

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu'nda Morbidite, Mortalite ve Komplikasyonlar

MORBIDITY, MORTALITY AND COMPLICATIONS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Dr. Aylin BİCAN,^a Dr. İbrahim Hakkı BORA^a

Nöroloji AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA

Özet

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) tanısı alan hastalar çok sayıda sistemik hastalık gelişimi açısından riskler taşımaktadırlar. OSAS'a sıklıkla hipertansiyon başta olmak üzere, konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, inme, kardiyak aritmi, pulmoner hipertansiyon ve nöropsikiyatrik hastalıklardan sıklıkla rastladığımız depresyon eşlik etmektedir. OSAS'lı hastaların gündüz aşırı uyku hali nedeniyle dikkat dağınıklığı, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü nedeniyle bilişsel işlevlerde bozukluklar meydana gelmekte günlük işlevlerde aktiviteleri belirgin bir şekilde azalmaktadır. Obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastalarda trafik kaza oranı yüksektir.

OSAS toplumda yaygın görülen ve yaşın ilerlemesiyle sıklığı artan bir hastalıktır. İleri yaşlarda diğer sistemlere ait özellikle kardiyovasküler, beyin damar hastalıkları, pulmoner hastalıkların da görülme olasılığının arttığını düşündüğümüzde OSAS ile birliktelik ve birbirilerinin sonuçlarını daha da ağırlaştırmaları kaçınılmazdır. OSAS'ın tanısı anamnez sonrası uyku laboratuvarlarında tetkik edilmesiyle kolaylıkla konulabilmekte ve ayrıca tedavi edilebilir bir hastalık olması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, inme

Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007, 3(23):34-37

Abstract

Patients having diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) have a lot of risks in view of systemic disease development. OSAS accompanied by disorders of which hypertension is the main one, congestive heart failure, myocard ischemia, stroke, pulmonary hypertension and depression, one of neuropsychiatric diseases most frequently the seen. Due to of daytime sleepiness, patient with OSAS have inattention, forgetfulness, disorders in cognitive functions owing to difficulty in performing their daily activities. The rate of having traffic accident is high in patients with OSAS.

They are susceptible to accident owing to decrease in abilities which are of great significance while driving. OSAS is a disease which is commonly seen in society and a disease whose incidence increases as people age. In order ages as we take into consideration that the possibility of developing a specially cardiovascular, stroke and pulmonary disease belonging to other system increases, the development of OSAS is inevitable. The diagnosis of OSAS is proven with polysomnography and is a treatable disease.

Key Words: Hypertension, stroke

Uyku sırasında ortaya çıkan solunum hastalıkları anlamlı morbidite ve yoğun mortalite ile birlikte olan oldukça önemli bir sağlık sorunudur.^{1,2}

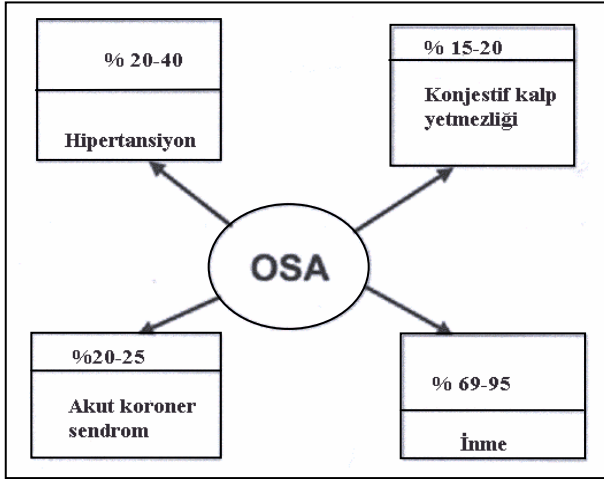
Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) tanısı alan hastalar çok sayıda sistemik hastalık gelişimi açısından riskler taşımaktadırlar. Hastalara tanı konulmasında gecikme olması, yanlış tedavi ya da tedaviye geç başlanması ya da tedavi süresinin uzaması morbidite oranlarında artma ve ağır sistemik vasküler hastalıkları birlikte getirmektedir. OSAS'a sıklıkla hipertansiyon başta olmak üzere, konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, inme, kardiyak aritmi, pulmoner hipertansiyon ve nöropsikiyatrik hastalıklardan sıklıkla rastladığımız depresyon eşlik etmektedir (Şekil 1).³⁻⁵

