



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CPAP TEDAVİSİ VERİLEN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA PULMONER ARTER BASINCI VE PRO-BNP
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşen YILDIZ DEMİRCİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2009



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CPAP TEDAVİSİ VERİLEN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA PULMONER ARTER BASINCI VE PRO-BNP
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşen YILDIZ DEMİRCİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ

BURSA-2009

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
Summary	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular	25
Tartışma ve Sonuç	32
Kaynaklar	38
Teşekkür	44
Özgeçmiş	45

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), pulmoner hipertansiyona (PHT) ve brain natriüretik peptid (BNP) yüksekliğine neden olabilen sık görülen bir hastalıktır. PHT gelişiminde kabul edilen mekanizmalar; aralıklı hipoksik vazokonstrüksiyon, sistemik inflamasyon ve hiperkoagulabilite durumlarıdır. OUAS'da altın standart tedavi yöntemi olan sürekli pozitif hava yolu basıncı (**Continuous Positive Airway Pressure=CPAP**) tedavisinin OUAS hastalarında pulmoner arter basıncı (PAB) ve BNP düzeyleri üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Bu çalışmada, CPAP tedavisi için uygun olup tedavi verilen OUAS tanısı almış hastalarda, 6 aylık CPAP tedavisinin PAB ve pro-BNP üzerine olan etkileri araştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalar U.Ü.T.F. Göğüs hastalıkları uyku laboratuvarında polisomnografi yapıldıktan sonra polisomnografi sonucuna göre, $AHI < 5$ olanlar kontrol grubu olarak, $AHI > 15$ olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kalp yetmezliği bulunmayan hastalar OUAS grubunda alındı. OUAS grubunda 37 hasta, kontrol grubunda 13 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Doppler ekokardiyografi yapıldı ve alınan kan örneklerinde pro-BNP düzeylerine bakıldı. OUAS grubundaki hastalar, 6 ay süresince takibe alındı. 10 hasta CPAP tedavisini bıraktı. Tedaviye devam eden 27 hastada 6 ay sonunda ekokardiyografi ve pro-BNP ölçümleri tekrarlandı. OUAS grubu ile kontrol grubunun ve tedaviye devam eden hastalarda başlangıç ve 6 ay sonundaki veriler karşılaştırıldı. OUAS grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara içimi, sistemik hipertansiyon ve diyabet açısından fark yoktu. OUAS grubu ve kontrol grubu arasında PAB ve pro-BNP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak iki grup arasında ekokardiyografi parametrelerinde E/A ve mitral deselerasyon zamanı arasında anlamlı fark mevcuttu. OUAS grubunda 6 aylık CPAP tedavisi sonunda pro-BNP değerlerinde anlamlı fark saptanmazken, PAB'nda hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir

azalma saptandı. OUAS'lu hastalarda PHT olan 10 hastada yapılan alt grup analizinde, 6 aylık tedavi sonunda PAB'nda anlamlı düşme olduğu gözlemlendi.

Yaptığımız çalışma sonucunda, CPAP tedavisinin PAB'nda azalma sağlayabileceği, ekodiyografik olarak erken dönemde diyastolik disfonksiyon geliştiği ve OUAS'ta, CPAP tedavisinin Pro-BNP düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırmak için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, pulmoner arter basıncı, pro-BNP, CPAP tedavisi.

SUMMARY

Evaluation of Pulmonary Arterial Pressure and pro-Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Treated with Continuous Positive Airway Pressure Treatment

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a commonly seen disease that may cause pulmonary hypertension (PHT) and a high level of brain natriuretic peptide (BNP). Mechanisms that lead to PHT development are as follows: intermittent hypoxic vasoconstriction, systemic inflammation and hypercoagulability conditions. The effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP), which is the golden standard for patients with OSAS, on PAP and BNP are still under investigation. In the present research, the effects of 6 month CPAP treatment on PAP and pro-BNP were investigated in patients with OSAS diagnosis and suitable for CPAP treatment.

According to polysomnography results obtained after polysomnography at sleep laboratory of Pulmonary Disease Division of Medicine Faculty of Uludag University; patients that were included in the research were sorted out as control group (those who had an AHI<5) and OSAS group (those who had an AHI>15 and did not have chronic obstructive pulmonary disease and heart failure). 37 patients were included in OSAS group and 13 patients in control group. All the patients had Doppler echocardiography at Cardiology Department and pro-BNP levels were measured with the blood samples. Patients in OSAS group were monitored for 6 months. 10 patients left the CPAP treatment. 6 months later, 27 patients that continued the treatment had echocardiography again and their pro-BNP measures were repeated. The initial data and final data after 6 months of the participant patients in OSAS group and control group were compared. There was not any difference between OSAS group and control group in age, sex,

smoking, systemic hypertension and diabetes. There was not any significant difference between PAB and pro-BNP values of the OSAS group and control group, either. However, there was a significant difference between the two groups in E/A and mitral deceleration time of echocardiography parameters. We did not find any significant difference among the OSAS group in pro-BNP values after the 6 month CPAP treatment whereas there was a slight but statistically insignificant decrease in PAB. In the subgroup analysis of 10 OSAS patients with PHT, it was observed that there was a significant decrease in PAB at the end of 6-month treatment.

As the result of the research we carried out, it was concluded that CPAP treatment may cause a decrease in PAB and echodiographically diastolic dysfunction occurred during the early period.

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome, pulmonary arterial pressure, pro-BNP, CPAP treatment.

GİRİŞ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Tanım ve Tarihçe

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu epizodları ile karakterize ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalmanın görüldüğü bir sendromdur (1). Uyku apne sendromunun tarihçesi çok eskilere dayanmaktadır. M.Ö. 360 yılında Karadeniz civarında yaşamış olan Dionysius'un gündüzleri olur olmaz uyuduğu tarihi belgelerde yer almıştır. 1816'da İngiliz cerrah William Wold, kitabında şişmanlığın bir hastalık olduğunu ve şişman kişilerde uyku problemlerinin daha fazla görüldüğünü yazmıştır. İngiliz yazar Charles Dickens (1812-1870) "Posthumous Papers of Pickwick Club" kitabında, Pickwick Club çalışanlarından kırmızı yanaklı Joe'yu anlatırken tam anlamıyla uyku apne sendromunu tariflemiştir. 1906'da William Osler "Principles and Practise of Medicine" adlı kitabında bu sendromun belirtilerinden bahsetmiştir. 1929'da Berger'in ilk Elektroensefalografi (EEG) kaydını yapması, tüm uyku bozukluklarında olduğu gibi uyku apne sendromunda da dönüm noktası olmuştur. 1965'te Gastaut tarafından ilk polisomnografi kaydı yapılmıştır (1-3). Guilleminault ve ark. ise ilk kez 1973 yılında Stanford Üniversitesinde kurduğu uyku bozuklukları laboratuvarında obstrüktif uyku apne sendromu ismini kullanmıştır (4). Nazal Continuos Positive Airway Pressure=sürekli pozitif hava yolu basıncının (CPAP) 1981 yılında Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invaziv olmayan güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme gelmiştir (5).

Epidemiyoloji

OUAS'nun genel prevalansı tam bilinmemekle birlikte %1-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Erişkin popülasyonda erkeklerin %50'si ve kadınların %30'unda horlama görülür, bu horlayanların %3-5'inde hastalık görülmektedir. OUAS'lu hastaların %85-90'ı erkektir. Young ve ark. (6)

tarafından yapılan bir çalışmada, uykuda solunum bozuklukları prevalansı $AHI > 5$ olmak kaydıyla kadınlar için %9, erkekler için %24 olarak hesaplanmıştır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak saptanmıştır (7).

Tanımlar

Apne, Grekçe’de soluk alamama anlamına gelir. 10 sn veya daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının olmamasına apne denir. Apneler 3’e ayrılır:

- 1) Obstrüktif Apne; solunum çabası olmasına rağmen ağız ve burunda hava akımının olmaması,
- 2) Santral Apne; hem solunum çabasının hem de hava akımının olmaması,
- 3) Mikst Apne; solunum çabasının başlamasına rağmen apnenin devam etmesidir (8).

Apnelerin %90-95’i obstrüktif tiptedir. Günümüzde mikst apneler obstrüktif apne kategorisinde değerlendirilmektedir.

Hipopne; 10 sn veya daha uzun süreyle hava akımında en az % 50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3’lük düşme veya arousal gelişimidir (9).

Arousal; uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (9).

Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesiyle apne-hipopne indeksi (AHI) elde edilir. Bu tanımlama solunum sıkıntısı indeksi (Respiratory Disturbance Index (RDI)) olarak ta adlandırılmaktadır. OUAS; apne-hipopne indeksine göre $5 \leq AHI < 15$ arası hafif, $15 \leq AHI < 30$ arası orta, $AHI \geq 30$ ağır olarak değerlendirilir. OUAS diyebilmek için, gece boyunca oluşan apnelerin %50’den fazlasının obstrüktif tipte olması gerekmektedir (9).

Fizyopatoloji

Üst solunum yolu (ÜSY) açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Fakat bu olay anatomik, mekanik,

