

Asemptomatik Uyku Apnesinin Sonuçları

Consequences of Asymptomatic Obstructive Sleep Apnea

Mehmet KARADAĞ^a

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Bursa

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehmet KARADAĞ
Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği,
Bursa, TÜRKİYE
mehmetkarada@gmail.com

ÖZET Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun kardinal belirtileri, horlama, boğulma hissiyle uyanma, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Gündüz aşırı uyku hali olmayan apneli hastalar asemptomatik uyku apnesi olarak tanımlanmaktadır. Apneler, asemptomatik uyku apnesinde de, kardiyovasküler risklerin ve sistemik bozuklukların gelişmesine neden olmaktadır. Tedavi endikasyonu olarak gündüz aşırı uyku hali değil kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesi öncelikli olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu; gündüz aşırı uyku hali

ABSTRACT The main symptoms of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are snoring, awakenings with a choking sensation, witnessed apneas and excessive daytime sleepiness. The apnea patients without daytime sleepiness are determined as non-sleepy patients. The apneas results cardiovascular risks and systemic disorders even in non-sleepy patients. It is better to evaluate cardiovascular risks than daytime sleepiness as treatment indication.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome; excessive daytime sleepiness

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2012;13(Suppl):S23-S27

UYKU

Sağlıklı yaşamın çok önemli bir fizyolojik parçası olan sağlıklı uykuda bozukluk olması, farklı özelliklerde sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Son olarak 2005 yılında 2. versiyonu yayınlanan ve halen tüm dünyada büyük oranda kabul gören Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders version 2)'ye göre 85 uyku bozukluğu listelenmiştir.¹ Bu hastalıklar 8 kategoride ele alınmıştır ve 2. katogorisi uykuda solunum bozukluklarını içermektedir.

Uykuda birbirini periyodik olarak izleyen iki değişim dönemi vardır. Bunlar REM ve Non-REM dönemleridir.² REM, Rapid Eye Moment kelimelerinin baş harfleri alınarak ortaya çıkarılmış bir kelimedir. Hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku dönemini ifade etmektedir ve sağlıklı uykunun yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Uyumak üzere gözlerin kapanması ile tam uykuya geçilmesi arasındaki döneme uykuya dalmanın latent dönemi adı verilir. Bu latent dönemden sonra değişim dönemleri başlar. Önce Non-REM yüzeyel uyku, sonra derin uyku dönemini tekrar yüzeyel

uyku ve uykuya dalmanın yaklaşık 90 dakika sonrasında ilk REM dönemi takip eder. REM uykusu tamamlandığında ilk siklus tamamlanmış olur. Gece sabaha kadar, her siklus yaklaşık 80-120 dakika arasında sürecek şekilde 4-6 kez bu sirkülasyon devam eder.

Non-REM dönemi 3 evreye ayrılır. Evre 1 ve 2 yüzeysel uyku dönemini, evre 3 ise derin uyku dönemini oluşturur. EEG'de yüksek amplitüdümlü yavaş dalgalar ve içcikler gözlenir. Göz hareketleri yoktur, kas tonusu azalmıştır, nabız ve solunum yavaşlamıştır.

REM döneminde ise beyin hiperreaktivite gösterir; EEG'de uyanıklık ritmine uyan, düşük voltajlı, karma frekanslı bir trase gözlenir. Rüyalarda REM döneminde görüldüğü düşünülmektedir. Göz kaslarında aralıklı bir biçimde hızlı kasılmalar oluşur. Başta boyun kasları olmak üzere çizgili kasların tonusu ileri derecede azalmıştır, nabız hızlanmıştır, solunum hızı ve kan basıncı değişkenlik gösterir.

UYKUDA APNE

Uykuda solunum çabası, göğüs kafesini genişletmeyi, göğüs boşluğunda negatif basıncı artırarak atmosfer havasının göğüs boşluğuna dolmasını sağlamayı amaçlayan, göğüs ve karın hareketlerinden oluşur. Solunum çabası olmazsa solunum da olmaz. Bu şekilde en az 10 saniye süren, solunum çabası olmaması durumunda, oluşan apnelere santral apne denir.

Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA) ise solunum çabası olmasına rağmen, uyku sırasında en az 10 saniye olmak üzere, tekrarlayan şekilde, üst hava yollarının tıkanmasına bağlı olarak kişinin solunumunun durmasıyla karakterize bir tablodur.

