Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kardiyak Ritim Bozuklukları

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Cardiac Arrhythmia

Onur Yıldız, Gülçin Benbir Şenel*, Derya Karadeniz*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Obstrüktif Uyku Apne sendromu (OUAS) ile pek çok kardiyovasküler hastalık arasında güçlü bir neden-sonuç ilişkisi bulunmaktadır. Kardiyak ritim bozukluğu da OUAS olan hastalarda daha yüksek oranda bildirilmektedir. Gece boyunca aralıklı hipoksi, negatif intratorasik basınç artışı ve sempatovagal aktivitedeki dalgalanmalar, OUAS'nin kardiyak aritmogenez sürecini başlatan ve/veya artıran patofizyolojik mekanizmaları arasında tanımlanmaktadır. Bu yazı ile, OUAS ve kardiyak ritim bozuklukları arasındaki ilişkinin, bir olgu bağlamında ele alınması ve derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne sendromu, kardiyovasküler hastalıklar, aritmiler

Abstract

There is a strong cause-effect relationship between Obstructive Sleep Apnoea syndrome (OSAS) and many cardiovascular diseases. A high prevalence of cardiac arrhythmia has also been reported in patients with OSAS. Nocturnal intermittent hypoxia, increased negative intrathoracic pressure and increase in sympathovagal activity are defined as the pathophysiological mechanisms by which OSAS triggers and/or increases cardiac arrhythmogenesis. Herein, in the light of a case report, we aimed to review the relationship between OSAS and cardiac arrhythmia.

Keywords: Obstructive Sleep Apnoea syndrome, cardiovascular diseases, arrhythmia

Giriş

Obstrüktif Uyku Apne sendromu (OUAS), toplumda oldukça sık görülen ve uyku esnasında üst hava yollarında kısmi (hipopne) veya tam (apne) obstrüksiyon epizotları ile şekillen bir bozukluktur. Gündüz ve gece şikayetleri olmak üzere, horlama, noktüri, gece terlemesi, gündüz aşırı uykululuk ve baş ağrısı gibi pek çok semptomla yol açmakla birlikte, OUAS, kardiyovasküler ve nörolojik sistemler başta olmak üzere diğer pek çok sistem üzerinde de ciddi komplikasyonlara neden olur. OUAS hastalarında altın standart tedavi olan pozitif hava yolu basıncı ile etkin tedavi sonucunda, kardiyak ve nörolojik hastalık risklerinin azaldığı ve hastalıklar ile ilişkili morbidite ve mortalite oranlarının azaldığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (1-3). OUAS hastalarında görülen kardiyak bozukluklar arasında, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve kardiyak ritim bozuklukları yer alır (3,4).

Kardiyak ritim bozuklukları, toplumda %2 sıklığında izlenmektedir (5); OUAS hastalarında bu oranın %48'lere

kadar yükseldiği görülmektedir (6). OUAS hastalarında görülen noktüriyal aralıklı doku hipoksemisi ve özellikle artmış sempatik aktivitenin, kardiyak ritim bozukluklarına neden olduğu öne sürülmektedir (7,8). Kardiyak aritmik atımların, obstrüktif tipte hipopne veya apne epizotlarının ortasında veya sonunda ortaya çıktığına dair yakın zamansal ilişkinin varlığı da gösterilmiştir (9). OUAS hastalarında uykuda ortaya çıkan kardiyak ritim bozuklukları arasında en sık erken ventriküler/supraventriküler atımlar, ventriküler taşikardi, bradikardiler ve sinüs arresti bildirilmiştir (10,11). Bu yazıda, sadece uykuda ortaya çıkan sinüs arresti saptanan bir OUAS olgusu bağlamında, OUAS ve kardiyak ritim bozuklukları arasındaki ilişkinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Kırk dokuz yaşında erkek hasta, iki yıldır olan horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk şikayetleri ile uyku bozuklukları birimimize başvurdu. Hastanın bilinen ek hastalığı veya ilaç

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Onur Yıldız, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Tel.: +90 543 324 67 66 E-posta: dronuryildiz@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2796-8770