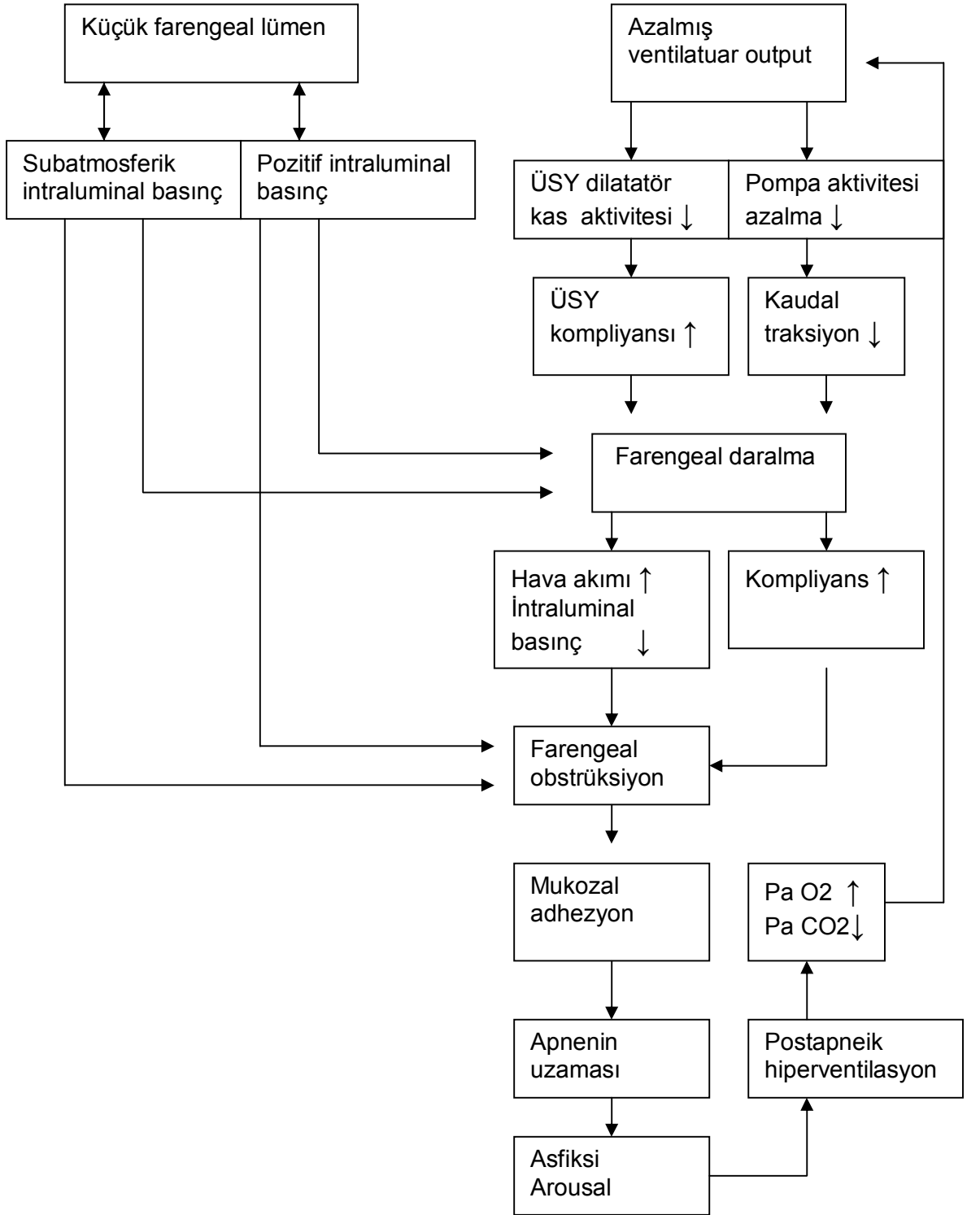
nöromuskuler, santral gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle karmaşık hale gelmektedir (1).

ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol alan faktörlerden en önemli olanı, küçük lümeni veya artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli olan farenkstir. Farenksteki dengeyi bozan ve obstrüksiyona neden olan 3 temel fizyopatolojik faktör vardır; farenks bölgesindeki kasların tonusunun azalması veya kaybolması, inspirasyon sırasında oluşan vakum (Bernoulli fenomeni), üst solunum yolundaki anatomik değişiklikler (10, 11). Olayın ÜSY’da gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır.

Üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan faktörler tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Uyku apne sendromu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler.

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



Şekil-1: Uyku apne sendromu fizyopatolojisini açıklayan birleşik teori.

1) Genetik Faktörler

Cinsiyet: Erkeklerde farengeal ve supraglottik hava yolu rezistansı, androjenik yağ dağılımının boyunda daha fazla olması nedeniyle kadınlara oranla daha fazladır.

Yaş: Yaşla birlikte farengeal rezistans artar, ÜSY kas tonusu azalır.

Obezite: Obeziteden kastedilen farengeal duvar çevresinde, lateral farengeal yağ yastıklarında aşırı yağ birikimidir.

Horlama: Sağlıklı insanlarda uyku süresinde kas tonusunda azalma meydana gelir ve ÜSY daralır. Oluşan türbülant akım tüm farenks boyunca iletilerek horlama olarak karşımıza çıkar. Horlama OUAS için predispozan faktör olmasına karşın tüm horlayanlarda OUAS gelişmez.

İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaç kullanımı ÜSY nöromuskuler aktivitesini azaltarak OUAS için risk oluşturur. Etanol apne sıklığı ve süresini uzatır.

Genetik: Patogenezde genetik faktörlerin rol oynadığına ilişkin bulgular saptanmıştır.

2) Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar: Fasiyal dismorfizm, adenotonsiller hipertrofi, mandibuler anormallikler (mikrognati, koanal atrezi) risk faktörlerindedir.

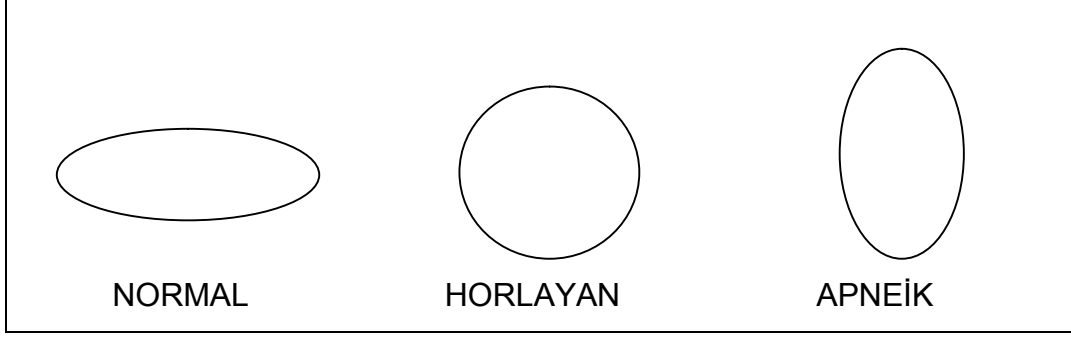
Boyun Çapı: OUAS için erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üzeri anlamlıdır.

Boyun Pozisyonu: Obez olan kişilerde baş ve boyunun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır.

Nazal Obstrüksiyon: Normal şahıslarda uyku sırasında solunum burun yoluyla sağlanır. OUAS'nda respiratuar rezistansta artış olmaktadır. Bu nedenle ağız solunumu tercih edilir, periferik pulmoner rezistansta artış ve alveoler hipoventilasyon meydana gelir.

3) Mekanik Faktörler

Hava Yolu Çapı ve Şekli: Retropalatal bölge OUAS'lu hastalarda obstrüksiyonun olduğu primer bölgedir.



Şekil-2: Retropalatal bölgenin normal, horlayan ve apneik kişilerdeki görünümü.

Supin Pozisyon: Yatar pozisyonda olan insanlarda hava yolu kesitsel alanı azalmaktadır.

Üst Solunum Yolu Rezistansı: Sağlıklı bireylerde uykuya geçerken 2-3 kat artar. Bu durum OUAS'lu hastalarda dilatör kas aktivitesindeki ilave fonksiyon kaybına bağlıdır (12).

Klinik Değerlendirme

Horlama: Üst hava yollarındaki yumuşak dokunun hava akımıyla vibrasyonu sonucu gelişen gürültülü bir sestir.

Erişkinlerin %32'sinde, çocukların %3'ünden fazlasında görülmektedir. Hiestand DM ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmalarda horlama (haftanın en az 3 gecesinde) erkeklerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (%19'a karşı %3). OUAS hastalarında haftanın en az 5 gecesinde horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apneler nedeniyle düzensiz bir horlama tipiktir (14). Horlama OUAS'nda hastaların %70-95'inde görülür. OUAS hastalarının sadece %6'sında horlama olmadığı unutulmamalıdır (15).

Tanıklı Apne: Ventilasyon yokluğu şeklinde tanımlanabilir. Hastalar apnelerinin farkında olamadıklarından olay daha çok aile bireylerinin dikkatini çeker (tanıklı apne). Apne epizodları 10-60 sn olup nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir (14). Tanıklı apne horlamaya göre OUAS'nun daha iyi bir belirleyicisidir. Klinik olarak OUAS şüphesi bulunan ve beden kitle indeksi (BKİ)>35 olan 99 morbid obez hastanın katılımıyla yapılan bir çalışmada, AHI'nin tek pozitif prediktörünün tanıklı apne olduğu sonucuna varılmıştır.

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Uykululuk sık bir semptomdur, %5-15 sıklığında görülmektedir (16).

Ağır OUAS tanısında önemli bir belirleyicidir. Bir çalışmada, gündüz aşırı uyku hali olan olgular arasında OUAS prevalansı erkeklerde %84, kadınlarda %60 bulunmuştur (14). Hafif formunda hastalar, oturur durumda gazete-kitap okurken dalıp giderler, daha ağır formlarında ise, yemek yerken ya da araç kullanırken uyuyakalırlar. Uykululuk halinin derecesini belirlemek için Epworth ya da Stanford uykululuk skorları kullanılmaktadır. OUAS için 7-10 ve üstü pozitif kabul edilir.

Tablo-2: Epworth uykululuk skalası

Aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

- Oturur durumda gazete ve kitap okurken
- Televizyon seyrederken
- Pasif olarak toplum içinde otururken
- Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuđunda
- Öđleden sonra uzanınca
- Birisi ile oturup konuřurken
- Alkol alınmayan öđle yemeđinden sonra sessiz bir ortamda otururken
- Trafik birkaç dakika durduđunda arabada beklerken

Değerlendirme

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Nadiren
- 2 Sıklıkla
- 3 Her zaman

Tablo-3: Obstrüktif uyku apne semptomları.

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

Fizik Muayene

OUAS hastalarının büyük kısmı, obez, kısa ve kalın boyunlu insanlardır. Aritmi, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kalp yetmezliği bulguları saptanabilir (17). Tonsiller hipertrofi, uzun, sarkık ve küçük dil muayene bulguları arasındadır. Kan basıncı her hastada mutlaka kaydedilmelidir. Solunum sistemi muayenesi ile eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi solunum sistemi hastalıkları tespit edilebilir. Hastada hipotiroidi, Akromegali, Marfan Sendromu, Down Sendromu gibi uyku apne sendromuna yol açabilecek hastalıkların varlığı araştırılmalıdır.

Radyoloji

OUAS'nda radyolojik değerlendirmenin amacı, hastalığın fizyopatolojisini anlamak, hastalıklı bölgenin yerini tespit etmek ve uygun tedavi yöntemini seçmektir.

Sefalometri, üst hava yolu ve çevresindeki kemik ve yumuşak doku yapılarının iki boyutlu ölçüm ve değerlendirilmesi için standardize edilmiş lateral baş-boyun grafisidir (18, 19).

Bilgisayarlı tomografi, rutinde kullanılmamakla birlikte, özellikle retropalatal ve retroglossal bölgelerin değerlendirilmesinde yararlıdır (20).

Manyetik Rezonans görüntüleme, üst solunum yolunun ve adipöz doku dahil tüm yumuşak dokuların supin pozisyonda aksiyal, sagittal ve koronal kesitsel alan ve hacimlerini en mükemmel şekilde gösterir (21).