Apnelerin şiddetinin belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan Apne Hipopne İndeksi (AHI), gece boyunca gelişen apne ve hipopnelerin sayısının, uyku süresine bölünerek her uyku saatine düşen, ortalama apne ve hipopnelerin sayısını ifade eder. AHI 0-5 arasında ise patolojik kabul edilmez, AHI 5-15 arasında ise hafif şiddette, AHI 15-30 arasındaysa orta şiddette, AHI >30 ise ağır şiddette apneden bahsedilir. Apnelerin sayısı hassas bir gösterge değildir. Apnelerin sürelerinin uzunluğu ve neden oldukları oksijen desaturasyonunun derinliği mutlaka değerlendirilmeye alınmalıdır.

UYKUDA APNENİN TANISI

Tanıda altın standart polisomnografidir. Ancak anamnez ve fizik muayene de son derece önemlidir. Anamnez alınırken hastanın yanında birlikte yaşadığı bir kişinin olması tanıyı kolaylaştırır. Anamnezde, uykunun geri döndürülebilir özellikte de olsa bir bilinçsizlik hali olması nedeniyle, kişinin uykuda nefesinin durduğunu ifade etmesi mümkün değildir. Obstrüktif Uyku Apnesinin kardinal semptomları; horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.

Gündüz aşırı uyku halinin saptanması için anamnezde kullanılan bazı skalalar vardır. Ülkemizde de tercih edilen ve sık kullanılan Epworth uykululuk skalası 8 sorudan oluşmaktadır (Tablo 1). Sorulara verilen cevaplara göre puanlama yapılır. Uykulama oluşabilecek durumlar sayılır, kişi hiç uyuklamıyorsa 0 puan, nadiren uyukluyorsa 1 puan, sıklıkla uyukluyorsa 2 puan, her zaman uyukluyorsa 3 puan verilir. Puanlar 0-24 arasındadır. 10 puan ve üzerinde gündüz aşırı uyku halinin var olduğu kabul edilir ve polisomnografi endikasyonu için de kullanılabilir.

TABLO 1: Epworth uykululuk skalası.

	Soru	Hiç	Nadir	Sık	Her Zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyredirken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada ya da tiyatrodaki uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Toplam Puan					

Tabloya gündüz aşırı uyku hali eklendiğinde Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA), Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) olarak tanımlanmaktadır.

Fizik muayenede tanı koydurucu özellikte standart bir bulgu yoktur ancak obezite, küçük çene yapısı, boyun çevresi genişliği, orofarenkste yumuşak dokuların özelliği, gibi riskli bulguların olup olmadığı değerlendirilmeli ve kayıt edilmelidir.

Kesin tanı polisomnografi ile konur. Polisomnografi, birçok fizyolojik parametrenin uyku laboratuvarında, gece boyunca, uyku sırasında eşzamanlı olarak kaydedilmesi, analizi ve yorumlanması işlemidir. Bu tetkikte elektroensefalogram (EEG), elektrookülografi (EOG), çene ve ekstremite elektromiyografisi (EMG), elektrokardiyografi (EKG), nazal ve/veya oral hava akımı, abdominal ve torasik solunum hareketleri, vücut pozisyonu gibi bir çok parametre kaydedilmektedir.

ASEMPTOMATİK UYKU APNESİ

Horlama ve tanıklı apne hastanın kendisi tarafından değil yakın çevresi tarafından tespit edilmektedir. Gündüz aşırı uyku hali ise hastanın ifade ettiği çok önemli bir semptomdur. Bu nedenle gündüz aşırı uyku hali tanımlamayan apne hastaları **Asemptomatik Uyku Apnesi** olarak tanımlanmıştır.

OSA hastalarının büyük çoğunluğu gün boyu aşırı uykululuk tanımlamamaktadırlar. Asemptomatik uyku apnesinin sıklığı tahminlerin çok üzerinde tespit edilmektedir. Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında OSAS sıklığı erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunurken, OSA sıklığı erkeklerde %24, kadınlarda %9 bulunmuştur.³

Ancak asemptomatik OSA'lıların tanısını koymak açısından önemli güçlükler mevcuttur. Orta ve ağır şiddetteki OSA'lılar için önerilen portabl monitorizasyon, asemptomatik OSA'lıların tanısı için genel nüfus taramasında uygun görülmemektedir.⁴ Çünkü portabl monitorizasyonda kapsamlı bir uyku tetkiki yapılamamaktadır.