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 18.11.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Uyku Tıbbi Derneği / Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

kullanımı yoktu. Tanısal amaçlı yapılan polisomnografi (PSG) tetkikinde saate 28 sıklığında tekrarlayan obstrüktif tipte apne ve hipopneler ile birlikte saate 9 sıklığında tekrarlayan solunum eforunda artış şeklinde olmak üzere tüm gece boyunca toplam saate 37 kez anormal solunum olayı saptandı. Uyanıklık ortalama oksijen satürasyonu %94 olup, minimum oksijen satürasyonunun anormal solunum olayları ile birlikte %80'e dek düştüğü izlendi. Elektrokardiyografi kayıtları incelendiğinde, anormal solunum olaylarına eşlik eden bradi-taşiaritmiler şeklinde ritim bozukluğu görüldü. OUAS tanısı konulan hastaya pozitif hava yolu basıncı tedavisinin düzenlenmesi amacı ile ikinci kez PSG tetkiki yapıldı ve sabit 7 cmH₂O basıncı altında horlama ve her tipte anormal solunum olaylarının etkin bir şekilde kontrol altında alındığı saptandı.

Düzenli pozitif hava yolu basıncı tedavisi altında olan hastanın OUAS ile ilişkili ilk başvuru şikayetlerinin tamamen ortadan kalktığı görüldü; ancak bir yıllık takip süresi içerisinde hastada birkaç kez tekrarlayan presenkop atakları izlendi. Kardiyoloji birimince değerlendirilen ve 24 saatlik ritim holter monitorizasyonu yapılan hastada, gece ortaya çıkan sinüs arresti epizotlarının varlığı tespit edildi. Bunun üzerine tekrar PSG tetkiki yapılan hastada, hızlı göz hareketleri (REM) uykusu evresi döneminde, anormal solunum olaylarından bağımsız bir şekilde ortaya çıkan sinüs arresti epizotları gözlemlendi. Hasta kardiyoloji polikliniğinde takibe alındı; ve yıllık periyotlarda tekrar edilen 24 saatlik ritim holterinde bu kez ritim bozukluğunun artmış olduğu saptandı. İkinci kez yapılan ritim holter tetkikinde toplam 147 adet supraventriküler erken atım ve 88 adet ventriküler erken atım ile birlikte sadece geceleri ortaya çıkan, 2,5 saniye ve üzerinde (en uzun 7 saniye) toplam 10 adet sinüs arresti izlendi (Şekil 1). OUAS ile ilişkili şikayetleri olmamasına karşın, noktürnal ritim bozukluğu ilerleme gösteren hasta tekrar retitrasyon amacı ile PSG tetkikine alındı. Son yapılan PSG tetkikinde, REM uykusu evresinde ortaya çıkan ve anormal solunum olayları ile eş zamanlı olarak izlenen sinüs arresti epizotları saptandı (Şekil 2). Hastada etkin pozitif hava yolu basıncı tedavisi 6-12 cmH₂O basınç aralığında olacak şekilde düzenlendi ve 24 saatlik ritim holter tetkiki tekrarlandı. Son yapılan ritim holter tetkikinde ventriküler ve supraventriküler erken atımların belirgin derecede azaldığı, sadece uykuda ortaya çıkan 2,5 saniye ve üzerindeki sinüs arresti epizotlarında hafif düzeyde azaldığı gözlemlendi. Uykusu ve bozuklukları biriminin yanı

Şekil 1. Yirmi dört saatlik ritim holterde gece uykusu esnasında izlenen sinüs arresti atağı

sıra, kardiyoloji anabilim dalı tarafından düzenli olarak takip edilen hastaya, OUAS tedavisi altında ek müdahaleye gerek duyulmadı ve presenkop ataklarının da olmaması nedeniyle kalp pili implantasyonu endikasyonu konulmadı.

Sağlıklı Uykuda Kardiyovasküler Fizyoloji

Uyanıklıktan non-REM (NREM) uykusu evresine geçişle birlikte, parasempatik aktivitede artma ve sempatik aktivitede azalma izlenir. Bu durum, kalp hızı, kan basıncı, sistemik vasküler direnç ve kardiyak debide (output) azalmaya yol açar. Sağlıklı yetişkinlerde toplam uykusu süresinin yaklaşık %75-85'i NREM uykusu evresinden oluşur; bu nedenle uykusu genel olarak parasempatik aktivitenin hakim olduğu bir zaman dilimi ve kardiyovasküler sessizlik dönemi olarak kabul edilir (12,13). NREM uykusu evresinden REM uykusu evresine geçiş sırasında ise, sempatik sistem belirgin olarak baskın hale geçer ve buna bağlı olarak ritim bozukluğuna olan yatkınlık artarak uyanıklık esnasında görülen seviyelere yaklaşır (13).

