

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA SÜREKLİ  
POZİTİF HAVAYOLU BASINCI TEDAVİSİNİN ENDOTEL  
FONKSİYONLARINA AKUT ETKİSİNİN BRAKİYAL ARTERDE AKIM  
BAĞIMLI GENİŞLEME ÖLÇÜMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. EMİNE TİRELİ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2010**

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA**  
**SÜREKLİ POZİTİF HAVAYOLU BASINCI TEDAVİSİNİN**  
**ENDOTEL FONKSİYONLARINA AKUT ETKİSİNİN BRAKİYAL**  
**ARTERDE AKIM BAĞIMLI GENİŞLEME ÖLÇÜMLERİ İLE**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. EMİNE TİRELİ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**YRD. DOÇ. DR. MURAT TULMAÇ**

**KIRIKKALE**

**2010**

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**Tez Savunma Tarihi: 28.01.2010**

**Doç Dr. Haksun Ebiñ**

**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**Jüri Başkanı**

**Yrd. Doç. Dr. Murat Tulmaç**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**Üye**

**Yrd. Doç. Dr. Vedat Şimşek**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**Üye**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazı haline getirilmesinde desteğini, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen aynı zamanda uzmanlık eğitimime sonsuz katkıları olan sayın hocalarım başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Haksun Ebinç olmak üzere tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Murat Tulmaç'a, hocalarım Yrd. Doç. Dr. M. Tolga Doğru'ya ve Yrd. Doç. Dr. Vedat Şimşek'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında bana büyük yardımları olan Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Ekici'ye ve Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Üçler Kısa'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkıları tartışılmaz olan sevgili aileme ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana daima güç veren sevgili eşim Gökhan Tireli'ye ve varlığıyla hayatımı daha da anlamlandıran oğlum Kaan'a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

Endotel, damar duvarının sağlığının sürdürülmesi, vasküler tonusun ve yapısının lokal regülasyonu ve homeostaz için gereklidir. Endotel işlev bozukluğu ile bu işlevlerdeki dengenin bozulması belirtilmektedir. Bu çalışmada obstrüktif uyku apnesi sendromlu (OUAS) hastalarda akım bağımlı genişleme (ABG) yöntemi kullanılarak nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisinin endotel fonksiyonlarına akut etkilerini göstermeyi amaçladık.

Çalışmaya yaşları 29-72 arasında olan yeni OUAS tanısı konmuş 30 hasta alındı. Hastaların CPAP titrasyonu tetkiki öncesi ve sonrası ABG ve hsCRP değerleri karşılaştırıldı.

CPAP tedavisi ile apne/hipopne indeksi (AHI) düştü ( $60.6 \pm 24.9$ ,  $9.6 \pm 7.9$ ;  $p < 0.001$ ). Hastaların oksijen desatürasyon indeksleri düzeldi ( $50 \pm 27$ ,  $6 \pm 7$ ;  $p < 0.001$ ). CPAP tedavisi sonrası hastaların kalp hızı azaldı ( $80 \pm 10$ ,  $73 \pm 8$   $p = 0.003$ ). CPAP titrasyonu öncesi ABG değerlerinde CPAP titrasyonu sonrası anlamlı artış oldu ( $8.55 \pm 5.82$  vs.  $12.08 \pm 7.17$   $p = 0.003$ ). AHI düşüş miktarı ile ABG değerlerinin düzelişi arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı ilişki tespit edilmedi. CPAP titrasyonu öncesi ve sonrası yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı.

**SONUÇ:** OUAS hastalarında CPAP tedavisi endotel fonksiyonlarına olumlu akut etki göstermiştir. CPAP tedavisinin orta derecede ve şiddetli OUAS olması muhtemel hastalarda endotel disfonksiyonuyla ilişkili hastalıkların akut tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Akıma bağlı dilatasyon, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, nazal sürekli pozitif havayolu basıncı, C-reaktif protein

## ABSTRACT

Endothelium is essential for maintaining the health of vessel wall, local regulation of vascular tonus and structure, and homeostasis. Endothelial dysfunction specifies disequilibrium of these functions. In this study we aimed to demonstrate acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) therapy on endothelial functions of patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by using flow mediated dilatation (FMD) method.

Thirty recently diagnosed OSAS patients with ages between 29 and 72 were included. FMD and hsCRP values of patients before and after CPAP dose titration test were compared.