Gündüz aşırı uyku hali, uyku apnesinin sonuçlarından sadece birisidir. Oysa uykuda apnelerin olması, solunumun düzensiz olması birçok klinik durumun gelişmesine neden olmaktadır. Apneler sırasında apnenin sıklığına ve süresine bağlı olarak gelişen asfiksi, solunum ihtiyacının artmasına neden olarak, solunum çabasında artışa yol açar. Üst hava yollarındaki obstrüksiyona bağlı olarak solunumun engellenmesine karşın, bu engeli aşmak için yapılan müller manevraları nedeniyle, intraplevral basınç dalgalanmaları ve intratorasik negatif ba-

sınçta artış meydana gelir. Sonuçta hipoksi, hiperkapni ve respiratuvar asidoz gelişir. Sistemik ve kardiyovasküler bozuklukların önemli bir nedeni bu değişikliklerdir.

Derin uykudan aniden yüzeysel uykuya ya da uyanıklık durumuna geçişe arousal denmektedir. Apnelere bağlı gelişen hipoksi ve hiperkapniler, arousalların gelişmesine neden olur. Sık tekrarlayan apne ve arousallar otonom sinir sistemini etkileyerek, kardiyak aritmiler, hipertansiyon, gündüz aşırı uyku hali, kişilik değişiklikleri gibi birçok sistemik, nörolojik ve psikiyatrik tabloların gelişmesine ya da şiddetlenmesine neden olur.

ASEMPTOMATİK UYKU APNESİNİN SONUÇLARI

Gece boyunca apnelere bağlı olarak gelişen hipoksemiler, sempatik aktivitede artış ve endotelial disfonksiyon sonucunda, birçok sitokinin açığa çıktığı bilinmekte, ancak bunların fonksiyonlarının anlaşılması için daha çok çalışmalara ve verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Hafif şiddette apnesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, spesifik retinoidler, karotenoidler ve tokoferoller gibi mediatörlerin vasküler hastalığa yatkınlığı arttıran değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.⁵

Gündüz aşırı uyku hali olsun ya da olmasın obstrüktif uyku apnesi, kardiyovasküler bozukluklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür.⁶ Ayrıca hipertansiyon ve endotelial disfonksiyon apne hastalarında kontrol gruplarından anlamlı şekilde fazla görülmektedir.^{7,8}

Koroner arter hastalığı açısından uyku apnesi önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubunda 1 olan koroner arter hastalığı riski; aktif sigara içenlerde 9,8, diabetes mellitusda 4,2, ve obstrüktif uyku apnesinde 3,1 kat fazla bulunmuştur.⁹

OSA koroner arter hastalığı olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde saptanmaktadır. OSA ile koroner arter hastalığı birlikte olan hastalarda prognoz, OSA olmayanlara göre daha kötüdür.¹⁰ Peker ve ark.nın araştırmasında Koroner arter hastalığı olan 62 hastanın 5 yıllık takibinde, apne, hipopne, arousal gibi patolojik solunum olaylarının gece boyunca her saate düşen ortalama sayısını gösteren, Respiratuvar Disturbans İndeks (RDI)'in kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu saptandı.¹¹

Asemptomatik obstrüktif uyku apnesi olgularının, OSAS olmasına neden olan gündüz aşırı uyku halini nelerin tetiklediği konusunda yapılan bilimsel araştırmaların farklı sonuçlar vermesi bu konuda birden fazla farklı etkenin rol oynadığını düşündürmektedir. Genel olarak uyku kayıtlarının incelenmesiyle gece boyunca

oluşan uykuda solunum bozukluklarının, beyinde neden olduğu disfonksiyonların, gündüz aşırı uyku haline neden olduğu düşünülmektedir.¹² Ancak bu disfonksiyonun hangi mekanizmalarla gündüz aşırı uyku haline neden olduğu konusunda bir netlik yoktur.

Uludağ Üniversitesinde yapılan bir çalışmada Substans P düzeyi OSAS hastalarında kontrol gruplarından anlamlı bir şekilde düşük bulunmuş ve substans P düzeylerinin, Epworth uykululuk skalası ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada gündüz aşırı uyku hali arttıkça substans P düzeyinin düştüğü tespit edilmiştir.¹³ Gündüz aşırı uyku hali olanların tedavisinde substans P kullanılmasının etkisi olup olmayacağı konusunda araştırmalar devam etmektedir.