Sağlıklı Uykuda Ritim Bozuklukları

Sağlıklı uykusu, yukarıda bahsedilen fizyolojik değişikliklere bağlı olarak, bazı iyi huylu aritmilere zemin hazırlamaktadır. Bilinen hiçbir kalp hastalığı veya uykusu bozukluğu olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda, sinüs aritmisi, sinüs bradikardisi, 2,5 saniyeye kadar sürebilen sinüs arrestleri ve birinci derece atriyoventriküler bloklar yaygın olarak bildirilmiştir (14). Sinüs aritmisi fizyolojik olarak kabul edilir, nitekim inspirasyon esnasında R-R mesafesi azalır ve kalp atış hızı değişkenliğinde artışa yol açar. Fizyolojik bir değişiklik olmasına karşın, kalp atış hızı değişkenliğinin azalması, kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olarak saptanmıştır (15). NREM uykusu evresi sırasında, vagal aktivite artışına bağlı olarak bradiaritmiler uyanıklık dönemine göre daha sıklıkla ortaya çıkarlar (16). Uykunun ikinci yarısında ise, REM uykusu evresinin daha baskın hale gelmesi ile paralel olarak, sempatik aktivitede artış ile birlikte kan basıncında, kalp atım hızında ve kalp debisinde artış olur. Bu değişiklikler, fizyolojik kabul edilmekle birlikte, kardiyovasküler olayların özellikle sabahın erken saatlerinde görülme sıklığının artmasından da sorumlu tutulmaktadır (17). Buna karşın, uykusu esnasında ortaya çıkan ritim bozuklukları, esas olarak otonom

Şekil 2. PSG'de REM uykusu evresinde anormal solunum olayı ile eş zamanlı sinüs arresti atağı

PSG: Polisomnografi, REM: Hızlı göz hareketleri

sistemindeki değişkenliklerin bir yansıması olarak kabul edilirler ve ritim bozukluğu ile ilişkili semptomlar eşlik etmediği sürece müdahale gerektirmezler (18).

OUAS'de Kardiyovasküler Değişiklikler

OUAS, uyku süresince tekrarlayan üst solunum yolunda obstrüksiyon ile birlikte oksihemoglobin düzeylerinde azalmaya neden olur, obstrüksiyonun açılması amacıyla inspiratuvar çaba artar ve bu durum kısa süreli uyanıklık periyotları (arousal) ile sonlanır (19). Uyku süresince tekrarlayan bu hipopne/apne epizotları hemodinamik, otonom, nöroendokrin, enflamatuvar ve metabolik bozukluklara neden olur (20). Akut etkilerin yanı sıra, hastalığın kronik tabiatı nedeniyle uzun vadede özellikle kardiyovasküler ve nörolojik sistemlerde olmak üzere pek çok hastalık için risk faktörü oluşturur. Çok sayıdaki çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklar OUAS'de çok daha yüksek sıklıkta saptanmış ve OUAS'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21,22). Bunlar arasında, özellikle, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve kardiyak ritim bozuklukları sayılabilir (3,4,7,8,23,24). OUAS'de kardiyovasküler hastalıkların ve kardiyak ritim bozukluklarının ortaya çıkması ile ilişkili en önemli mekanizmalar aşağıda ele alınmıştır (Şekil 3).

Noktürnal Aralıklı Hipoksi

Hipoksemi gerek bradikardik gerekse taşikardik aritmileri tetikleme potansiyeline sahiptir (25). OUAS'de anormal solunum olaylarının sonunda ortaya çıkan hipoksi, karotis cisim kemoreseptörlerinin uyarılmasına neden olur, bu durum vagal afferentler aracılığıyla refleks bradikardi ile birlikte atriyoventriküler blok, sinüs arresti ve asistoli gibi bradikardilere yol açabilir (6,25). Diğer yandan, hipoksi, sempatik aktivite artışına da yol açarak taşikardiye neden olabilir (22). Kesitsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, uyku sırasında kaydedilen oksijen desatürasyonlarının sayısı ve derecesi ile ilişkili olarak aritmilerde bir artış olduğunu ortaya koymuştur (6,26).