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Aylin BİCAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, BURSA
aylinbican@myinet.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Kardiyovasküler sonuçları: Obstrüktif uyku apnesi basit horlamadan, ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir semptomlar dizisini kapsayan bir hastalıktır.⁶⁻⁹ 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 belirgin şekilde kalp hızı ve kan basıncı belirgin şekilde artar.

Hipertansiyon OSAS'lı hastalarda bağımsız bir risk faktörü olup OSAS'ın varlığı ve şiddeti ile HT gelişimi arasında, istatistiksel anlamlı ilişki vardır. OSA'nın şiddeti arttıkça hipertansiyonun şiddeti de artmaktadır.¹⁰⁻¹³ OSAS'lı hastaların %40-60'ında hipertansiyon saptanmaktadır.¹⁴ Hipertansiyonun eşlik ettiği OSA'lı hastalarda üst solunum yollarında daralma sonucu inspirasyon sırasında ortaya çıkan negatif basıncın etkisiyle tam veya tama yakın tıkanma ile sonuçlanır. Oluşan obstrüktif tipte apne ya da hipopneler kanda oksijen saturasyonunun düşmesine ve



Şekil 1. OSAS ve komplikasyon oranları.

hiperkapniye neden olmaktadır. Obstrüksiyonu yenmek için solunum kasları aktivitesi artmakta sonunda hasta uyanma reaksiyonu ile birlikte tüm vucutta yoğun bir sempatik aktiviteye oksidatif strese maruz kalmakta ve sistemik kan basıncında ani değişikliklere yol açmaktadır.^{3,15,16} Hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalıkları, inme ve kalp yetersizliği gibi fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonun önemli oranda rol oynadığı hastalıklar ile OSAS'ın birlikteliği sıktır. Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesiyle beraber, gelişen endoteldeki değişiklikler de vasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir.^{17,18} Hipertansiyonun ortaya çıkmasında sempatik aktivasyon, böbrek üstü bezlerinden renin anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder, bunların yanında oksidatif stres, sistemik ve vasküler inflamasyonun değişik derecelerde etkilenmesi rol almaktadır.⁵ Yapılan bir çalışmada diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak OSA'da kalp yetmezliğinin olasılık oranı 2.38'den fazladır.^{19,20} Kardiyovasküler hastalıkların patogenezi bakıldığında pulmoner hipertansiyon, nokturnal aritmi, nokturnal kardiyak iskemi ve atreskleroz sayılabilir.^{12,16,21,22} OSAS'da gelişen kardiyovasküler olaylarda, ayrıca anormal koagülasyon olaylarının da rol oynadığı düşünülmektedir. OSAS'da serum fibrinojen seviyeleri ve plazma vizkozitesi artmıştır.²³ Ayrıca bu hastalarda nazal CPAP tedavisi ile normale dönen artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu da vardır.²⁴ Öte yandan, bu sendromda, fibrinolitik aktivite bozulmuş, plazminojen aktivatör inhibitör düzeyleri artmıştır.²⁵