Akustik refleksiyon, ses dalgaları aracılığıyla ÜSY alanının hesaplanmasını sağlar (20).

Endoskopi

Burundan glottise kadar ÜSY'nun dinamik değişikliklerini incelemek ve OUAS'lularda hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte radyasyon içermemesi, uyku ile uyanıklık esnasında ve CPAP tedavisi altında uygulanabilir olması avantajlarıdır (22).

Yardımcı Tanı Yöntemleri

OUAS'lu olgularda kesin tanı koydurmasa da, tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir (Tablo-4) (23).

Tablo-4: Uyku apne sendromunda yardımcı tanı yöntemleri

Kan tetkikleri (Rutin Biyokimya, vb)
İdrar tetkikleri
Akciğer grafisi
Solunum fonksiyon testleri
Arteriyel kan gazları
Arteriyel kan basıncı
Elektrokardiyografi
Ekokardiyografi
Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi
- Multipl uyku latansı testi (MSLT)
- Uyanıklığın korunması testi (MWT)

Polisomnografi

OUAS tanısı için altın standart tanı yöntemi olan polisomnografi (PSG), uyku laboratuvarlarında uyku bozukluklarını saptamak için kullanılan kayıt ve metot tekniklerinin genel adıdır. Uyku esnasında nörofizyolojik, kardiyorespiratuar ve diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyot, genellikle de gece boyunca eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi işlemidir (24). OUAS ön tanısı olanlarda aşağıdaki durumlarda PSG uygulama endikasyonu vardır (17).

- Açıklanamayan gün boyu aşırı uykululuk
- Açıklanamayan pulmoner hipertansiyon veya polisitemi
- Açıklanamayan hiperkapniyle birlikte seyreden alveoler hipoventilasyon

Ayrıca yumuşak damak cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif klinik değerlendirmede OUAS'nu araştırmak amacıyla PSG rutin olarak uygulanmalıdır. Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda uygulanacak CPAP titrasyonu için de PSG gereklidir (17).

Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır;

EEG

Elektromyografi (EMG- submental ve tibialis)

Elektrookulografi (EOG)

Elektrokardiyografi (EKG)

Oral/nazal hava akımı

Torakoabdominal solunum hareketleri

Kan oksijen satürasyonu (kulak ucu-kulak memesi)

Vücut pozisyonu

EEG, EOG, EMG uykü evrelemesini, yüzeyel ve derin uykü ile REM uykusunun ayırımını ve patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar (25-27).

Oronasal hava akımı ve torakoabdominal hareketlerin değerlendirilmesi ile apne varlığı, tipi ve süresi saptanabilir (25, 26, 28). Oksijen saturasyonunun izlenmesi ile desaturasyon varlığı, süresi ve derecesi saptanabilir. EMG tibialis ile uykuda periyodik bacak hareketleri araştırılabilir (25, 26, 29, 30). Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojiler ve apne periyotları ile ilişkisi izlenebilir.

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özefagus kateteri aracılığıyla intraplevral basınç, Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter basıncı (PAB), arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilecek diğer parametrelerdir.

Normal uykunun iki karakteristik evresi vardır; hızlı göz hareketlerinin olmadığı uykü (NREM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu uykü (REM). NREM uykusu üç evreden oluşur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeyel veya hafif uykü, Evre 3 ise derin uykü veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. Sağlıklı popülasyonda NREM uykusu tüm gece uykusunun %75-80'ini oluşturur. OUAS'nda karakteristik PSG bulguları ise yüzeyel uykuda (NREM evre 1, 2) artma, derin uykü (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma izlenir. Sık tekrarlayan apnelar (genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopnelar ve "arousal"lar saptanır. Klinik önemi olan olgularda AHİ>15'tir. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.

Tedavi

Predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması; uyku düzeninin sağlanması, yandaş hastalıkların tedavisi, zayıflama, yatış pozisyonunun değiştirilmesi, alkol, sigara ve sedatif ilaçlardan kaçınılması, nazal konjesyon varsa tedavisinin düzenlenmesi gibi uygulamalar yapılmalıdır (31).

Oral apareyler; hafif-orta derecede OUAS'lu hastalar, CPAP'ı kullanamayan hastalar ve davranışsal önlemlerle kontrol edilemeyen OUAS hastalarında endikedir. Mandibulayı öne iten, dili önde tutan ve böylece üst hava yolunu genişleten araçlardır (32).

Diğer Cerrahi Dışı Tedaviler; birçok ilaç tedavisi denenmiş, ancak hiçbirinin tedavide yeri kesinlik kazanmamıştır (33).

CPAP/BİPAP Tedavisi; OUAS'nda temel tedavi yöntemi, uyku sırasında üst solunum yolunun dışarıdan pozitif basınç uygulanarak açık tutulması esasına dayanan pozitif hava yolu basıncı tedavisidir (PAP). CPAP cihazı üst solunum yoluna pozitif basınç uygulayarak, mekanik bir stent etkisi ile uyku sırasında üst solunum yolunun açık tutulmasını sağlar. PAP tedavisinin bu direkt mekanik etkisinin dışında, akciğer volümlerini ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırması da üst solunum yolunu stabilize edici etkisine katkıda bulunur (34). American Academy of Sleep Medicine (AASM) AHİ 20 ve üzerinde olan tüm hastalar ile AHİ>10 ve arousal indeksi>10 olup semptomatik olan hastalarda PAP tedavisini önermektedir (35).

PAP tedavisi, gündüz aşırı uyku hali (GAUH) ve horlama, nörokognitif fonksiyonlar, kardiyovasküler komplikasyonlar gibi OUAS'nda ortaya çıkan tüm semptom ve komplikasyonlar üzerine etkilidir.

PAP uygulaması, başlıca CPAP ve BİPAP cihazları ile yapılabilir. CPAP cihazları inspiryum ve ekspiryumda hava yolunda sürekli sabit bir basınç oluşturur. BİPAP cihazları ise, inspiryum ve ekspiryum fazlarında farklı basınçlar ayarlanmasına olanak tanır. Pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP'ı tolere edemeyen veya OUAS'na ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin (KOA, restriktif

akciğer hastalığı, obezite-hipoventilasyon sendromu gibi) varlığında uygulanır (36).

PAP tedavisi kararı alınan tüm olgularda ÜSY'nda düzeltici cerrahi girişim açısından ayrıntılı bir kulak burun boğaz (KBB) muayenesi yapılmalıdır. Nazal maske kullanımına engel olabilecek sorunlar çözülmelidir.

CPAP titrasyonu, bir gecelik CPAP uygulaması ile gerekli CPAP basıncının belirlenmesi işlemidir. İşlemin amacı, yan etkiler ortaya çıkmadan apne ve hipopneleri ortadan kaldıran ve uyku örüntüsünü düzelten en düşük basıncı belirlemektir. OUAS'nun en spesifik ve etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. Anatomik tıkanıklığa yol açan sorunlar (burun deliklerinin tıkalı olması, mikrognati, iri tonsiller, iri ve sarkık yumuşak damak gibi) cerrahi ile düzeltilmelidir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır. OUAS'lu olgularda uygulanan cerrahi tekniklerden bazıları burun ameliyatları (septoplasti, konka cerrahisi, nazal valf cerrahisi) orofarenks ameliyatları (tonsillektomi, uvulektomi, uvulopalatofaringoplasti, uvulopalatoplasti gibi), dil, dil kökü, hyoid ameliyatları (dil rökü rezeksiyonu-midline glossektomi, hyoidin asılması ameliyatları gibi), maksillo-mandibular ilerletme ameliyatları, trakeotomidir (37).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Morbidite, Mortalite ve Komplikasyonlar

OUAS tanısı alan hastalar çok sayıda sistemik hastalık gelişimi açısından riskler taşımaktadırlar. OUAS'na sıklıkla sistemik hipertansiyon (HT) başta olmak üzere, konjestif kalp yetmezliği (KKY), myokard infarktüsü, inme, kardiyak aritmi, pulmoner hipertansiyon (PHT) ve nöropsikiyatrik hastalıklardan sıklıkla rastladığımız depresyon eşlik etmektedir (38, 39). OUAS'na bağlı komplikasyonlar Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo-5: Obstrüktif Uyku Apne Sonuçları.

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

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun Kardiyovasküler Sonuçları

Obstrüktif uyku apnesi, basit horlamadan ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir semptomlar dizisini kapsayan bir hastalıktır (40, 41). NREM uyku döneminde otonom sistemdeki değişiklikler sonucu arteriyel kan basıncındaki 5-20 mmHg azalmanın eşlik ettiği, kardiyak output ve kalp hızındaki yavaşlamayla sonuçlanır. REM döneminde sempatik sistemin aktive olmasıyla kalp hızı ve kan basıncı belirgin şekilde artar.

Peker ve ark. (42) tarafından 30-69 yaşları arasında HT ve başka bir kardiyolojik hastalığı olmayan, 60'ı OUAS'lu, 122'si normal sağlıklı, toplam

182 orta yaşlı erkek olgunun prospektif olarak 7 yıl izlendiği çalışmada; OUAS'lu hastaların % 36,7'sinde, OUAS'lu olmayanların ise % 6,6'sında 7 yıl içinde kardiyovasküler bir hastalık ortaya çıkmıştır. Yine ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada, OUAS tanısı alan hastaların üçte birinde kardiyovasküler komplikasyon varlığı tespit edilmiştir (43).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Sistemik Hipertansiyon

HT, OUAS'lu hastalarda bağımsız bir risk faktörü olup OUAS'nun varlığı ve şiddeti ile HT gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardır. OUAS'nun şiddeti arttıkça HT'un şiddeti de artmaktadır (44, 45). Günümüzde ilk kez OUAS Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) HT'un tanımlanabilir nedenleri arasında kabul edilmiştir (46). Çeşitli çalışmalarda HT'u olan hastalarda OUAS prevalansının %30-50, OUAS'lu hastalarda HT prevalansının ise %40-60 olduğu bildirilmektedir (47).