Şekil 3. OUAS'de izlenen kardiyak aritmilerin fizyopatolojisi
OUAS: Obstrüktif Uyku Apne sendromu

Otonom Dengesizlik

OUAS hastalarında, anormal solunum olayının başlangıcında vagal aktivasyonda bir artış izlenir ve bu durum bradikardilere için yatkınlık oluşturur. Üst solunum yolu obstrüksiyonunun devam etmesi, sempatik tonusta bir artışa neden olur ve tekrarlayan ataklar ile birlikte aşırı sempatik aktivite süregelen hale gelerek uyanıklık dönemlerinde de devam eder (7,27). Artmış sempatik aktivite, kalp atım hızı değişkenliğinde azalma ve kan basıncı değişkenliğinde artma ile şekillenir (28). Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, OUAS hastalarında sadece uyku esnasında değil, uyanıklık dönemlerinde de sempatik aktivitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28). Otonom sinir sistemindeki bu değişikliklerin (özellikle sempatovagal dengesizliğin), etkileri kesin olarak ortaya konulamamakla birlikte, kardiyak aritmogenez üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir (29-31). Nitekim, sempatik tonusun kalıcı bir şekilde artması ile atriumdaki elektriksel yapının anormal bir şekilde yeniden şekillendiği (remodelling) ve böylelikle supraventriküler aritmilerin ve özellikle de atriyal fibrilasyonun (AF) ortaya çıktığı öne sürülmüştür (32). Özetle, tipik bir hipopne/apne atağında önce bradikardi izlenir, ardından giderek artan periferik sempatik nöral aktivite ile birlikte taşikardik ritim bozuklukları ortaya çıkar. OUAS'nin altın standart tedavisi olan etkin pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile sempatik aktivitenin normal düzeylere gerilediği, randomize ve kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir (33,34).

Artmış İntratorasik Basınç

Anormal solunum olayları esnasında üst hava yolundaki obstrüksiyonun giderilmesi amacıyla üretilen inspiratuvar çaba esnasında negatif intratorasik basınç -80 mmHg düzeylerine kadar artabilir (35). Her bir anormal solunum olayı ile birlikte tekrarlayan negatif basınç artışları, kalp kası duvarında ve intratorasik damar yapılarında gerilmeye neden olur. Bu durum, özellikle atriumlarda ve sol ventrikül duvarında, kısa vadede elektriksel olarak, uzun vadede ise mekanik olarak yeniden şekillenmeye (remodelling) ve dolayısıyla atriyo-ventriküler aritmilerin ortaya çıkmasına yol açar (20,36).

Pulmoner ve Sistemik Hipertansiyon

OUAS, yukarıda ele alındığı üzere, özellikle aralıklı hipoksi ve sempatovagal aktivasyon yolları ile, hem pulmoner hem de sistemik hipertansiyona neden olan için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun kardiyak ritim bozuklukları ve özellikle AF gelişimi üzerindeki önemli katkısı göz önüne alındığında, OUAS'nin indirekt mekanizmalar üzerinden de kardiyak ritim bozukluklarının gelişimine katkıda bulunduğu söylenebilir (37). Ek olarak, pulmoner hipertansiyonun atriyal ve ventriküler yeniden şekillenmeye (remodelling) yol açtığı da bilinmektedir (38).

Kardiyak Yeniden Şekillenme (Remodelling)

OUAS'de her bir obstrüktif anormal solunum olayı esnasında sempatik aktivite artışı ortaya çıkar, bu durum kardiyak transmural basıncında artması ile birlikte kardiyak yeniden şekillenmeye yol açar (39). Yapılan çalışmalarda, OUAS hastalarında sol atriyumun kontrol grubundakilere kıyasla daha fazla dilate olduğu ve sol

atriyum fonksiyonlarının da bozulduğu gösterilmiştir (40,41). Atriyal dilatasyon, atriyal yeniden şekillenmenin ve özellikle AF'nin anatomik altyapısını oluşturur (42). Intratorasik basınç değişimleri ve kan basıncındaki dalgalanmalar ise ventriküler hipertrofiye neden olarak ventrikül kaynaklı ritim bozuklukları için zemin hazırlar (43).

Enflamasyon

OUAS, reaktif oksijen türevlerinin üretimi için iyi bilinen bir mekanizma olan aralıklı hipoksinin doğal bir modelini oluşturur. Çok sayıdaki enflamatuvar biyobelirteç OUAS ile ilişkili bulunmuş (44) ve OUAS'nin etkin tedavisi sonrasında enflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin azaldığı gösterilmiştir (45). OUAS'de ortaya çıkan artmış pro-enflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres göstergeleri, artmış kardiyovasküler hastalık riski ve aritmogenez için önemli katkıda bulunur (46).

