterilmiştir<sup>(56)</sup>.

Prospektif gözlemsel bir çalışmada, iskemik ve non-iskemik KY (LVEF $\leq$ 45) olan ardışık 193 hasta orta-ciddi uyku apnesi (UA) (AHİ $\geq$ 15/s) ve hafif UA (AHİ $<$ 15/s) gruplarında 32 ay süreyle tüm nedenlere bağlı ölüm açısından izlenmiş ve 34 ölüm (%18) saptanmıştır<sup>(57)</sup>. İskemik KY grubunda UA olanlarda olmayanlara göre mortalite anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur [sırasıyla 18.9 ve 4.6 ölüm/100 hasta yılı, hazard oranı (HR)=3.03, %95 CI 1.04 to 8.84,  $p=0.043$ ]. Non-iskemik KY grubunda ise UA olanlar

ile olmayanlar arasında ölüm açısından anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır (sırasıyla 3.9 ve 4.0 ölüm /100 hasta yılı,  $p=0.929$ ). Araştırmacılar, iskemik nedenli KY hastalarında UA varlığının iskemik olmayanlara göre bağımsız olarak ölüm riskini arttırdığını; non-iskemik kardiyomiyopatiye göre, iskemik kardiyomiyopati hastalarında UA'nın hemodinamik, otonomik ve inflamatuvar sonuçlarının daha çok sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir<sup>(57)</sup>. Yumino ve arkadaşları obstrüktif olayların santral olaylara göre daha çok hemodinamik etkisinin olacağı hipoteziyle, sistolik KY (EF $\leq$ 45) hastalarında obstrüktif ve santral apne ve hipopnelerin atım hacmi (AH) üzerine etkilerini değerlendirdikleri bir çalışmada; PSG esnasında dijital fotopletimografi ile başlangıcından bitimine kadar obstrüktif ve santral solunumsal olaylarda AH değişikliklerini ölçmüşlerdir<sup>(58)</sup>. Kırk KY hastasında 252 obstrüktif, 148 santral solunumsal olay esnasında AH değişiklikleri değerlendirilmiş, obstrüktif olay esnasında AH'de %6.8 ( $\pm 8.7$ ) azalma olurken, santral olay esnasında AH'de %2.6 ( $\pm 5.4$ ) artış görüldüğü ve bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Bu çalışmada obstrüktif olaylardaki AH'deki azalmanın sol ventrikül EF, solunumsal olay süresi, derecesi ve oksijen desatürasyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, KY hastalarında obstrüktif ve santral solunumsal olayların hemodinamik etkilerinin zıt olduğunu, obstrüktif uyku apnesinin AH üzerine olumsuz etkileri olurken, santral uyku apnesinin AH üzerine küçük ve hafif pozitif bir etkisinin olduğunu ve bu gözlemin tedavi yaklaşımını etkileyebileceğini belirtmişlerdir<sup>(58)</sup>.

Uyku apnesinde kardiyak yapı ve fonksiyonlarının bozulabileceği, sistolik, diyastolik ya da global disfonksiyonun yanı sıra klinik KY gelişebileceği hatırlatılmalı; benzer şekilde KY olan hastalarda da uykuda solunumsal bozuklukların gelişebileceği ve tüm bu birlikteliklerin hastalığın tedavisini güçleştirerek morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyeceği dikkate alınmalı ve hastalara medikal tedavinin yanı sıra NIMV tedavisi de etkin bir şekilde uygulanmalıdır.