Bugüne kadar bu konuda yapılmış en geniş kesitsel toplum bazlı çalışma olan ve 6132 hasta üzerinde yapılan Sleep Heart Health çalışmasında cinsiyet ve etkinlik özelliklerinden bağımsız olarak orta yaş ve üzeri erişkinlerde uykuda solunum bozuklukları ve HT arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. OUAS tanısı konulan 2943 olguda %62.6 HT saptanmıştır (48). Özellikle tedaviye dirençli HT olgularının OUAS açısından sorgulanması ve şüpheli olgulara PSG yapılması önerilmektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Sol Kalp Yetmezliği

Obstrüktif uyku apnesi, kalp yetmezliği hastalarında sık rastlanan bir bulgudur. Javaheri ve ark. (49), 81 erkek kalp yetmezliği hastasına PSG yapmışlar ve hastaların %11'inde OUAS olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada kalp yetmezliği hastalarının %40'ında santral uyku apnesi varlığı gösterilmiştir. Kalp yetmezliği hastalarında hem santral hem de obstrüktif uyku apnesi bulunabilir. Bir çalışmada kalp yetmezliği hastalarında uyku başlangıcında obstrüktif tip apne epizodlarının gözlendiği, ilerleyen süre içinde arteriyel karbondioksit seviyelerinin apneik eşik değer altına inmesi ile obstrüktif epizodların santral apne epizodlarına ilerlediği bildirilmiştir (50). OUAS'luların birçoğunda görülen HT ve koroner arter hastalığı da sol

ventrikül yetmezliğine katkıda bulunur. Kardiyak kontraktilitede azalma ve diyastol ve sistol sonu hacimlerde artma gözlenir (51).

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

PHT, pulmoner arter basıncında (PAB) artışla karakterize hayat kalitesini bozan ve beklenen yaşam süresini kısaltan kardiyopulmoner bir hastalıktır. Ortalama PAB istirahatte 25 mmHg, egzersizde 30 mmHg'dır.

Uykuda solunum bozukluğu uzun süredir intermittan hipoksi ve sistemik inflamasyon kaskadıyla gelişen PHT'un bir nedeni olarak tanımlanmaktadır.

PAB ölçümü için altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonudur. Ancak çalışmalarda non-invaziv olması nedeniyle sıklıkla transtorasik ekokardiyografi kullanılmaktadır.

PHT gelişiminde kabul edilen mekanizmalar intermittan hipoksik vazokonstriksiyon, sistemik inflamasyon ve hiperkoagulabilite durumlarıdır. PHT prevalansı uyku apnenin tüm tipleri içinde %16-53 arasında bildirilmekle birlikte en çok bildirilen değer yaklaşık %20'dir (52, 53).

OÜAS'nun Pulmoner Hipertansiyona Yol Açma Mekanizmaları

Hipoksemi: Sistemik dolaşımda hipoksiye karşılık vazodilatasyon gelişirken pulmoner dolaşımda hipoksi, ventilasyon perfüzyon uyumunun sürdürülebilmesi için vazokonstrüksiyona yol açar. Hipoksiye pulmoner vazokonstrüktif yanıt açısından ortalama pulmoner arter basıncında 2-15 mmHg'lık artışlar gibi değişiklikler gösterilebilir (54).

Sürekli hipoksi düz kas intimasında kalınlaşmaya, endotel proliferasyonuna, fibroelastozise, pulmoner vasküler yapıda remodellinge ve diüurnal PHT'a yol açabilir (54).

Ciddi uyku apnede, ortalama olarak 30-60 sn süren solunumsal bozukluklar olur ve bunlar gece boyunca 500 kez tekrarlayabilir ve rekürren intermittan hipoksi ortaya çıkar. İntermittan hipoksi, rekürren reoksijenizasyon ve reperfüzyonla vasküler oksidatif strese yol açar. Her hipoksik süreç polimorfonükleer lökosit aktivasyonuna, endotel aderensine ve serbest

oksijen radikallerinin salınımına neden olur. Aynı zamanda intermittan hipoksi endotelin gibi potent vazoaktif maddelerin salınımını tetikleyebilir. Bu maddeler endotel disfonksiyonuna ve nitrik oksit supresyonuna neden olurlar (54).

Çalışılan hayvan modellerinde, ratlar 5 hafta boyunca günde 8 saat, 30 sn'lik normoksiyi takiben 30 sn'lik hipoksiye maruz bırakılmışlardır. Çalışmanın sonunda ortalama PAB 20.7 ± 16.8 'den 31.3 ± 7.2 mmHg'ya ($p < 0.01$) ve sağ ventrikül kitle indeksi 0.25'ten 0.35'e ($p < 0.05$) yükselmiştir (55). İnsanlarda OUAS'da stabil PHT patogenezini değerlendiren çalışmaların sonuçları daha az tutarlılık göstermektedir.

Hiperkoagulabilite: OUAS, kronik tromboembolik hastalığa eğilimle PHT gelişimine yol açabilir. OUAS, trombin/antitrombin III kompleksi yüksekliği, D-Dimer ve von-Willebrand faktör antijen yüksekliğiyle hiperkoagulabl bir durumdur (52, 53). OUAS'lularda protrombotik diğer durumlar; trombosit agregasyonunda artış (56), kan viskozitesi, hematokrit ve fibrinojen düzeylerinde artıştır (52, 53). Bu anormalliklerin çoğunun CPAP tedavisi ile düzeltilebildiği gösterilmiştir (56). Buna karşın hiperkoagulabl durumun OUAS'da PHT gelişimine nasıl katkıda bulunduğu bilinmemektedir (52, 53).

Sistemik İnflamasyon: Hipoksemi ve uyku yoksunluğu IL-6, TNF-alfa ve CRP düzeylerinde artışa yol açabilir ve endotel disfonksiyonun gelişiminde rol oynayabilir (52, 53).

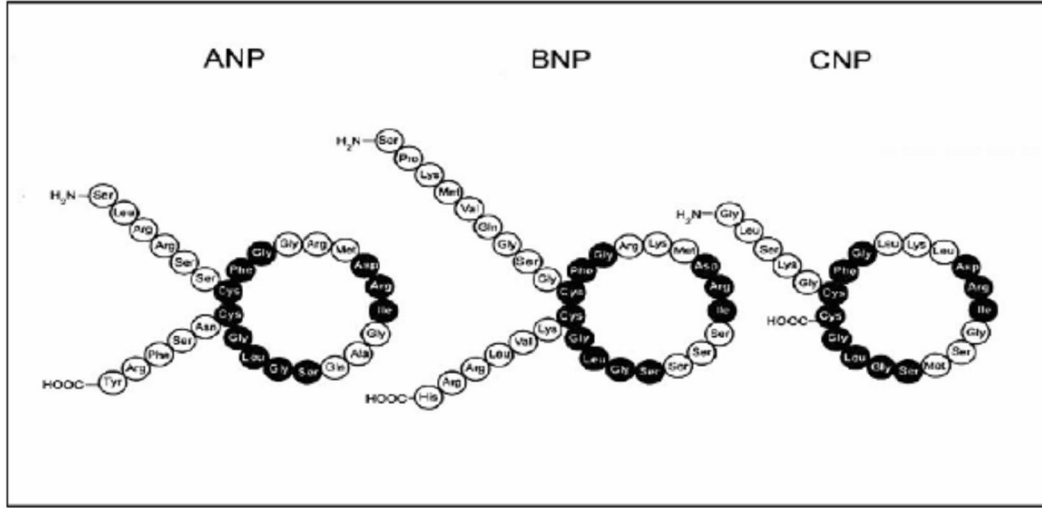
Diğerleri: OUAS sol ventrikül disfonksiyonu ve KKY ile ilişkilidir ve sağ kalp basınçlarında değişikliğe yol açabilir.

Natriüretik Peptidler (NP)

Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volumünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri, Atriyal/A tipi natriüretik peptid (ANP), Brain/B tipi natriüretik peptid (BNP) ve C tipi natriüretik peptiddir. BNP'nin brain natriüretik peptid olarak adlandırılmasının nedeni, ilk olarak domuz

beyin dokusundan izole edilmiş olmasıdır. BNP öncelikli olarak kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda myokarda bulunur.

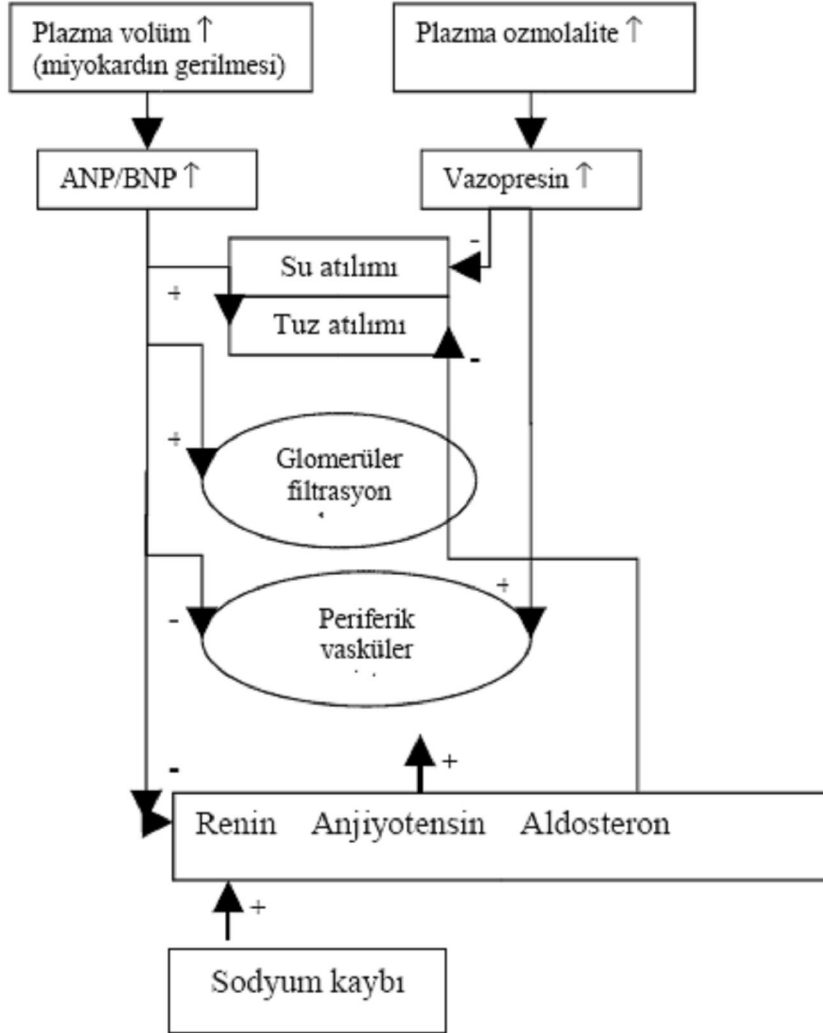
ANP, BNP ve CNP'de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı 2 sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (Şekil-2) (57).



Şekil-3: Natriüretik Peptidlerin yapısı.