OUAS'de Ritim Bozuklukları

OUAS ve supraventriküler taşikardiler

Supraventriküler aritmilerin prevalansı, hafif OUAS hastalarında yaklaşık %25 oranında, şiddetli OUAS hastalarında ise %50 oranında bildirilmektedir (11). Supraventriküler ektopilerin görülme sıklığı ise %98'e kadar çıkabilmektedir (47) ve bu durum, noktörsal minimum oksijen satürasyonu ile ilişkili bulunmuştur (11). Diğer yandan, paroksizmal AF, süregelen AF veya atriyal flutter olan hastalarda da OUAS görülme sıklığı daha yüksek olarak bildirilmiş, ancak hipertansiyon ya da obezite gibi ortak risk faktörlerinin varlığı nedeniyle net bir ilişkiden bahsetmenin zor olacağı belirtilmiştir (48). Tüm dünyada en yaygın olduğu bildirilen kardiyak ritim bozukluğu AF'dir (49); muhtemelen bu nedenle OUAS ile ilişkisi en çok araştırılan ritim bozukluğudur. AF multi-faktöriyel bir hastalıktır, ancak OUAS'nin AF üzerinde bağımsız ve değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (50). Uyku kalp sağlığı çalışmasında, Apne-hipopne indeksi (AHI) 30/saat ve üzerinde olan hastalarda AF prevalansının, uyku hastalıkları olmayan hastalara kıyasla, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak dört kat artış gösterdiği ortaya konulmuştur (51). Bir diğer çalışmada, Gami ve ark. (52), 3,542 yetişkinin katıldığı geniş bir kohort çalışmasında, 65 yaşından küçük bireyler için gerek OUAS varlığının (AHI $\geq$ 5/saat) gerekse noktörsal oksijen desatürasyonunun AF için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Noktörsal Oksijen Desatürasyon indeksi ile AF'nin tekrarlama riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu da bildirilmiştir (53). OUAS ile AF arasındaki patofizyolojik bağlantıların ortaya konulması için halen yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, yukarıda bahsedildiği üzere, otonom dengesizlik, hipertansiyon ve atriyal dilatasyon yolları üzerinden OUAS'nin AF gelişimine neden olduğu ya da en azından katkıda bulunduğu söylenilebilir. OUAS hastalarında izlenen AF sıklıkla paroksizmaldir ve bu nedenle kardiyak monitörizasyonda dikkat edilmediği durumlarda gözden kaçabilir. Monahan ve ark. (54) uyku sırasındaki paroksizmal AF riskinin özellikle anormal solunum olayını takiben kısa bir süre içerisinde geliştiğini bildirmişlerdir. Schulz ve ark.'nın (55) yayımladıkları bir olgu sunumunda da, belirgin oksijen desatürasyonuna yol açan uzun süreli

bir apne atağını takiben paroksizmal AF'nin ortaya çıktığı gösterilmiştir (55). Bu ve benzeri çalışmalar, hipopne/apne epizotları ile AF gelişimi arasında doğrudan bir zamansal bağlantıyı işaret etmektedir ve hastalığın şiddetinden ziyade anormal solunum olayının süresinin ve desatürasyon derecesinin AF'nin tetiklenmesinde önemli olduğunu vurgulamaktadır. Paroksizmal AF'nin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için oldukça önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde, bu hastaların OUAS açısından mutlaka değerlendirilmeleri gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Altın standart tedavi olan pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile OUAS'nin etkin bir şekilde tedavi edildiği hastalarda kardiyovasküler hastalık riski azalmaktadır (56). OUAS tedavi edilmediğinde, kardiyoversiyon veya kateter ablasyon uygulanan AF hastalarında yüksek oranda nüks bildirilmiştir (57), etkin OUAS tedavisi alan hastalarda ise kardiyoversiyon sonrasında AF nüks riski %50 oranında azalmıştır (58). OUAS tedavisi sonrasında AF tedavisinde kullanılan antiaritmik ilaç ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (59).