### Obstrüktif Uyku Apnesi, Aritmiler ve Ani Ölüm

Obstrüktif uyku apnesinde başta nokturnal olmak üzere aritmilere sık rastlanmaktadır<sup>(59-61)</sup>. Uyku çalışması yapılan 458 hastanın EKG analizlerinden aritmi prevalansı, OUA'lı hastalarda %58 ve apnesi olmayanlarda ise %42 olarak saptanmış olup bu aritmilerin çoğu da AHİ $>$ 40/saat olan hastalarda gözlenmiştir<sup>(61)</sup>. Bir çalışmamızda OUA'lı hastalarda düzeltilmiş QT dispersiyonunun arttığı, OUA ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve nazal CPAP tedavisi ile düzeldiği gösterildi<sup>(60)</sup>. Apne sırasında, kapalı hava yoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışının *Nervus vagus'u* ve hipoksemisinin de karotis cisim-

ciğini uyarması ile bradikardiler oluşabilmektedir. Her apne siklusunda kalp hızında çeşitli değişimler olmaktadır. Non-REM uykusunda kalp hızı artarken, REM'de azalma eğilimindedir. Apnenin 3.dönemi arousal veya hiperventilasyon ile sonlanırken, vagal stimülasyon azalmakta ve ani bir taşikardi oluşabilmektedir. Eşlik eden KAH ve/veya KY ile sol ventrikül disfonksiyonu aritmi oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Supraventriküler aritmilerin daha çok otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler aritmilerin ise hipoksemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Derin hipoksemi varlığında (oksijen saturasyonu < %60) ventriküler aritmilerde belirgin artış gözlenmektedir<sup>(62)</sup>. Tikayıcı apneler sırasında bradikardi (<40 vuru/dk) 1 ve 2. derece atriyoventriküler ve sinoatriyal blok gelişebilmektedir. Guilleminault ve arkadaşları 400 olguluk geniş serilerinde; %7 sinüzal bradikardi, %11 sinüzal arrest, %8-20 atriyoventriküler (AV) blok saptamışlardır<sup>(59)</sup>. Ağır OUA (AHI>50), morbid obezite (BKİ>35kg/m<sup>2</sup>), REM uykusu, ciddi hipoksi ile bradikardi oluşumu arasında ciddi korelasyonlar saptanmıştır. Genel anlamda aritmi riski apne ciddiyeti ile ilişkili bulunmuş ve CPAP tedavisi ile birçok aritminin çoğu hastada (%88) düzeldiği gösterilmiştir<sup>(63)</sup>. Ventriküler erken vuru (VEV) prevalansı, AHI ve nokturnal desaturasyon derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Uykuda solunumsal bozukluklarda, atriyal fibrilasyon (AF) riski, özellikle koroner bypass olmuş OUA'lı hastalarda olmak üzere, yaklaşık 3 kat daha fazladır<sup>(64)</sup> ve AF tekrarlama riski, nokturnal desaturasyon derecesiyle ilişkilidir<sup>(65)</sup>. Kalp yetersizliği olan OUA'lı hastalarda AF ve VEV yüksek sıklıkta saptanmıştır<sup>(66)</sup>. Güncel bir derlemede PubMed, Scopus, Web of Science ve Cochrane Collaboration veri tabanından OUA/OUAS ve aritmi başlıkları taranmış ve meta-analizleri de içeren 1298 makale OUAS ve aritmiler açısından değerlendirilmiştir<sup>(67)</sup>. Bu çalışmada; OUAS hastalarında özellikle ventriküler kaynaklı olmak üzere aritmilerin sık olduğu, KY olanlarda ventriküler erken vuru (VEV), bigemine VEV ve ventriküler taşikardilerin (VT) daha sık gözleendiği, sinüs duraklaması ve AV blokların hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ve CPAP tedavisi ile azaldığı; ayrıca AF'nin OUAS ile kuvvetli ilişkide olduğu ve cerrahi girişimlerden sonra sık ve tekrarlayıcı olabildiği belirtilmiştir<sup>(67)</sup>. Güncel bir derlemede OUA hastalarında AF sıklığının %40-50 dolayında olduğu belirtilmiş; obstrüktif apneler sırasında intratorasik basınç değişikliklerinin yaşandığı, sempatoagal dalgalanmaların olduğu, elektrofizyolojik ve hemodinamik değişiklikler ile sempatik ve nörohumoral aktivasyonun olduğu ve uzun dönemde tüm bu olayların atriyal fonksiyonları bozarak aritmojenik substrat yarattığı vurgulanmıştır<sup>(68)</sup>. Atriyal fibrilasyon ve inme için risk faktörleri sıklığının incelendiği 1210 uyku apnesi hastasını içeren bir çalışmada, hastaların çoğunu (%65.8) ciddi uyku apnesi (AHI>30), %25.2'sini hafif-orta