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle hacim yüklenmesi ve HT'da vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptidler (NP), prohormon olarak sentezlenirler (58).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminde vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve su tutulumunu artırarak kan basıncını yükseltirler, buna karşılık ANP ve BNP kan basıncı yükseldiğinde aktive olurlar. MSS'de ACTH salınımını ve sempatik sinir sistemini inhibe ederler, periferde ise glomerul filtrasyon hızı, diürez ve natriürezi artırıp sistemik vasküler direnci ve plazma volümünü düşürerek akut hacim yüklenmelerinde kalbi korurlar (Şekil-3).



Şekil-4: Kardiyak natriüretik peptidlerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri.

BNP 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyozit içinde sentezlenen prepro-BNP 134 aminoasitten oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda pro-BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP' ye (NT-ProBNP) parçalanır (57). Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP'dir.

B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (57, 59).

Natriüretik peptidler dolaşımdan 2 yöntemle temizlenirler. Bu yöntemler NPR-C reseptör aracılığı ile yıkılım ve nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkılımdır. Bu enzim yüksek konsantrasyonlarda böbrek, akciğer, beyin ve nötrofillerde bulunur (58). Normal koşullar altında BNP'nin yarı ömrü 20 dakika, NT-Pro-BNP'nin ise 60 dk'dır. BNP'nin çok kısa sürede kandan kaybolması nedeniyle günün her saatinde eşit miktarda salgılanan ve daha güvenilir sonuç veren NT-proBNP'nin ölçümü tercih edilmektedir.

Sağ ventrikülün basınç yüklenmesi ve yapısal anomalilerine bağlı olarak, kor pulmonale, pulmoner emboli, primer ve sekonder PHT'da plazma BNP düzeyi artar (60-62).

ANP ve BNP'nin pulmoner vasküler sistemdeki etkileriyle ilgili yapılan bir çalışmada, ANP ve BNP'nin invivo pulmoner vazorelaksan aktiviteyi etkilediği gösterilmiştir. Özellikle BNP'nin açık olarak anjiotensine ortalama PAB'nin delta yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı BNP ve ANP, renin-anjiotensin sistemiyle ilgili aktivasyonun olduğu patolojik pulmoner vazokonstrüksiyonda, karşı düzenleyici hormonlar olarak önemli bir rol oynuyor olabilirler (63). Endopeptidaz 24-11 inhibitörlerinin neden olduğu ANP ve BNP'in endojen düzeylerinin artışı pulmoner hemodinamik faydalara sahip olduğu düşünülmektedir (64, 65). BNP'in vazodilatatör ve antiproliferatif etkisi olsa da, belirli bir derecenin üzerinde artışı faydalı olmayabilir (66). PHT'da BNP salınımının belirli bir düzeye kadar yükselmesi, olası kalp yetmezliği gelişimini etkisiz hale getirmeye çalışıyor gibi görünmekle birlikte, ciddi hemodinamik bozukluğu ve artmış mortaliteyi yansıtıyor olabilir (67).

Tablo-6: BNP Düzeyini Yükselten Nedenler

Kalple ilgili nedenler

- Kalp yetmezliği
- Diyastolik disfonksiyon
- Akut koroner sendromlar
- Sol ventrikül hipertrofinin eşlik ettiği hipertansiyon
- Kapak hastalıkları
- Atriyal fibrilasyon

Kalp dışı nedenler

- Akut pulmoner emboli
- Pulmoner hipertansiyon (primer-sekonder)
- Sepsis
- Kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile beraber olan KOAH
- Hipertiroidizm

Çalışmamızda, orta-ağır OUAS tanısı olan hastalarda CPAP tedavisinin PAB ve pro-BNP düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Aralık 2006 ve Mart 2009 arasında U.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği Uyku Laboratuvarı'nda PSG sonucuna göre orta ve ağır OUAS tanısı alan ($AHI \geq 15$) 37 hasta ile kontrol grubu olarak AHI değeri 5'in altında olan 13 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali ve epworth uykululuk skoru temel alınarak değerlendirildi. Demografik özellikler ve antropometrik ölçümleri (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, BKİ) kaydedildi. KOAH ve KKY bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Dışlama kriteri bulunmayan ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak araştırmaya katılmayı kabul eden hastaların hepsine PSG öncesi öykü, fizik muayene, Epworth uykululuk skoru ile, PA Akciğer Grafisi, Waters Grafisi, solunum fonksiyon testi, EKG, hemogram, serum biyokimyasal değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 11 Ekim 2006 tarih ve 10661 nolu karar ile onay alındı.

Çalışmaya alınan OUAS tanılı 37 hastadan 10'u verilen CPAP tedavisini tolere edemediği için çalışma dışı bırakıldı ve kalan 27 hasta ile çalışmaya devam edildi. Hastalara tedavinin başlangıcı ve 6. ay sonunda Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından istirahat halinde Doppler ekokardiyografi yapıldı ve serum pro-BNP değerleri ölçüldü. Yine basit horlaması olan kontrol grubuna bazal olarak Doppler ekokardiyografi yapıldı ve serum pro-BNP değerleri ölçüldü.

Uyku Çalışması

Bütün hastalara Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics p-series: Compumedics, Melbourne, Australia) kullanılarak tüm gece PSG'si

yapıldı. Bütün katılanlar yaklaşık olarak saat 20:30'da uyku laboratuvarında bulundular ve yaklaşık saat 22:30'da PSG başlatıldı. PSG kaydı; iki EEG kaydı (C3/A2 ve O2/A1), iki EOG kaydı, bir submental EMG kaydı ve bir EKG kaydı ile oluşturuldu. Oronazal hava akımı ölçümü ile solunum monitörizasyonu (oronazal termistör ile), pulse oksimetri ile hemoglobin oksijen satürasyonu ölçümü (tırnak oksimetri yolu ile), pletismografi ile karın solunum hareketleri ile vücut pozisyonunun takibi yapıldı.

Uyku evrelemesi Rechtschaffen ve Kales'in standart kriterlerine uygun olarak yapıldı. Uyku süresince nazal hava akımı düzenli ve dikkatli olarak analiz edildi. Apne, hava akımında en az 10 sn durma epizodunun izlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne de, termistör sinyal amplitütünde en az 10 sn süren en az %50 azalma ile birlikte, oksijen satürasyonunda %3 düşme ya da "arousal" gelişimi olarak belirlendi. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile AHİ elde edildi. AHİ >15 olan olgular OUAS, AHİ <5 olan olgular kontrol grubu olarak alındı. OUAS tanısı konan hastalara CPAP tedavisi verildi. Hastalara tedaviyi düzenli olarak kullanıp kullanmadıkları telefon görüşmeleri ile soruldu. Haftanın en az 5 günü, gecede 4-5 saat cihazın kullanılması etkin tedavi olarak kabul edildi.

Doppler Ekokardiyografi Çalışması

Hastaların ekokardiyografileri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Vivid 7 (Israel) Ekokardiyografi cihazı ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri doğrultusunda sol lateral dekubitis pozisyonunda yapıldı. M-Mode, 2 boyutlu, renkli Doppler ekokardiyografi ile sol atriyum ve sol ventrikül çapları, duvar kalınlıkları, sol ventrikül transmitral akım erken pasif (E) ve geç atriyal (A) dolum hızları, E/A oranı ve mitral E dalgası deselerasyon zamanına ölçüldü. Triküspid yetersizliği (TY) olan hastalarda sistolik PAB (sPAB), TY metodu ile bakıldı (sPAB=Sağ ventrikül TY sistolik basıncı+Sağ atriyum tahmini basıncı). sPAB≥30 mmHg olması PHT olarak kabul edildi.

Pro-BNP Ölçümü

Tüm hastalardan sabah saat 09.00 ile 12.00 arasında periferik venöz kan örnekleri alındı. Plazma pro-BNP düzeyi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Immulite 2000 NT-proBNP kiti kullanılarak two-site chemiluminescent immunometric assay yöntemi ile ölçüldü. Çalışılan referans aralığı, <50 yaş için erkeklerde 20-84 pg/ml, kadınlarda 20-155 pg/ml, 50-65 yaş için erkeklerde 20-194 pg/ml, kadınlarda 20-222 pg/ml idi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler için ortalama±standart sapma değerleri bulundu. OSAS ve kontrol grupları için bu değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t ve Mann-Whitney U testleri kullanılırken, kategorik değişkenlerin gruplar arası farklılığını tespit etmek için Pearson kare ve Fisher'in kesin karesi testleri uygulandı. Sonuçlar %95 anlamlılık düzeylerine göre yorumlandı. $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda PSG yapılan 50 hasta çalışmaya alındı. PSG sonucuna göre $AHI > 15$ olan 37 hasta OUAS, $AHI < 5$ olan 13 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastalara Doppler ekokardiyografi yapıldı ve serum pro-BNP düzeyleri çalışıldı. OUAS tanısı alan ve CPAP tedavisi uygun görülen 37 hastadan 10'u, tedaviyi tolere edemediği için çalışmadan çıkarıldı. CPAP tedavisine haftanın en az 5 günü ve gecede en az 4-5 saat devam eden 27 hasta 6. ay sonunda tekrar değerlendirilerek hastalara Doppler ekokardiyografi yapıldı ve serum pro-BNP düzeyleri tekrar çalışıldı.

OUAS grubunda 25 erkek (%92) ve 2 kadın (%8) vardı, yaş ortalaması 50.1 ± 9.8 idi, kontrol grubunda 10 erkek (%76) ve 3 kadın (%24) vardı, yaş ortalaması 43.7 ± 10 idi. OUAS ve kontrol grubunun başlangıç karakteristik özellikleri Tablo-7'de görülmektedir. Her iki grup arasında yaş ($p=0.074$) ve cinsiyet ($p=0.307$) açısından farklılık yoktu.

BKİ; OUAS grubunda 30.1 ± 4.3 kg/m^2 , kontrol grubunda 26 ± 2.9 kg/m^2 idi ve istatistiksel olarak OUAS grubunda anlamlı olarak fazlaydı ($p=0.019$). Epworth uykululuk skoru, OUAS grubunda (11.7 ± 6.3), kontrol grubuna göre (4.2 ± 2.8) anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$).

Tablo-7: Uyku apne sendromu ve kontrol grubunun başlangıç karakteristik özellikleri.