OSAS'lı hastalarda apne ve uyanma reaksiyonları esnasında görülen güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyon atipik göğüs ağrılarına neden olabilir. Bu ağrı bazen kardiyak kökenli ağrılarla karışabilmektedir. OSAS'lı hastalarda apne sırasında vagal tonusun artmasına bağlı olarak bradikardi, apne sonrasında hiperventilasyonla birlikte artan sempatik aktivite ile taşikardi görülebilir. Has-

talar bazen uyku sırasında gelişen çarpıntı ve ritm bozukluklarını tarif edebilirler ve uyku laboratuvarlarında tetkik edilen hastalarda da tespit edilebilmektedir. Ayrıca paroksizmal atriyum fibrilasyonu, paroksizmal atriyum flutteri, ventrikül erken vuruları ve süreksiz ventrikül taşikardileri eşlik edebilir. Nadir de olsa daha ciddi aritmiler ve ani ölümler görülebilir.²⁶ Çeşitli çalışmalarda da nokturnal anjina tarifleyen OSAS'lı hastalarda koroner arter hastalığı eşlik ettiği bildirilmiştir.^{27,28} Koroner arter hastalığı olanlarda apne sonrası sempatoadrenerjik stimulasyon ve taşikardi, sol ventrikül afterloadda artma ile sonuçlanır.²⁹

OSAS tanısı alan olgularda %0.3-3.1 oranlarında hipotiroidizm saptandığı bildirilmektedir. Hipotiroidinin kendi fizyopatolojisi sonucu kardiyovasküler sistemde değişik şiddette etkilenmeye neden olmaktadır. Hipotiroidi de miks ödem ve solunum yollarındaki kaslarda tonus azalmasına neden olarak anlamlı risk oluşturmaktadır.⁴ Bu olgularda hipotiroidizmin tedavi edilmesi OSAS bulgularında düzelme sağlayabilir.³⁰

OSA'lı hastalarda apne esnasında pulmoner kama basıncı ve pulmoner arter basıncında geçici fluktuasyonlar olduğu, bazı OSA'lı hastalarda kalıcı olmayan prekapiiller pulmoner hipertansiyon geliştiği ve nazal CPAP tedavisi sonrası gerileme olduğu gösterilmiştir.²¹

OSA'da kardiyovasküler hastalıklar için belirli olan bazı biyokimyasal değerlerde anlamlı değişiklikler olduğu görülmüştür. Bu kimyasal belirteçlerden çalışmalarda sözü edilenler, homosistein, insulin rezistansı, C-reaktif protein ve leptindir.³¹

OSAS ve serebrovasküler hastalıklar: OSAS ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişki iki taraflıdır. Toplumda horlama şikayeti olan bireylerde serebrovasküler hastalık gelişme riski %2.1 ile 3.3 oranında artış göstermektedir.^{32,33} Geçici iskemik atak ya da akut inme tanılı hastalara %69-95 oranında obstrüktif uyku apne eşlik etmektedir.^{34,35} OSAS ve iskemik inmede gerçekleşen mekanizmalara bakacak olursak; Obstrüktif apnenin süresi, ortaya çıkan negatif intratorasik basıncın derecesi, oksijen desatürasyonun seviyesi ile uyumlu olarak apne esnasında kan basıncında düşme, kalp atım sayısı ve atım hacmi azalmakta, vasküler reaktivitede fonksiyonel yetersizlik ortaya çıkmakta ve kafa içi basınç artmaktadır. Bunların sonucunda serebral hemodinami bozulmakta ve perfüzyonun yetersiz olduğu bölgelerde iskemi gözlenmektedir. Apne döneminden çıkış sırasında ise uyanma reaksiyonu ile birlikte sempatik aktivitede artma ve takibinde kan basıncı artmakta, kalp atım sayısı ve kalp atım hacmi artmakta kafa içi basınç azalmaktadır. Uyku süresince tekrarlayan apne dönemleri ve apnenin sona erdiği uyanma reaksiyonu dönemlerinde ise birbirini izleyen hipoksi-hiperoksi, kan basıncında düşme ve yükselmeleri takiben kalıcı özellik kazanan kan basıncında yükselme, hiperglisemi, hiperlipidemi, fibrinojen seviyesinde artma, fibrinolitik aktivitede azalma, sempatik aktivite son-