ASEMPTOMATİK UYKU APNESİNDE TEDAVİ

Önceki yıllarda uykuda solunum bozukluklarının en dikkat çekici sonuçlarının gündüz aşırı uyku haline bağlı olarak gelişen tablolar olarak algılanması, bu konuya ilgiyi artırmış, iş ve trafik kazaları, konsantrasyon bozuklukları, sosyal problemler, çözülmesi gereken en önemli konular olarak değerlendirilmiştir. OSAS tedavisinde etkili yöntem olarak kabul edilen pozitif basınçlı havayolu (PAP) tedavilerinin amaçlarından birisi de gündüz aşırı uykululuk halinin tedavisidir.¹⁴ Tedavi endikasyonu açısından OSAS hastaları değerlendirmeye alınırken, asemptomatik hastaların tedavi edilip edilmemesi konusu, son yılların ilginç tartışma konularından birisini oluşturmaktadır.

Asemptomatik kişilerde yapılan polisomnografik incelemelerde, yaşla birlikte Apne Hipopne İndeksinin arttığı tespit edilmiştir.¹⁵ Apne Hipopne İndeksindeki (AHI) artış, hipertansiyon açısından da riski artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada 893 olgu 4 yıl takip edilmiş, AHI ve hipertansiyon risk oranları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada AHI=0 olan kişilerde 1 kabul edilen hipertansiyon riski, AHI <4,9 ise 1,4'e yükselmekte, AHI 5,0-14,9 arasında ise 2,0'ye yükselmekte, AHI≥15 ise 2,9'a yükselmektedir.⁷

Bu sonuçlar semptomlara bakılmaksızın uyku apne hastalarının tedavi edilmesi ve artan yaşla birlikte tedavide düzenlemeler yapılmasını gündeme getirmiştir. Asemptomatik hafif OSA'lı hastalarda, önemli sonuçlara neden olabilecek şiddette kardiyovasküler bozuklukların tespit edilmesi bu görüşü desteklemektedir.¹⁶

Hipertansiyon ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından asemptomatik hastaların tedavi sonuçları hala tartışmalı veriler içermektedir.

Bir çalışmada gündüz aşırı uykululuğu olan ve olmayan hipertansif OSA'lı hastalarda uygulanan CPAP tedavisinin, hipertansiyon üzerindeki etkileri araştırılmış ve uykululuğu olan hastalarda hipertansiyonun CPAP tedavisinden olumlu etkilenmesine karşılık, asemptomatik hastalarda CPAP tedavisinin hipertansiyon üzerine olumlu bir etkisi gözlenmediği bildirilmiştir.¹⁷

Bir başka çalışmada ise gündüz aşırı uyku hali olmayan, epworth uykululuk skalası 11'in altında olan, hipertansif ağır OSA hastası olan 359 olguya 12 ay süreyle CPAP tedavisi uygulanmış, sistolik kan basıncında ortalama 1,89 mmHg, diastolik kan basıncında ise ortalama 2,19 mmHg düşme sağlanmış ve bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹⁸

Uzun süreli takip ve tedavilerin sonuçları daha yol gösterici olacaktır. Obstrüktif uyku apneli hastaların tedavisinde, kardiyovasküler fatal ve fatal olmayan olay riskleri açısından tedavinin etkinliğini araştırmak için yapılan 10 yıllık bir çalışmada, toplam 1651 olgu çalışmaya alınmıştır. Çalışmada 264 sağlıklı erkek, 377 basit horlama olgusu, 403 tedavi edilmemiş hafif-orta OSA (AHI <30), 235 tedavi edilmemiş ağır OSA (AHI >30) ve 372 CPAP ile tedavi edilmiş OSA olgusu analiz edilmiştir. Tedavi edilmemiş ağır OSA'lı olgularda fatal olayların riski 2,87 kat, fatal olmayan kardiyovasküler olayların riski ise 3,17 kat daha fazla bulunmuştur.¹⁹

Bir başka çalışmada da hafif-orta OSA'da CPAP tedavisinin kardiyovasküler riski azalttığını gösteren bulgulara ulaşılmıştır.²⁰ Yapılan bu çalışmada, tüm ağırlıktaki OSA lılardan oluşan 449 olgu alınmış, 72 ay takip edilen bu olgulardan 364 hastaya; 296'sında CPAP, 48'inde BPAP, 20'sinde oral aperey olmak üzere tedavi uygulanmış, 85 hasta tedavisiz takibe alınmış. Bu olguların kardiyovasküler sistem (KVS) sonuçları takip edilmiş, tedavi edilen ve edilmeyen OSA'lı olgularda sonuçlar karşılaştırılmış. OSA'nın tedavisinin, yaş ve önceden eşlik eden kardiyovasküler komorbiditelerden bağımsız olarak KVS riskinde %64 azalma sağladığı tespit edilmiştir. Daha önce KVS hastalığı olmayan hafif-orta OSA'da KVS ataksız 10 yıl için tedavi edilen grupta %28,5 risk azalması tespit edilmiştir.