uyku apnesi (AHI: 5-30) oluşturmuş, %8.8 hastada ise uyku apnesi saptanmamıştır (AHI<5)<sup>(69)</sup>. AHI>30 olan hastalar AHI<5 olanlara göre anlamlı olarak daha yaşlı (52.74±12.4 ve 47.3±11.4, p<0.001), BKİ daha fazla (33.83±10.1 ve 30.7±7.3, p<0.001), HT daha sık (%38 ve %16, p<0.001) ve CHADS (konjestif KY, HT, yaş, diyabet ve geçirilmiş inme) skoru daha yüksek (0.59±0.8 ve 0.28±0.64, p<0.001) saptanmış ve ciddi uyku apnesi olan hastaların uyku apnesi olmayanlara göre, AF ve inme için daha yüksek riske sahip oldukları belirtilmiştir<sup>(69)</sup>. Güncel bir çalışmada yeni tanı 516 OUA hastasının 108'inde AF saptandı; AF varlığında, AF olmayanlara göre serum ürik asid, trigliserid, HDL, CRP düzeyleri ile sol atriyum çapının ve interventriküler septum kalınlığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiş ve çoklu lojistik regresyon analizinde serum ürik asid ve CRP düzeyleri, sol atriyum çapı ve arteriyel oksijen saturasyonunun %90'ın altında (<%90) geçirilen süre AF için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur<sup>(70)</sup>. Shah ve arkadaşları<sup>(71)</sup> AF olan ardışık 720 hasta ve miyokardiyal hastalığı olmayan 403 hastayı (korunmuş sol ventrikül fonksiyonlu) tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatış açısından 3.3±1.5 yıl süreyle izlemişler; uyku apnesi ve obezitesi olan hastalarda sol ventrikül kitlesi (SVK) ve SVK/hacim oranının anlamlı olarak daha fazla olduğunu; BKİ ( $\beta$  per log=0.47; p<0.0001) ve uyku apnesinin ( $\beta$ =0.05; p=0.045) SVK ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada CPAP ile tedavi edilen hastalarda, tedavi edilmeyenlere göre SVK indeksi anlamlı olarak daha düşük saptanırken, SVK/hacim oranında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ayarlama yapılmamış analizde uyku apnesi (hazard oranı [HR]=2.94; p=0.0004) ve BKİ (her 1 kg/m<sup>2</sup> için HR=1.08; p=0.004) klinik sonuçlar ile anlamlı olarak ilişkili bulunurken; çok değişkenli modelde yalnızca uyku apnesi klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (HR=2.14; p=0.02)<sup>(71)</sup>.

Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin 2.6 kat daha fazla olduğu (gece yarısı-sabah 06.00 arası) gösterilmiştir<sup>(72)</sup>. Gami ve arkadaşları ani kardiyak ölüm ile OUA arasındaki ilişkiyi araştırdıkları 10.701 erişkini içeren, ortalama 5.3 yıl takipli longitudinal bir çalışmalarında, 142 hastada resüsitasyon yapıldığını veya fatal ani kardiyak ölüm olduğunu (yıllık oran %0.27) ve OUA'nın ani kardiyak ölüm riskini bağımsız olarak arttırdığını göstermişlerdir<sup>(73)</sup>. Bu çalışmada çok değişkenli analizde ani kardiyak ölüm için risk faktörleri olarak yaş, HT, KAH, kardiyomiyopati veya KY, VEV veya sürekli ventriküler taşikardi ve nokturnal en düşük oksijen saturasyonu (her %10 azalma için hazard oranı [HR]: 1.14; p=0.029) saptanmıştır. Ani kardiyak ölümün en iyi öngördürücüleri olarak yaş (>60 yıl için HR: 5.53), AHI>20 (HR: 1.60), ortalama nokturnal oksijen saturasyonu <%93 olması (HR: 2.93) ve en düşük noktür-



nal oksijen saturasyonu <%78 olması (HR: 2.60; hepsi için  $p < 0.0001$ ) saptanmıştır. Araştırmacılar, nokturnal hipokseminin (ki OUA'da önemli bir fizyopatolojiye sahiptir) ani kardiyak ölümü, bağımsız ve güçlü bir şekilde öngördüğünü belirtmişlerdir<sup>(73)</sup>.