	OUAS (n=27)	Kontrol (n=13)	P
Yaş (yıl)	50.1±9.8	43.7±10.0	0.074
Cinsiyet (E/K)	25/2	10/3	0.307
BKİ (kg/m2)	30.1±4.3	26.0±2.9	0.019*
Sigara (paket/yıl)	21.3±11.7	15.7±12.4	0.313
HT(var/yok)	4/23	1/12	1.0
DM(var/yok)	4/23	0/13	0.284
Epworth	11.7±6.3	4.2±2.8	P<0.001*

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, BKİ: Beden Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, GAUH: Gündüz aşırı uyku hali

OUAS tanısı koyabilmek ve hastalığın ağırlığını belirleyebilmek için tüm hastalara PSG yapıldı. Bulgular Tablo-8'de özetlenmiştir. OUAS grubunda uyku evrelerinden NREM III süresi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalırken, AHI, apne-hipopne süresi, arousal indeksi, %90 altı ve %80 altında desaturasyonda kalma süresi OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.001). OUAS grubunda başlangıç pro-BNP değeri 48.1±8.3 pg/ml, kontrol grubunda 57.1±10.4 pg/ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.276).

Tablo-8: Uyku apne sendromu ve kontrol grubunun polisomnografik özellikleri ve başlangıç serum Pro-BNP düzeyleri.

	OUAS _{bazal}	Kontrol	P
WASO	44.6±6.6	43.0±9.0	0.887
REM	13.7±1.3	16.3±1.5	0.207
NREM III	5.6±1.2	20.3±1.9	<0.001*
%90altındadesaturasyonda kalma süresi(dk)	103.3±25.7	3.5±3.2	<0.001*
%80altındadesaturasyonda kalma süresi(dk)	28.9±10.7	3.3±3.1	<0.001*
AHI	52.6±3.7	1.3±0.3	<0.001*
Apne-hipopne süresi(dk)	172.9±17.9	2.5±0.7	<0.001*
Arousal indeksi	30.7±3.9	10.8±2.2	0.001*
Pro-BNP(pg/ml)	48.1±8.3	57.1±10.4	0.276

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Snedromu, WASO: Wake After Sleep Onset (uyku sırasında uyanıklık süresi), REM: Rapid Eye Movement (hızlı göz hareketleri), NREM: Nonrapid Eye Movement, AHI: Apne-hipopne indeksi, Pro-BNP: Pro-Brain Natriüretik Peptid

OUAS ve kontrol grubunun başlangıç Doppler ekokardiyografik özellikleri Tablo-9'da gösterilmiştir. Her iki grup arasında sPAB ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, mitral E/A oranı ve mitral deselerasyon zamanı (E dalgasının zirvesinden bitimine kadar geçen süre), OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.001$).

Tablo-9: Uyku apne sendromu ve kontrol grubunun ekokardiyografik özellikleri.

	OUAS _{bazal}	Kontrol	P
sPAB(mmHg)	26.7±7.6	23.4±6.8	0.142
EF(%)	72.6±0.9	69.9±1.2	0.066
Solvent DSÇ	48.0±5.0	47.5±4.0	0.756
Solvent SSÇ	30.6±3.9	31.2±3.7	0.670
Sol atriyum çapı	37.8±4.1	36.1±4.3	0.264
IVSd	11.5±0.4	10.3±0.5	0.130
IVSs	15.9±0.4	14.9±0.8	0.157
ADuward	10.6±0.3	10.0±0.4	0.353
ADuvars	14.9±0.6	15.2±0.5	0.649
MitralE/A*	1.04±0.3	1.24±0.1	0.011
MitralDES zamanı*	213.9±17.3	153.9±5.9	<0.001

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, Solvent DSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, Solvent SSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVSd: İntervenriküler septum diyastol sonu kalınlığı, IVSs: İntervenriküler septum sistol sonu kalınlığı, ADuward: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlığı, ADuvars: Sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlığı, MitralE/A: Mitral erken deselerasyon dalga hızı/geç deselerasyon dalga hızı, Mitral DES: Mitral deselerasyon zamanı

OUAS grubunda CPAP tedavisinin başlangıcındaki Pro-BNP ve EF değerleri sırasıyla 48.1±8.3 pg/ml ve %72.6±0.9, tedavinin 6. ay sonundaki değerleri ise 49.8±9.9 pg/ml ve %74.4±1.2 idi. Başlangıç ve 6. ay sonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.94 ve p=0.249). sPAB değerlerinde ise 6. ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir düşüş mevcuttu (26.7±7.6 mmHg'dan 23.4±6.8 mmHg'ya, p=0.142) (Tablo-10).

Tablo-10: Uyku Apne Sendromu olan hastalarda CPAP tedavisinden önce ve tedavinin 6. ayındaki pro-BNP, sPAB ve EF değerleri.

	OUAS _{bazal} (n=27)	OUAS _{6.ay} (n=27)	P
Pro-BNP(pg/ml)	48.1±8.3	49.8±9.9	0.941
sPAB(mmHg)	26.7±7.6	23.2±6.1	0.076
EF(%)	72.6±0.9	74.4±1.2	0.249

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Pro-BNP: Pro-Brain Natriüretik Peptid, sPAB: Pulmoner Arter Basıncı, EF: Ejeksiyon Fraksiyon

Pro-BNP ile OUAS ve kontrol grubundaki tüm hastaların demografik özellikleri ve PSG verileri arasındaki korelasyonda, pro-BNP ile yaş arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Diğer verilerle korelasyon saptanmadı (Tablo 11).

Tablo-11: Pro-BNP'nin hastaların demografik özellikleri ve polisomnografi verileri ile korelasyonu.

Pro-BNP(pg/ml)	OUAS+Kontrol(n=40)	
	R	P
WASO	0.171	0.293
REM	0.015	0.925
NREM3	-0.018	0.914
%90altidesaturasyon Süresi	0.193	0.232
%80altidesaturasyon süresi	0.205	0.206
AHI	-0.025	0.880
Apne-hipopne süresi	0.076	0.640
Arousal indeksi	-0.153	0.346
Yaş	0.354	0.025*
BKI	0.172	0.289
Sigara (paket/yıl)	0.380	0.055
Epworth	-0.079	0.628

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, WASO: Wake After Sleep Onset (uyku sırasında uyanıklık süresi), REM: Rapid Eye Movement (hızlı göz hareketleri), NREM: Nonrapid Eye Movement, AHI: Apne-hipopne indeksi, Pro-BNP: Pro-Brain Natriüretik Peptid.

İki grubun toplamının demografik özellikleri ve PSG verileri ile sPAB arasında korelasyon saptanmadı (Tablo-12).

Tablo-12: sPAB'ın hastaların demografik özellikleri ve polisomnografi verileri ile korelasyonu.

sPAB	OUAS+Kontrol(n=40)	
	r	P
Yaş	-0.061	0.709
BKİ	0.245	0.127
Sigara (paket/yıl)	0.012	0.954
WASO	-0.079	0.630
REM	-0.065	0.692
NREM3	-0.205	0.204
%90altıdesaturasyon süresi	0.127	0.433
%80altıdesaturasyon süresi	0.065	0.689
AHI	0.154	0.343
Apne-hipopne süresi	0.128	0.431
Arousal indeksi	0.057	0.728
Epworth	0.128	0.430

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Snedromu, WASO: Wake After Sleep Onset (uyku sırasında uyanıklık süresi), REM: Rapid Eye Movement (hızlı göz hareketleri), NREM: Nonrapid Eye Movement, AHI: Apne-hipopne indeksi, sPAB: Pulmoner arter basıncı

Orta-ağır OUAS'lu olgulardan 10'unda (%37) bazal ekokardiyografide PHT mevcuttu (sPAB \geq 30 mmHg). Bu olgular alt grup analizinde incelendiğinde; OUAS+PHT olan 10 olgunun bazal PAB değerlerinde (35.5 \pm 3.6 mmHg) CPAP tedavisinin 6. ayında (24.3 \pm 6.7 mmHg) anlamlı düşme saptandı (p=0.017). OUAS+PHT'lu 10 olgunun 9'unda (%90) PAB'nda düşme, 1'inde (%10) artma saptandı. Düşme saptanan 9 olgunun tamamında PAB değerleri normal değerlere inmişti (<20 mmHg). Bu 10 olgunun pro-BNP değerlerinde başlangıç ve 6. ayda anlamlı fark saptanmadı. Tablo 13 ve 14'te alt grup analizi yapılan olguların PAB ve pro-BNP değerleri görülmektedir.

Tablo-13 PHT olan OUAS'lu hastaların sPAB ve pro-BNP ortalamalarının bazal ve 6.ay değerlendirilmesi.

	OUAS(n=10) _{bazal}	OUAS(n=10) _{6.ay}	p
sPAB(mmHg)	35.5±3.6	24.3±6.7	0.017*
Pro-BNP	50.7±45.2	47.3±30.5	0.959

OUAS: Obstruktif uyku apne sendromu, sPAB: Pulmoner arter basıncı, pro-BNP: Pro brain natriüretik peptid

Tablo-14 PHT(+) olan hastaların AHİ ve sPAB değişimi değerleri.

Olgu	AHİ	PAB _{bazal} (mmHg)	PAB _{6.ay} (mmHg)	PAB değişimi
1	58.2	32	28	-4
2	71.1	40	<20	-20
3	64.7	42	<20	-22
4	31.8	34	27	-7
5	49.7	35	<20	-15
6	64.5	36	25	-11
7	45.5	33	29	-4
8	34	36	<20	-16
9	35	37	<20	-17
10	16.2	30	39	+9

sPAB:Pulmoner arter basıncı, AHİ:Apne-hipopne indeksi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda orta-ağır OUAS'lu hastalarda sPAB ve serum pro-BNP düzeylerinin 6 aylık CPAP tedavisine yanıtını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmanın sonuçlarına göre; OUAS grubu ile kontrol grubunda sPAB ve pro-BNP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. OUAS grubunda CPAP tedavisinin başlangıcı ve 6. ayı sonunda sPAB değerlerinde ise hafif bir düşme olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. OUAS+PHT (sPAB \geq 30 mmHg) olan 10 hastada yapılan alt grup analizinde, hastaların sPAB değerlerinde tedavinin 6.ayı sonunda anlamlı düşme saptandı. Hastaların pro-BNP değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