OUAS ve ventriküler taşikardiler

Uyku kalp sağlığı çalışması, OUAS ile ventriküler aritmiler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada, OUAS olan hastalarda, sağlıklı popülasyona kıyasla daha yüksek oranlarda ventriküler ektopi (yaklaşık %25) ve sürekli olmayan (non-sustained) ventriküler taşikardi atakları (%5) bildirilmiştir (51). OUAS hastalarında izlenen ventriküler erken atımlardaki artışın esas olarak hipopne/apne epizotlarının sonunda ve noktörsal oksijen desatürasyonlarının en belirgin olduğu dönemlerde ortaya çıktığı görülmüştür (60). Kötü seyirli kardiyak aritmiler ve ani kardiyak ölüm için bir risk faktörü olarak tanımlanan QT uzaması (60,61), OUAS hastalarında anormal solunum olayının başlangıcında görülür; olayın sonrasında görülen hiperventilasyon esnasında ise kısılır (62). Her ne kadar OUAS'nin ventriküler taşikardiler için bir risk faktörü olduğu daha net bir şekilde ortaya konulmuş olsa da, OUAS tedavisinin ventriküler taşikardiler üzerindeki olumlu etkileri ne yazık ki gösterilememiştir. Birkaç olgu serisinde OUAS'nin etkin tedavisi sonrasında ventriküler ektopilerde azalma bildirmiştir (56,63), ancak daha hayati önem taşıyan ventriküler taşikardi ve fibrilasyon şeklindeki ritim bozukluklarını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

OUAS ve bradiaritmiler

Toplam uyku süresinin büyük bir kısmını NREM uyku evresi oluşturmaktadır; bu nedenle uyku esnasında parasempatik tonusun hakim olduğu söylenilebilir. Bu durum, noktörsal bradiaritmiler için önemli bir yatkınlık oluşturur. Fizyolojik etmenlerin yanı sıra, OUAS'de görülen aralıklı hipokseminin de vagal aktivite artışına ve bradiaritmisi gelişimine ek katkısı vardır (26). Buna karşın, OUAS hastalarında bradiaritmisi prevalansı üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir; artmış bir görülme sıklığından bahseden çalışmaların yanı sıra (51,64), artışın olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (65). Sonuçlar arasındaki bu farklılık, OUAS'nin şiddeti ve kardiyak izlem süresindeki değişkenlikler ile açıklanabilir. Nitekim deri altına yerleştirilen kayıt elektrotları (insertable loop

recorder) ile yapılan prospektif bir çalışmada, orta ve şiddetli OUAS hastalarının %50'sinde ciddi nokturnal bradiaritmiler tespit edilmiş ve OUAS'nin pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile etkin tedavisi sonrasında anlamlı bir azalma gösterilmiştir (66). Ancak yine de, semptomatik hastalarda, pozitif hava yolu basıncı tedavi uyumunun düşük olması nedeniyle, kalp pili implantasyon tedavisine alternatif olması beklenmemekte, iki tedavinin de birlikte uygulanması önerilmektedir.

Sinüs arresti, atriyal sinüs nodunun ileti oluşturmadağı durumlarda meydana gelir; sağlıklı bireylerde 2,5 saniyeden daha uzun süreli arrest beklenmez (14). Buna karşın, Guilleminault ve ark.'nın (67) yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı genç erişkinlerde özellikle uykunun fazık REM döneminde ortaya çıkan ve 9 saniyeye kadar sürebilen sinüs arresti bildirilmiştir. Bu durum, REM uykusu evresinde fizyolojik olarak ortaya çıkan ani sempatik aktivite kaybı ve/veya abartılı vagal tonus ile ilişkilendirilmiştir (68). REM uykusu evresi ile ilişkili bradiaritmik sendromu olarak tanımlanan bu tabloda çoğu hastanın asemptomatik olduğu bildirilmiş, semptomatik olan hastalarda ise kardiyak pil implantasyonu tedavisi önerilmiştir (67). OUAS hastalarında anormal solunum olayları da sinüs arresti için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Sağlıklı kontrollere kıyasla OUAS olan hastalarda sinüs arresti epizotlarının süresinin belirgin şekilde (15 saniyeye kadar) uzadığı ve etkin OUAS tedavisi sonrasında azaldığı gösterilmiştir (69).