## SONUÇ

Ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da halen ölüm nedenlerinin en başında KV hastalıklar gelmekte, KV hastalıklara sıklıkla uyku apnesi eşlik etmekte ya da uyku apnesi en sık olarak KV olaylara neden olmaktadır. İlaveten uyku apnesi ve KV hastalık birlikteliğinde morbidite ve mortalite belirgin olarak artmaktadır. Günümüze kadar yapılan tüm çalışmalar ve kaleme alınan güncel derlemeler bu konulara hep ışık tutmuştur<sup>(74)</sup>.

Uyku apnesi olan hastalarda KV komplikasyonları önlemede/azaltmada sigara, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, diyabet ve insülin direnci gibi hastaların global (özellikle vasküler) risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve kontrol altına alınmasının yanı sıra; medikal tedavi ve etkin CPAP uygulamasına ilaveten, yaşam tarzı değişikliği ile birlikte, düzenli egzersiz (hemen her gün tempolu yürüyüş, koşma ve yüzme gibi aerobik egzersiz) yapılması ve kilo kontrolü sağlanması da büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcow I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
2. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 382-96.
3. Dursunoglu D. Uyku apne ve kardiyovasküler hastalıklar: Fizyopatoloji, komplikasyonlar tanı ve tedavide pratik yaklaşımlar. *Özlem Matbaacılık, İstanbul* 2009.
4. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-65.
5. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-84.
6. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009; 28: 46-51.
7. Silverberg DS, Oksenberg A, Laina A. "Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction?" *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1998; 7: 353-7.
8. Sjoström C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensives: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602-7.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
10. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the sleep heart health study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009; 179: 1159-64.
11. Pedrosa RP, Barros IM, Drager LF, et al. Obstructive Sleep Apnea is Common and Independently Associated with Hypertension and Increased Arterial Stiffness in Consecutive Perimenopausal Women. *Chest* 2014; 146: 66-72.
12. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811-7.
13. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, et al. Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407-15.
14. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35: 144-7.
15. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Çuhadaroğlu Ç, Kılıçaslan Z. Acute effects of automated CPAP on blood pressure in the patients with sleep apnea and hypertension. *Respiration* 2005; 72: 150-5.
16. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Özkurt S, et al. Severe Sleep Apnea Syndrome Diagnosed With Acute Myocardial Infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15: e3-e6.
17. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, and Bende M. "An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease," *European Respiratory Journal* 1999; 14: 179-184.
18. Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, et al., "Underdiagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 742-3.
19. Glantz H, Thunstrom E, Herlitz J, Cederin B, Nasic S, Ejdeback J, Peker Y. Occurrence and predictors of obstructive sleep apnea in a revascularized coronary artery disease cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 350-6.
20. Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Armada E, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 1328-35.