PHT, orta dereceden ağır dereceye değişen OUAS olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve akciğer ve kardiyovasküler hastalığı olmadan da ortaya çıkabilir (68-70). OUAS'nun pulmoner hemodinami üzerine etkilerini araştıran çalışmaları, kısıtlılıkları nedeniyle yorumlamak zordur. KOAH ve obesite sıklıkla hesaba katılmayan değişkenlerdir. Bir diğer belirsizlik de, PAB'nın ölçüm yöntemi ile ilgilidir. PAB ölçümü için altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonudur. Ancak çalışmalarda noninvaziv olması nedeniyle genellikle TTE kullanılmaktadır. Çalışmalarda PHT farklı kriterlere göre belirlenmektedir, ortalama PAB>25 mmHg veya sistolik PAB>30 mmHg gibi. Tüm bu kısıtlılıklara karşın OUAS'nun PHT'a yol açabileceğini destekler veriler bulunmaktadır. Ağır PHT diğer kardiyopulmoner hastalıklara göre daha az görülebilmesine rağmen, ciddi OUAS'lu hastalarda sıktır (71). OUAS'lularda PHT prevalansı yaklaşık %20'dir (53, 54). Bady ve ark. (72) yaptıkları çalışmada, 44 OUAS'lu hastanın 12'sinde (%27) PHT saptamışlardır. Çalışılan hastalarda primer bir pulmoner hastalık yoktu ve PHT sağ kalp kateterizasyonu yapılarak belirlenmiştir. Alchanatis ve ark. (73), 29 OUAS hastasının 6'sında (%20.7) PHT olduğunu saptadılar ve PHT'un yaş ve BKİ ile ilişkili olduğu sonucuna vardılar. Krieger ve ark. (74) sağ kalp kateterizasyonu yapılan 100 hastanın 19'unda (%19) ve Yamakawa ve ark. (75), Doppler ekokardiyografi ile 37

OUAS'lu hastanın 8'inde (%22) PHT tespit ettiler. Genelde OUAS'lu hastalarda hafif bir PHT olduğu, ortalama PAB'nın yaklaşık 30 mmHg seviyelerinde olduğu bilinir. Ama PHT görülenlerin daha ağır ve daha yaşlı OUAS'lu hastalar oldukları ve PHT olmayan olgulardan daha kötü solunum fonksiyon testine sahip oldukları kabul edilir (76). İlginç olarak bu çalışmalarda, PHT ağırlığı ile AHI'ne göre OUAS'nun ciddiyeti arasında korelasyon saptanmamıştır (52, 53). Sadece bir çalışmada PHT hastalarında OUAS prevalansı incelenmiştir. Rafanan ve ark. (77) ağır idiyopatik PHT'lu 13 hastanın 10'unda (%77) nokturnal hipoventilasyon saptamışlardır.

Ciddi OUAS'da sık oluşan apneler nedeniyle oluşan hipoksi, pulmoner vazokonstrüksiyona yol açar. İntermittan hipoksi, pulmoner endotel disfonksiyona neden olarak vazokonstrüktör ve vazodilatatör endotelial modülatörler arasındaki dengeyi değiştirebilir, bunun sonucunda artmış hipoksik pulmoner vazokonstrüktör cevap oluşması olasıdır. Buna bağlı olarak, PAB'da 2-15 mmHg'lık artışlar görülebilir (54). OUAS, kronik tromboembolik hastalığa eğilimle PHT gelişimine yol açabilir. Hipoksemi ve uyku yoksunluğu IL-6, TNF-alfa ve CRP düzeylerinde artışa yol açabilir ve endotel disfonksiyonun gelişiminde rol oynayabilir (52, 53).

OUAS'da CPAP tedavisinin pulmoner hemodinamikler üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda tedavi ile PAB'da azalma sağladığı (78), bazılarında ise değişiklik olmadığı (79, 80) gösterilmiştir. Bu çalışmalara, hafif uyku apnesi ve eş zamanlı kronik hava yolu hastalığı olan hastalar da dahil edilmiştir. Ayrıca, CPAP kompliyansının objektif monitorizasyonunun olmayışı da çalışmaların eksiklikleridir. CPAP tedavisi ile PAB'ndaki azalmanın muhtemel nedenlerinden biri hipoksiye karşı pulmoner vasküler reaktivitede azalma olabilir. Sajkov ve ark.'nın (81) yapmış olduğu çalışma, CPAP tedavisi sonrası hipoksik pulmoner vasküler reaktivitenin azaldığına işaret etmektedir. Pulmoner vasküler tonusu kontrol ettiği bilinen pulmoner endotel fonksiyonu CPAP tedavisi ile düzelebilmektedir (82-84).

Endotelial disfonksiyonun OUAS'na bağlı HT nedenlerinden biri olduğu varsayılmaktadır (85). PAB'ndaki azalmanın diğer bir nedeni de,

pulmoner vasküler remodellingin yapısal değişikliklerin geri dönmesidir (artmış pulmoner arterioller kas yapımı ve mediyal kalınlaşma) (70).

Apneler sırasında ortaya çıkan intratorasik basınç değişikliklerinin köpek modellerinde sol ventrikül afterloadunda artışa, preloadunda ise azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (86). Son zamanlarda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, artan OUAS ciddiyeti ile birlikte sistolik ve diyastolik fonksiyonun azaldığını göstermiştir (87, 88). Uyku kalp sağlığı çalışmasında, KKY'nin OUAS için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (89).

Sforza ve ark. (79), OUAS tanısı konmuş hastalarda 1 yıldan uzun süre CPAP tedavisinin akciğer fonksiyonları ve pulmoner hemodinamikler üzerine etkisiyle ilgili yaptıkları çalışma sonucunda, istirahat gündüz PAB'nda değişiklik olmadığını, gündüz kan gazlarında hafif ancak anlamlı bir düzelme olduğunu gösterdiler.

Trakeotomi ile tedavi edilen OUAS'lu hastalarda, PAB'da ve pulmoner vasküler dirençte azalma ve sağ ventrikül EF'nda anlamlı bir düzelme olduğu saptanmıştır (78). Nahmias ve ark.'nın (90)yaptıkları bir çalışma, OUAS'lu 7 obez hastanın 6-24 ay arası CPAP tedavisi sonrası, sağ ventrikül EF'nda %30-39 artış olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu çalışmada PAB ölçümleri yapılmamıştır. Polonyalı bir grup, OUAS'lu 19 hasta ile pulmoner hemodinamikler üzerinde çalıştılar ve grupta 1 yıllık CPAP tedavisi sonrası anlamlı bir şekilde değişmeyen normal bir PAB olduğunu yayınladılar. Bununla birlikte, istirahat gündüz PHT'u olan 2 hastanın PAB'nda düşüş gözlenmiştir (91). Biz de çalışmamızda benzer şekilde, OUAS+PHT olan 10 hastanın 9'unda PAB değerlerinde tedavi ile düşüş saptadık.

Chaouat ve ark. (80) ağır OUAS'u olan 65 kişilik hasta grubunu CPAP tedavisi uygulayarak 5 yıl boyunca izlediler. Sağ kalp kateterizasyonu uygulanan 44 hastada, normal olan istirahat PAB'nda değişim olmadığını tedavi süresince normal sınırlar içinde kaldığını yayınladılar (16 ± 5 mmHg başlangıç, en son 17 ± 5 mmHg). Yapılan bu çalışmanın başlıca eksiklikleri, hava yolu kısıtlaması ve gündüz hipoksemisi olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve CPAP tedavisine kompliyansın objektif olarak ölçülmemiş

olmasıdır. Bununla birlikte yaptıkları çalışmada, Hawrylkiewicz ve ark.'nın (91) çalışmalarına benzer şekilde ve çalışmamızla da uyumlu olarak, 11 pulmoner hipertansiyonu olan hastanın PAB'nda düşüş gözlemlendi.

Sajkov ve ark. (81) orta-ağır derecede OUAS tanısı olan ve akciğer ve kalp hastalığı ile HT bulunmayan 20 hastada 4 aylık CPAP tedavisinin başlangıcı ve sonunda pulmoner hemodinamikleri değerlendirdiler. Doppler ekokardiyografi, solunum havasındaki oksijen konsantrasyonunun (%11, %21, %50) ve artan pulmoner kan akımının (10, 20 ve 30 µg/kg/dk dobutamin infüzyonları) üç farklı seviyesinde yapıldı. PAB≥20 mmHg olması PHT olarak kabul edildi. Tedavi planlanan hastalara sabit basınç duyarlı kompiyans ölçücüsü olan CPAP verildi. CPAP içindeki bir mikroişlemci tarafından efektif kompiyans kayıtları edildi. 4 aylık CPAP tedavisi ile PAB ve pulmoner vasküler dirençte azalma sağlandı. Çalışmamızda tedavi verilen hastalara haftada kaç gün ve günde kaç saat kullandığı sorularak kompiyans hakkında bilgi edinildi. Çalışmamızda Doppler ekokardiyografik parametrelerden E/A oranını ve mitral deselerasyon zamanının OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulduğunu saptadık. E/A oranı ve mitral deselerasyon zamanının bozulmuş olması erken dönemde diyastolik disfonksiyonun göstergesidir. OUAS'da, PHT'dan önce diyastolik disfonksiyonun geliştiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, istirahat halinde yapılan Doppler ekokardiyografide sPAB≥30 mmHg olmasını PHT olarak kabul ettik. 27 OUAS hastasının 10'unda (%37) PHT mevcuttu. 6 ay CPAP tedavisi sonrası sPAB 30 mmHg'nın üstünde olan 10 OUAS hastasının 9'unda (%90) PAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir düşüş elde edilmiştir. Yine çalışma grubunun tümüne bakıldığında, 27 hastanın 13'ünde (%48) 6 aylık CPAP tedavisi sonrasında sPAB'nda azalma gözlenmiştir.

Tekrarlayan kan basıncı artışları, apneye bağlı ventrikül duvarında oluşan stres, OUAS'lu hastalarda BNP salınımına katkıda bulunabilir. Apne sırasında tekrarlayan intratorasik basınç değişiklikleri, sol ventrikül yükünde artış, hipoksiye bağlı etkiler, OUAS'la ilişkili sol ventrikül hipertrofisi, OUAS'da BNP salınımına neden olabilir (92). CPAP ile OUAS'nun etkin tedavisi edilmesi

ile kan basıncında azalma ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlanabileceğine dair bulgular gittikçe artmaktadır (93). BNP, volüm yükü ve basınç artışına yanıt olarak başlıca ventriküllerden sekrete edilen kardiyak bir nörohormondur. OUAS'nun BNP üzerine etkisi ve OUAS'da CPAP tedavisinin BNP salınımı üzerine olan etkisi belirsizliğini korumaktadır. Kita ve ark. (94), OUAS tanısı olan 14 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, BNP düzeylerinin uyku sırasında gece saat 2 ile 6 arasında arttığını ve CPAP tedavisi sonrası anlamlı derecede azalma olduğunu saptadılar. Ancak, OUAS'nun ciddiyeti ve PSG parametreleri ile BNP seviyeleri arasında bir korelasyon bulamadılar. Moller ve ark. (95), orta OUAS'lu 13 hastada 14 aylık CPAP tedavisi sonrası BNP düzeylerinin farklılık göstermediğini raporladılar. Diğer bir çalışmada, OUAS olan ve olmayan kişilerle OUAS ve kardiyovasküler hastalığı olanlar karşılaştırıldı. BNP düzeyleri, sağlıklı bireylerde kontrol grubuna göre OUAS tarafından etkilenmedi. Bu yüzden CPAP tedavisi, ne sağlıklı OUAS'lu kişileri ne de kardiyovasküler hastalığı olan OUAS'lu bireyleri etkilememektedir sonucuna varmışlardır (96).