OUAS ve ani kardiyak ölüm

OUAS ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür ve ani kardiyak ölüm riski nokturnal hipoksemi (<%78) ve AHI (>20/saat) düzeyleri ile orantılı bir şekilde artmaktadır (70). Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, OUAS hastalarında uyku esnasında ani kardiyak ölüm riski 2,6 kat artmış bulunmuştur. Genel popülasyonda ani kardiyak ölümlerin sabah ile öğle saatleri arasında olduğu, buna karşın OUAS hastalarında gece yarısı ile sabah saatleri arasında olduğu gösterilmiştir; buna göre OUAS hastalarının %46'sı uykuda eks olurken, OUAS olmayan bireylerde uykuda ani kardiyak ölüm oranı %21 olarak saptanmıştır (71). OUAS hastalarında ani kardiyak ölüm ile en sık ilişkilendirilen patolojiler kardiyak aritmilerdir. Artmış sempatovagal dengesizlik ve aralıklı hipoksiye bağlı olarak sinüs arresti, atriyoventriküler bloklar ve ventriküler aritmiler ani kardiyak ölümlere yol açabilir (72,73). Ancak ventriküler asistoli, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi kötü seyirli aritmiler en önemlileridir (6).

Sonuç

OUAS'nin kardiyak ritim bozukluklarına neden olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Altta yatan mekanizmalar çok sayıda olup, nokturnal aralıklı hipoksi ve sempatovagal aktivasyon en önemlileridir. OUAS hastalarında, uykunun fizyolojik etkilerine eklenen patolojik süreçler, gerek selim gidişli gerekse kötü seyirli aritmilere yatkınlık oluşturmaktadır. Bu bilgiler ışığında, kardiyak ritim bozukluğu olan hastalarda, gece PSG tetkiki yapılarak OUAS'nin araştırılması yerinde olacaktır. OUAS ile ilişkili kardiyak ritim bozukluklarında OUAS'nin etkin tedavisi önemli bir katkı sağlayabilmektedir. Burada sunduğumuz hastada olduğu gibi,

pozitif hava yolu tedavisi ile OUAS'nin etkin bir şekilde kontrol altına alınması, klinik olarak asemptomatik olan bir kardiyak aritmi hastasında yeterli bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak kardiyak açıdan semptomatik olan hastalarda sadece anormal solunum olaylarının ortadan kaldırılması yeterli bulunmamakta ve kardiyak pil implantasyonu önerilmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.Y., G.B.Ş., D.K., Dizayn: G.B.Ş., D.K., Literatür Arama: O.Y., Yazan: O.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJO. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-10.
2. Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717.
3. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T, American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American heart association/American college of cardiology foundation scientific statement from the American heart association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the national heart, lung, and blood institute national center on sleep disorders research (national institutes of health). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717.
4. Lattimore JDL, Celermaier DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
5. Khurshid S, Choi SH, Weng LC, Wang EY, Trinquart L, Benjamin EJ, Ellinor PT, Lubitz SA. Frequency of cardiac rhythm abnormalities in a half million adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006273.
6. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
7. Zipes DP, Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart rhythm* 2006;3:108-13.
8. May AM, Van Wagener DR, Mehra R. OSA and cardiac arrhythmogenesis: mechanistic insights. *Chest* 2017;151:225-41.
9. Camen G, Clarenbach CF, Stöwhas AC, Rossi VA, Sievi NA, Stradling JR, Kohler M. The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 2013;113:489-96.
10. Liston R, Deegan P, McCreery C, McNicholas W. Role of respiratory sleep disorders in the pathogenesis of nocturnal angina and arrhythmias. *Postgrad Medical J* 1994;70:275-80.

11. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466-71.
12. White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985;59:384-91.
13. Mancina G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *Mass Medical Soc* 1993;328:347-9.
14. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:390-5.
15. Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages: a comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1918-22.
16. Verrier RL, Josephson ME. Impact of sleep on arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:450-9.
17. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.
18. Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, Goldfrank F. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol* 1964;19:417-22.
19. Narkiewicz K, Van De Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:772-6.
20. Chan KH, Wilcox I. Obstructive sleep apnea: novel trigger and potential therapeutic target for cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Therap* 2010;8:981-94.
21. Hung J, Whitford E, Hillman D, Parsons R. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4.
22. Leung RS, Douglas Bradley T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;164:2147-65.
23. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders. *J Electrocardiol* 2012;45:508-12.
24. Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review. *Int J Cardiol* 2017;228:967-70.
25. Daly MdB, Scott MJ. The cardiovascular responses to stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J Physiol* 1963;165:179-97.
26. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *Journal Clin Invest* 1982;69:1286-92.
27. Khayat R, Patt B, Hayes D. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart Fail Rev* 2009;14:143-53.
28. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clinical invest* 1995;96:1897-904.
29. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation Res* 2014;114:1004-21.
30. Ng GA, Brack KE, Coote JH. Effects of direct sympathetic and vagus nerve stimulation on the physiology of the whole heart-a novel model of isolated Langendorff perfused rabbit heart with intact dual autonomic innervation. *Exp Physiol* 2001;86:319-29.
31. Jo J, Blasi A, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo M. Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1103-H112.
32. Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Res* 2002;54:230-46.
33. Leung RS. Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:324-38.
34. Bradley T. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:459-79.
35. White SG, Fletcher EC, Miller C. Acute systemic blood pressure elevation in obstructive and nonobstructive breath hold in primates. *J Appl Physiol* 1995;79:324-30.
36. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;9:321-7.
37. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
38. Atwood Jr CW, McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:72S-7S.
39. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiological Rev* 2010;90:47-112.
40. Oliveira W, Campos O, Lira-Filho EB, Cintra FD, Vieira M, Ponchiroli A, de Paola A, Tufik S, Poyares D. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1355-61.
41. Altekin RE, Yanikoglu A, Karakas MS, Ozel D, Kucuk M, Yilmaz H, Demir I. Assessment of left atrial dysfunction in obstructive sleep apnea patients with the two dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Res Cardiol* 2012;101:403-13.
42. Todd K, McIntyre WF, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Nat Sci Sleep* 2010;2:39.
43. Cioffi G, Russo TE, Stefanelli C, Selmi A, Furlanello F, Cramariuc D, Gerdts E, de Simone G. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *J Hypertens* 2010;28:1074-82.
44. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:25-34.
45. Karamanli H, Özol D, Ugur KS, Yıldırım Z, Armutçu F, Bozkurt B, Yigitoglu. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath* 2014;18:251-6.
46. Murri M, García-Delgado R, Alcázar-Ramírez J, Fernández-Ramos A, Alcaide J, Cardona F, Tinahones FJ. Effect of CPAP on oxidative stress and circulating progenitor cell levels in sleep patients with apnea-hypopnea syndrome. *Respir Care* 2011;56:1830-6.
47. Craig S, Pepperell JC, Kohler M, Crosthwaite N, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res* 2009;18:329-36.
48. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008;29:1662-9.
49. Benjamin EJ, Chen P-S, Bild DE, Mascette AM, Albert CM, Alonso A, Calkins H, Connolly SJ, Curtis AB, Darbar D, Ellinor PT, Go AS, Goldschlager NF, Heckbert SR, Jalife J, Kerr CRR, Levy D, Lloyd-Jones DM, Massie BM, Nattel S, Olgin JE, Packer DL, Po SS, Tsang TSM, Van Wagoner DR, Waldo AL, Wyse DG. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation* 2009;119:606-18.
50. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.
51. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S, Sleep Heart Health Study. Association

- of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;173:910-6.
52. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565-71.
53. Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Muraki I, Noda H, Shimamoto T, Iso H. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart* 2006;92:1854-5.
54. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, Punjabi N, Sanders M, Quan SF, Resnick H, Redline S. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1797-804.
55. Schulz R, Eisele H, Seeger W. Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:174.
56. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, Koyama J, Yamazaki K, Ikeda U. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels* 2010;25:63-9.
57. Bitter T, Noelker G, Vogt J, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: The independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:18-25.
58. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-94.
59. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:300-5.
60. Ryan CM, Juvet S, Leung R, Bradley TD. Timing of nocturnal ventricular ectopy in heart failure patients with sleep apnea. *Chest* 2008;133:934-40.
61. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33.
62. Gillis AM, Stoohs R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14:346-50.
63. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-5.
64. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias: is there a relationship? *Am Rev Resp Dis* 1993;148:618-21.
65. Becker H, Koehler U, Stammnitz A, Peter J. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998;53(Suppl 3):S29-32.
66. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, Siafakas NS, Vardas PE. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004;25:1070-6.
67. Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. Sinus arrest during REM sleep in young adults. *N Eng J Med* 1984;311:1006-10.
68. Holty JEC, Guilleminault C. REM-related bradyarrhythmia syndrome. *Sleep Med Rev* 2011;15:143-51.
69. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Resp J* 1998;11:434-9.
70. 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.
71. 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.
72. Schäfer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997;111:387-93.
73. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-5.