21. Barb'e F, Dur'an-Cantolla J, S'anchez-de-la-Torre M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307: 2161-8.
22. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 1003-12.
23. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort Sleep 2012; 35: 921-32.
24. Hall TS, Herrscher TE, Jarolim P, et al. Myeloid-related protein-8/14 and C-reactive protein in individuals evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2014; 15: 762-8
25. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, et al. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Molecules* 2014; 19: 1651-62.
26. Wilczynska M, Rice S, Davies G, Lewis KE. Endothelial injury markers before and after nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Sleep Breath* 2014; 18: 599-607
27. Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med* 2013; 14: 1139-50.
28. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 2265-75.
29. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2014
30. Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 985258.
31. Kizawa T, Nakamura Y, Takahashi Y, Sakurai S, Yamachi K, Inoue H. Pathogenic role of angiotensin II and oxidised LDL in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009; 34: 1390-8.
32. Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A, and Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep and Breathing* 2011; 15: 275-82.
33. Oztürk E, Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Ozkurt S, Rota S. Evaluation of serum adiponectin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40: 505-12.
34. Drager LF, Li J, Shin MK, et al. Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Heart J* 2012; 33: 783-90.
35. Massa M, Rosti V, Ferrario M, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 2005; 105: 199-206.
36. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 90-98.
37. Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 2012; 190: 319-26.
38. Kohler M, Craig S, Pepperell JC, et al. CPAP improves endothelial function in patients with minimally symptomatic OSA: results from a subset study of the MOSAIC trial. *Chest* 2013; 144: 896-902.
39. Kanbay A, Inonu H, Solak Y, et al. Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 471-6.
40. Inami T, Seino Y, Otsuka T, et al. Links between sleep disordered breathing, coronary atherosclerotic burden, and cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery disease. *J Cardiol* 2012; 60: 180-6.
41. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012; 141: 674-81.
42. Gür S, Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Kiliç M. Acute effects of adaptive servo-ventilation therapy on neurohormones and Cheyne-Stokes respiration in the patients with heart failure. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 206-14.
43. Cifçi N, Uyar M, Elbek O, Süyür H, Ekinçi E. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2010; 14: 241-4.
44. Querejeta Roca G, Redline S, Punjabi N, et al. Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community: the ARIC-SHHS study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1460-5.
45. Einvik G, Røsjo H, Randby A, et al. Severity of Obstructive Sleep Apnea is Associated with Cardiac Troponin I Concentrations in a Community-based Sample: Data from the Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep* 2014; 37: 1111-6.
46. Davies RJ, Harrington KJ, Ormerod OJ, Stradling JR. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 630-4.
47. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
48. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-40.

49. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 72-84.
50. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, S. Özkurt, Ö. Kuru, M. Kılıç, F. Fişekçi. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005; 26: 283-8.
51. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, Gür S, Ozalp G, Evyapan F. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respir Res* 2006; 7: 22.
52. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, et al. Effects of CPAP on Left Ventricular Structure and Myocardial Performance Index in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med* 2007; 8: 51-9.
53. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1863-70.
54. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012; 141: 674-81.
55. Liu X, Feng L, Cao G, et al. Noninvasive positive pressure ventilation therapy can improve cardiac structure and function in patients with coronary artery disease combined with severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Cardiol J* May 20. doi: 10.5603/CJa2014.0042.
56. Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, et al. Effects of Short-Term Continuous Positive Airway Pressure on Myocardial Sympathetic Nerve Function and Energetics in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Study. *Circulation* 2014; 130: 892-901
57. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart* 2009; 95: 819-24.
58. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD. Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 433-8.
59. Guilleminault C, Connolly S, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
60. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnea syndrome patients without hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 677-681.
61. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
62. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335-40.
63. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 215-8.
64. Mooe T, Gullsbys, Rabben T, Erksso P. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-8.
65. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-7.
66. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101:392-7.
67. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. [Epub ahead of print]
68. Hohl M, Linz B, Bohm M, Linz D. Obstructive sleep apnea and atrial arrhythmogenesis. *Curr Cardiol Rev*. 2014; 10: 362-8.
69. Valenza MC, Baranchuk A, Valenza-Demet G, Muñoz-Casaubon T, Martín-Navajas JA, Healey J. Prevalence of risk factors for atrial fibrillation and stroke among 1210 patients with sleep disordered breathing. *Int J Cardiol*. 2014; 174: 73-6.
70. Wan YF, Zheng YL, Niu HY, et al. Uric acid levels in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Arch Med Res*. 2014; 45: 132-7.
71. Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, et al. Obesity and sleep apnea are independently associated with adverse left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with atrial fibrillation and preserved ventricular function. *Am Heart J* 2014; 167: 620-6.
72. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14.
73. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 610-6.
74. Peker Y, Redline S. Update in sleep medicine 2013. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 1345-50.