rası kan katekolamin düzeyinde artmanın yarattığı trombosit aktivitesinde artma, homosistein seviyesinde artma, kan viskozitesinde artma gerçekleşir. Bir çok mekanizmanın aktifleşmesi ile damar duvarında doğrudan etkilenme ve hematolojik değişimler sonucu aterotrombotik süreç hızlanmakta buna bağlı iskemik olaylar ortaya çıkabilmektedir. Kan basıncındaki ve kalp atım sayısındaki hızlı değişim sonucu aterotrombotik veya kardioembolik nedenli iskemik olaylar ortaya çıkabilmektedir.³⁶ Uykuda solunum bozukluğu olan bireylerde ateroskleroz ve özellikle karotis intima mediada plak formasyonu gelişimi açısından risk taşımaktadırlar.³⁷ OSAS'lı hastalarda riski arttıran faktörler multifaktöriyeldir. Hipertansiyonun eşlik ettiği serebral perfüzyon bozukluğu, endotel fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz, tromboz ve paradoksal emboli ile serebral otonöregülasyonun bozulması birbirleriyle ilişkilidir.³⁸ Baş ağrılarının uyku sırasında ve çeşitli uyku evreleri ile bağlantılı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Uykusuzluk veya aşırı uyuma, düşük kaliteli veya yetersiz süreli uyku, genellikle baş ağrısının olası nedenleri olarak bildirilmektedir. OSAS'lı hastaların yaklaşık yarısında sabah baş ağrıları olup genellikle ağırlık hissi şeklinde frontal bölgeye lokalize olan zaman zaman analjeziklere yanıt veren ve gün içinde giderek azalan bir baş ağrısı tarif etmektedirler. Baş ağrıların, OSAS'ın ağırlığı ile doğru orantılı olduğu bildirilmektedir. Gece boyunca hipoksi ve hiperkarbi epizodları, serebral hemodinaminin değişmesi ve kafa içi basıncın artması, apne ve uyanma reaksiyonları ile uyku bölünmeleri yaşayan hasta sabah baş ağrısı ile uyanmaktadır.

Uykunun evrelerinde birey değişik düzeylerde epileptik aktiviteye maruz kalmaktadır. NREM'de talamo-kortikal inputların oluşturduğu aşırı ve yaygın senkronizasyon mevcuttur; bu da zaten hipereksitabl durumdaki kortekste epileptik aktiviteleri doğurur. NREM'de ortaya çıkan uyku içcikleri ve yavaş dalgalar, senkronizasyondan kaynaklanır. Kortikal eksitabilite, uykuda uyanıklığa göre daha fazladır. Bu özellik, uykuda inhibitör mekanizmaların daha az etkili olmasıyla birleşince, fokal epileptiform deşarjlar aktive olur. REM döneminde talamo-kortikal senkronizasyonun etkisi inhibe olur, bilateral senkronize epileptiform deşarjlar azalır. REM uyku-uyanıklık siklusundaki en güçlü antiepileptik evredir. Tekrarlayan apne ve uyanma reaksiyonları nedeniyle derin uyku ve REM uykusuna geçemeyen hasta otonom sinir sisteminin aktive olması ve motor aktivitenin artması ile nöktümal epilepsiye yatkın olmaktadır.

Obezite metabolik sendrom: OSA'lı hastaların yaklaşık %60-90 obezdir.³⁹ Metabolik sendromun bir biyokimyasal belirteci olan leptin konsantrasyonu ile uykuda solunum bozukluğu belirteci olan apne-hipopne indeksi (AHI) arasında lineer bir birliktelik vardır. Ayrıca obezite ile bağımlı olan IL-6, TNF- α ve insülin düzeyleri arasında da ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{39,40} Hastalarda dismenore, amenore, libido azalması, büyüme hor-

monu salgılanmasında sirkadien ritmin bozulması sonucu büyüme ve gelişme geriliği beklenen sonuçlardır.