Yaptığımız çalışmada, OUAS hastaları ve kontrol grubunda bazal ölçülen pro-BNP değerleri tüm bireylerde yaş ve cinsiyete göre bakıldığında normal düzeylerde saptandı. OUAS grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında ölçülen değerlerde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. Yine OUAS grubunun başlangıç Pro-BNP değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Taşçı ve ark. (92) yayınladıkları bir çalışmada, normotansif ve hipertansif OUAS hastaları ile sağlıklı kontrol grubundan oluşan 69 kişiye PSG yaparak OUAS gruplarına CPAP tedavisi ve kontrol grubuna 2. kez PSG uyguladılar. İlk PSG öncesi ve CPAP tedavisi veya 2. PSG sonrasında NT-proBNP düzeylerini ölçtüler. Çalışma sonunda, NT-proBNP düzeyleri ile AHİ arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, hipertansif ve normotansif grupta CPAP uygulaması ile NT-proBNP düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunu saptadılar. Biz de çalışmamızda pro-BNP ile AHİ arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Çiftçi ve ark. (97), $AHI > 5$ olup ek kardiyovasküler hastalığı olmayan 30 OUAS'lu hastada 6 aylık CPAP tedavisinin başlangıcı ve sonundaki serum pro-BNP düzeylerini ve ekokardiyografi ile PAB değişimini değerlendirdiler. Hastaların 5'inde (ağır OUAS) pro-BNP düzeyleri yüksekti. 6 aylık tedavi sonrasında pro-BNP düzeylerinde yine bizim yaptığımız çalışma ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir.

Yapılan bir diğer çalışmada, OUAS tanılı hastalarda uyku öncesi ve sonrası ölçülen NT-Pro-BNP değerlerinde anlamlı bir yükseklik tespit edilemedi. OUAS ile NT-Pro-BNP düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon yoktu ve OUAS'da kardiyak stresin belirteci olarak kullanılamayacağını öne sürmüşlerdir (98).

Sonuç olarak, bu çalışmada PHT olan OUAS'lu hastalarda CPAP tedavisi ile sPAB'nda anlamlı bir düşüş olduğunu, pro-BNP değerlerinde ise tedavinin başlangıcı ve 6.ayı arasında anlamlı fark olmadığını gösterdik. Sol ventrikül fonksiyonlarından E/A ile mitral E dalgası deselerasyon zamanında anlamlı değişiklik olduğunu saptadık ve bunun da erken dönem diyastolik disfonksiyonu gösterdiği, ileri dönemde kişilerde PHT gelişebileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 187-92.
2. Calverley PMA. Sleep related breathing disorders. *Thorax* 1995; 50: 682.
3. Kuhl W. History of clinical research on the sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997; 64: 5-10.
4. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 31;181:856-8.
5. Sullivan CE, İssa FG, Berthran-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-5.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
7. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz Toraks* 1997; 45: 7-11.
8. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman P. (ed) *Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd edition. New York:McGraw-Hill Companies; 1998. 1617-37.
9. ALA/ATS, International Conference of the American Lung Association/American Thoracic Society. Boston. Massachusetts USA, 1998
10. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyolojisi (Dizi-2). *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46:193-201.
11. Papila İ, Acioğlu E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Klinik Gelişim* 2005; 18: 42-50.
12. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344: 653-5.
13. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Philips B. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in US population: Results from the National Sleep Foundation Sleep in America 2005 Poll. *Chest* 2006;130: 780-6.
14. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 117-26.
15. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59:347-52.
16. Vaughn BV, D'Cruz O'NF. Cardinal manifestations of sleep disorderes. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Sanders Company; 2005. 594-01.

17. Wiegand L, Zwilllich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon* 1994; 40:199-25.
18. Schwab RJ, Gefer WB, Hoffman EA, et al. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1385-400.
19. Schwab RJ, Gefer WB, Pack AI, et al. Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1504-14.
20. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 240-54.
21. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 399-416.
22. Poliot Z, Peters M, Neufeld H. Using self-reported questionnaire data to prioritize OSA patients for polysomnography American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society. *Sleep* 1997; 20: 232-6.
23. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 125-32.
24. Keenan SA. Polysomnographic technique: an overview. In: Chokroverty S (ed). *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth-Heinemann;1999: 151-74.
25. Bloch KE. Polysomnography: a systemic review. *Technology and Health Care* 1997; 5: 285-305.
26. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Polisomnografi. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511.
27. Feinsilver SH. Current and future methodology for monitoring sleep. *Clin Chest Med* 1998; 19: 213-8.
28. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 1-19.
29. Culebras A. Polysomnography. In: *Clinical handbook of sleep disorders* Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. 91-118.
30. Kryger MH. Monitoring respiratory and cardiac function. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine* 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2005. 984-93.
31. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 2000; 48: 79-86.
32. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Ağız içi araç tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002;50: 307-16.
33. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 119-24.
34. Gordon P, Sanders MH. Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2000; 60: 68-75.
35. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997; 20: 406-22.

36. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. CPAP/BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 317-34.
37. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89:923-34.
38. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stres disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
39. Hoffman M, Bybee K, Accurso V, Somers VK. Sleep apnea and hypertension. *Minerva Med* 2004; 95: 281-90.
40. Hofstein Victor, Mateika Susan. Cardiac arhythmias, snoring and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
41. Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-89.
42. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidens 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.
43. Ursavaş A, Gökteş K, Sütçügil L, Özgen Z. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004;5:79-83.
44. Peppard PE, Young T, Patla M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
45. Dart RA, Gregoria JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing *Chest* 2003; 123: 244-60.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
47. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006 24:205-10.
48. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et. al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283:1829-36.
49. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
50. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley T.D. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO2 and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103: 238-43.
51. Scharf SM, Bianco JA, Tow DE, Brown R. The effects of large negative intrathoracic pressure on left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; 63:871-5.
52. Krishnan V, Collop NA. *Sleep Med Clin* 2007; 2: 99-104.

53. Chaouat A, Wietzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
54. Zielinski J. Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics: Animal models versus studies in humans. *Eur Respir J* 2005; 25: 173-80.
55. Mcguire M, Bradford A. Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats. *Eur Respir J* 2001; 18: 279-85.
56. Bolkinsky G, Miller M, Ault K, et al. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airways pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995; 108: 625-30.
57. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pinchler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosin 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-36.
58. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-42.
59. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51.
60. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y et al. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507-14.
61. Morrison LK, Harrison A. Utility of rapid B natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patient presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-09.
62. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-08.
63. Cargill R, Lipworth B. J: Pulmonary vasorelaxant activity of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in humans. *Thorax* 1995; 50: 183-5.
64. Patakas D, Georgopoulos D, Rodini H et al. Effects of captopril in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary pulmonary hypertension. *Postgrad Med J* 1988; 64: 193-5.
65. Bertoli L, Cicero SL, Busnardo I et al. Effects of captopril on haemodynamics and blood gases in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. *Respiration* 1986; 49: 251-6.
66. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.

67. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-50.
68. Sajkov D, Cowie RJ, Thronton AT, et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 416-22.
69. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, et al. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2483-87.
70. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Res Crit Care Med* 1999; 159: 1518-26.
71. Topçu F. Uykuda solunum bozuklukları ve pulmoner hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3 (S): 18-21.
72. Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary artery hypertension in patients wit sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934-9.
73. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2001; 68: 566-72.
74. Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; 96:729-37.
75. Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatr Clin Neurosci* 2002; 56: 311-2.
76. Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JG, et al. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practise guidelines. *Chest* 2004; 126(1 S suppl): 72S-7S.
77. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, et al. Nocturnal hypoxemia is common a primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 894-9.
78. Fletcher EC, Schaaf JM, Miller J, Fletcher JG. Long term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lng disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 525-33.
79. Sforza E, Krieger J, Wietzenblum E, et al. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and plmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 866-70.
80. Chaouat A, Wietzenblum E, Kessler R, et al. Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2578-82.
81. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with sleep apnea. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152-8.
82. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stres. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74-84.
83. Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ (eds). *Pulmonary vascular remodeling*. London: Portland Press; 1995.

84. Arnal JF, Dinh-xuan AT, Pueyo M, et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1078-87.
85. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14: 577-84.
86. Parker JD, Brooks D, Kozar LZ, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1888-96.
87. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121: 422-9.
88. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 1133-8.
89. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. 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.
90. Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnoea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996; 9: 945-51.
91. Hawrylkiewicz I, Cieslicki JK, Palasiewicz G, et al. Pulmonary circulation at rest and during exercise in patients with obstructive sleep apnea before and after one year of treatment with CPAP. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64: 638-43.
92. Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, et al. NT-Pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 23-30.
93. Pepperell JCT, Maskell NA, Jones DR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1109-14.
94. Kita H, Ohi M, Chin K, et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998; 7: 199-207.
95. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16: 274-80.
96. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
97. Çiftçi N, Uyar M, Elbek O, et al. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and Pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2009.
98. Vartany E, Imevbore M, O'Malley M, et al. N-terminal Pro-brain natriuretic peptide for detection of cardiovascular stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res* 2006; 15: 424-9.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında hiçbir zaman bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Karadağ'a, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Ercüment Ege, Prof. Dr. R. Oktay Gözü, Prof. Dr. Esra Uzaslan, Doç. Dr. Dane Ediger'e, tezimin hazırlanmasındaki büyük katkıları ve desteği için Doç. Dr. Ahmet Ursavaş'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki sınırsız desteği olan Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan yardımcı tez danışmanım olan Prof. Dr. Sümeyye Güllülü'ye, yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli'ye teşekkür ederim.

Asistanlık süresince bilgilerinden faydalanıp yardım ve desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Funda Coşkun'a teşekkür ederim.

Beş yıl boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, bütün Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Üzerimde çok büyük emekleri olan, sevgi, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme, varlıkları ile bana güç veren sevgili eşime ve oğlum Kağan'a çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

20.01.1978'de Kütahya'nın Tavşanlı ilçesinde doğdum. İlkokulu Bursa Balaban Bey İlkokulu'nda okudum. Ortaokul ve lise eğitimimi 1994'te tamamladıktan sonra 1996'da tıp eğitimime başladım. 2003'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 23 Haziran 2004'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilimdalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.