Kardiyovasküler olayların etyolojisinde önemli bir rolü olan endotel disfonksiyonunun erken tanısı ve tedavisi hedef olarak alındığında PAP tedavilerinin rolü daha önemli bir konuma gelmektedir. Yapılan bir çalışmada 10 hafif OSA'lı, 12 sağlıklı kontrol grubu ve 20 orta-ağır OSAS hastası çalışmaya alınmış, kontrollere kıyasla hafif OSA'lılarda erken vasküler endotel disfonksi-

yonu anormal bulunmuş ve CPAP tedavisinden sonra hafif OSA'lı olguların 7'sinde anlamlı düzelme meydana gelmiştir.²¹

Bu verilerin tartışıldığı metaanalizlerde ve rehberlerde asemptomatik hastalarda tedavi yapılması önerilmektedir.²² Ancak en etkin yöntem olarak kabul edilen PAP tedavilerine hasta uyumu önemli bir sorun olarak görülmektedir. Gündüz aşırı uyku hali olan bir hastanın tedavi uyumunun sağlanması açısından PAP tedavisi aldığı anda ertesi gün uykululuk yaşamaması kendisini iyi hissetmesi yeterli olmaktadır. Ancak gündüz aşırı uyku hali olmayan hastalarda bu tedavi yönteminin kabul edilebilmesi ve hasta uyumunun sağlanması için hastanın ikna edilmesi gerekmektedir. Hasta eğitimi hasta uyumunu artırmaktadır.²³

SONUÇ OLARAK

Uykuda apnesi olan hastalarda, gündüz aşırı uyku hali erkeklerde 6 hastadan birinde, kadınlarda ise 4-5 hastadan birinde görülmektedir. Gündüz aşırı uyku hali olmayan apneliler asemptomatik uyku apnesi olarak tanımlanmaktadır. Gündüz aşırı uyku hali olmasa da apnelilerin kardiyovasküler sistemde ve hipertansiyonda olumsuz etkileri istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. Asemptomatik hastalarda tedavi uygulamasının, kardiyovasküler olaylardan korunmada ve erken dönemde tedavide etkin olduğu saptanmıştır. Asemptomatik uyku apnesi hastaları kardiyovasküler riskler ve tedavinin etkinliği konusunda ikna edilerek tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2005. p.297.
2. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001; 24(12):726-31.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
4. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):737-47.
5. Day RM, Matus IA, Suzuki YJ, Yeum KJ, Qin J, Park AM, et al. Plasma levels of retinoids, carotenoids and tocopherols in patients with mild obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2009;14(8):1134-42.
6. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29(1):156-78.
7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
8. Kato M, Thomson PR, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102(21):2607-10.
9. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johanson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14(1):179-84.
10. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28(3):596-602.
11. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):81-6.
12. Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino-Murcia G. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988;94(1):32-7.
13. Ursavas A, Karadag M, Ilcol YO, Burgazlioglu B, Ercan I, Gozu RO. Relationship between serum substance P levels and daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007; 131(5):1400-5.
14. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163(5): 565-71.
15. Pavlova MK, Duffy JF, Shea SA. Polysomnographic respiratory abnormalities in asymptomatic individuals. *SLEEP* 2008;31(2):241-8.
16. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJ, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(9):984-8.
17. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006;27(6):1229-35.
18. Parati G, Lombardi C. Control of hypertension in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(7):650-2.
19. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
20. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12):1274-80.
21. Duchna HW, Stoohs R, Guilleminault C, Christine Anspach M, Schultze-Werninghaus G, Orth M. Vascular endothelial dysfunction in patients with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2006;156(21-22):596-604.
22. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Fitzpatrick M, Oliver TK, Morrison D, et al; Canadian Thoracic Society Sleep Disordered Breathing Committee. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can Respir J* 2011;18(1): 25-47.
23. Broström A, Strömberg A, Ulander M, Fridlund B, Mårtensson J, Svanborg E. Perceived informational needs, side-effects and their consequences on adherence - a comparison between CPAP treated patients with OSAS and health-care personnel. *Patient Educ Couns* 2009; 74(2):228-35.