Apne sırasında görülen hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki dalgalanmalar sonucunda sağ atrium duvarında oluşan gerilmelerle atrial natriüretik peptid (ADH) salınımı artmaktadır. Bunun sonucu olarak OSAS'lı hastalar gece boyunca birkaç kez tuvalete gitme ihtiyacı hissetmektedirler.

OSAS'lı hastalarda sekonder polistemi görülmekte olup gece boyunca çok sık tekrarlayan hipoksi ve reperfüzyon sonucu eritropoetin salınımı gerçekleşmektedir.

Gatroösefageal reflü OSAS'lılarda sık görülmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonu sırasında, artmış abdominal basınç ve solunum çabasının artmasıyla gastrik basınç artışı olmakta ve bunun sonucunda gastroösefageal reflü gelişmektedir. OSAS'lı hastalar geceleri göğüste yanma yakınması, ağızlarına tatsız sıvı gelmesi ile uyanmaktadırlar.

OSAS'lı hastaların ameliyat öncesi, ameliyat esnasında ve sonrasında artmış riski vardır. Sedatif ilaçlar ile üst hava yolu obstrüksiyonu daha da belirginleşmektedir. Bu açıdan OSAS'lı bir hasta opere olacağı anestesist tarafından detaylı muayenesinin yapılması gerekmektedir.⁴¹

Ayrıca OSAS'lı hastalarda nadir de olsa iştih kaybı ve glokom gelişebileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir.

OSAS'lı hastaların gündüz aşırı uyku hali nedeniyle dikkat dağınıklığı, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güclüğü nedeniyle bilişsel işlevlerde bozukluklar meydana gelmekte günlük işlevlerde aktiviteleri belirgin bir şekilde azalmaktadır. Hastalar kendilerini iyi ve mutlu hissetmediklerini, yorgun ve bitkin olduklarını ifade etmektedirler. OSAS'lılarda kişilik değişiklikleri, agresiflik, iritabilite, anksiyete, depresyon sıklıkla görülmektedir. Sosyal aktivite, iş ve aile hayatında başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.⁴²

Obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastalarda trafik kaza oranı yüksektir.⁴³ Apnelerin sayısı ne kadar fazla ve süresi ne kadar uzun ise, gündüz aşırı uyku hali de o kadar şiddetli olmaktadır. Bu hastalarda gündüz aşırı uyku hali nedeniyle; dikkat, konsantrasyon, motor koordinasyon ve hızlı karar verme yetenekleri de azalmaktadır. Araç kullanımında büyük önem taşıyan bu yeteneklerdeki azalma nedeniyle kaza yapma riskleri de artmaktadır.⁴⁴

OSAS toplumda yaygın görülen ve yaşın ilerlemesiyle sıklığı artan bir hastalıktır. İleri yaşlarda diğer sistemlere ait özellikle kardiovasküler, beyin damar hastalıkları, pulmoner hastalıkların da görülme olasılığının arttığını düşündüğümüzde OSAS ile birliktelik ve birbirlerinin sonuçlarını daha da ağırlaştırmaları kaçınılmazdır. OSAS'ın tanısı anamnez sonrası uyku laboratuvarlarında tetkik edilmesiyle kolaylıkla konulabilmekte ve ayrıca tedavi edilebilir bir hastalık olması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Vanderveken OM, Oostveen E, Boudewyns AN, Verbraecken JA, Van de Heyning PH, De Backer WA. Quantification of pharyngeal patency in patients with sleep-disordered breathing. *QRL* 2005;67:168-79.
2. Bottini P, Tantucci C. Sleep apne syndrome in endocrine diseases. *Respiration* 2003;70:320-7.
3. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
4. 1. The International Classification of Sleep Disorders In: Michael J, Sateria MD, ed. (American Academy of Sleep Medicine-Westchester, IL) 2nd ed. 51-5.
5. Hoffmann M, Bybee K, Accurso V, Somers VK. Sleep apnea and hypertension. *Minerva Med* 2004;95:281-90.
6. Hofstein Victor, Mateika Susan. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 18-Edlund Matthew, McNamara Eileen, Millmann Richard.
7. Sleep apnea and panic attacks. *Comprehensive Psychiatry* 1991;32:130-2.
8. Franklin Karl A, Nilsson Johan B, Sahlin Carin, Nslund Ulf. Sleep apnea and nocturnal angina. *Lancet* 1995;345:1085-7.
9. Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
10. 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.
11. Pepperel JD, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2002;6:157-73.
12. Lattimore JD, Celemajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
13. Dart RA, Gregoria JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing 2003;123:244-60.
14. GarciaRio F, Racionero MA, Pino JM, et al. Sleep apnea and hypertension. The role of peripheral chemoreceptors and the sympathetic system. *Chest* 2000;117:1417-25.
15. Richert A, Ansarin K, Baran AS. Sleep apnea and hypertension: Pathophysiology mechanism. *Semin Nephrol* 2002;22:71-7.
16. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003;26:15-9.
17. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III27-32.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
19. Shadar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
20. Javaheri S. Heart failure and sleep apnea: Emphasis on practical therapeutic options. *Clin Chest Med* 2003;24:207-22.
21. Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2002;6:175-93.
22. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:669-7.
23. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-6.
24. Bokinsky 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 airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-30.
25. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995;18:188-94.
26. Köktürk O. Uykuda solunum bozukluklarının klinik belirtileri. 1. Ulusal Uyku Bozuklukları Kursu, Ankara 1998.
27. Moore T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000;117:1597-602
28. Philip P, Guilleminault C. Letter to editor; ST segment abnormality, angina during sleep and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:558-9.
29. Somers V, Flecther E. Mechanisms of hypertension in obstructive sleep apnea. In: A Pack, ed. *Sleep Apnea Pathogenesis Diagnosis and Treatment*. In: Marcel Dekker ed. New York: 2002. p.353-76.
30. Kapur VK, Koepsell TD, Demaine J, Hert R, Sandblom RE, Psaty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1379-83.
31. Philips BG, Somers VK. Sleep disordered and risk factors for cardiovascular disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:516-20.
32. Basetti C, Chervin R. Cerebrovascular diseases. In: M Kryger, T Roth, W Dement eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders; 2000. p.1072-86.
33. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J et al. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92:63-8.
34. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167-73.
35. Dyken ME, Somers VK, Yamada T et al. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-7.
36. 42. Ulusal Nöroloji Kongresi. İskemik serebrovasküler hastalıklarda risk faktörü olarak obstrüktif uyku apne sendromu. *Baki Göksan Cerrahpaşa tıp Fak. Nöroloji* 2006;23:4.
37. Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, et al. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerosis disease? of the carotid arteries?. *Eur J Neurol* 2003;10:487-93.
38. Yaggi H, Mohsenin V. Sleep disordered breathing and stroke. *Clin. Chest. Med.* 2003;24:223-37.
39. Benumof J. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. *Anesthesiol Clin North Am* 2002;20:789-811.
40. Vgontzas AN, Bixler EO, Chousos GP. Metabolic disturbance in obesity versus sleep apnea: The importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32-44.
41. Clinician's Guide to Sleep Medicine: Complications and associations of OSAS 2002;40-7.
42. Shneerson JM. Drugs and sleep. In: Shneerson JM, ed. *Handbook of Sleep Medicine*. Cambridge: Blackwell Science Ltd; 2000. p.33-58.
43. Orth M, Duchna HW, Leidag M, et al. Koterba OSAS'ta CPAP tedavisinden önce ve tedavi sırasında sürüş simülasyonu ve nöropsikolojik test uygulaması *Eur Respir J* 2005;26:898-903.
44. Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to importance of sleep disorders. *JAMA* 1993;269:1548-50.