With CPAP therapy apnea hypopnea indices were reduced ( $60.6 \pm 24.9$ ,  $9.6 \pm 7.9$ ;  $p < 0.001$ ). Recovery in oxygen desaturation indices was seen ( $50 \pm 27$ ,  $6 \pm 7$ ;  $p < 0.001$ ). Heart rates of patients were decreased after CPAP therapy ( $80 \pm 10$ ,  $73 \pm 8$ ;  $p = 0.003$ ). FMD values significantly increased after CPAP ( $8.55 \pm 5.82$  percent vs.  $12.08 \pm 7.17$  percent;  $p = 0.003$ ). Improvement of FMD values were not correlated with amount of AHI decline. hsCRP values after CPAP were not different from baseline values.

**CONCLUSION:** CPAP therapy acutely improved endothelial functions in OSAS patients. In patients with high possibility of intermediate and severe OSAS utility of CPAP therapy in acute treatment of diseases associated with endothelial dysfunction should be investigated.

**Keywords:** Flow mediated dilatation, Obstructive sleep apnea syndrome, nasal continuous positive airway pressure, C-reactive protein

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER	X
TABLolar	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Normal Endotel ve İşlevleri	3
2.2. Endotel Disfonksiyonu	6
2.2.1.Endotel disfonksiyonunun klinik önemi	6
2.3.Endotel İşlevlerinin Değerlendirilmesi	7
2.3.1.Endotel İşlevinin dolaşımdaki belirteçleri	8
Asimetrik dimetilarjinin	8
Doku plazminojen aktivatörü	8
Plazminojen aktivatör inhibitörü-1	8
Adezyon moleküller	8
2.3.2. NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlevsel testler	8
İnvaziv koroner testler	8
İnvaziv ön kol pletismografi yöntemi	9
Ultrasonografik yöntem	9
2.4.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	10
2.4.1. Obstrüktif uyku apnesinin akut etkileri	10
2.4.2.OUAS'ın gündüz uyanıkken devam eden etkileri	11
2.4.3.OUAS ve kardiyovasküler hastalıklar	11
Hipertansiyon	11
Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı	12
Atrial Fibrilasyon ve Bradikardiler	12
İnme	12

Kalp Yetmezliği	12
2.4.4.OUAS tanı ve tedavisi	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1.Hasta Seçimi	17
3.2.Çalışma Yöntemi	17
3.3.Endotel İşlevinin Ölçümü	18
3.4.Polisomnografi	19
3.5.CPAP titrasyonu ve tedavisi	19
3.5 İstatistiksel İncelemeler	20
3.6.Etik Kurul Onayı	20
4.BULGULAR	21
4.1.Çalışma Grubunun Demografik Verileri	21
5.TARTIŞMA	27
Çalışmanın kısıtlılıkları	29
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	30
7.KAYNAKLAR	31



## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ABG:** Akım bağımlı Genişleme (Flow Mediated Dilatation:ABG)

**NBG:** Nitrat Bağımlı Genişleme

**BÇ:** Bazal Çap

**hs-CRP:** Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein

**IL-6:** İnterlökin-6

**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekroz Edici Faktör alfa

**AHI:** Apne/hipopne indeksi

**ODİ:** Oksijen Desaturasyon indeksi

**EKG:** Elektrokardiyografi

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein

**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**KVH:** Kardiyovasküler Hastalıklar

**OUAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

**CPAP:** Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

**t-PA:** Doku Plazminojen Aktivatörü

**CK:** Kreatinin Fosfokinaz

**NO:** Nitrik Oksit

**eNOS:** Endotelial Nitrik Oksit Sentaz

**PAI-1:** Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

**PGI2:** Prostaglandin I2 (Prostasiklin)

**ADMA:** Asimetrik Dimetilarjinin

**SKB:** Sistolik Kan Basıncı

**DKB:** Diastolik Kan Basıncı

**L-NMMA:** NG-monometil-L-Arjinin

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Endotel hücresinin normal fonksiyonu	5
<b>Şekil 2.</b> OUAS'un patofizyolojik sonuçları	13
<b>Şekil 3.</b> OUAS ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki	14
<b>Şekil 4.</b> CPAP öncesi ve CPAP sonrası ABG değerleri	25
<b>Şekil 5.</b> Erkeklerde bazal ABG ile bazal AHİ arasındaki ilişki	25

## TABLÖLAR

<b>Tablo.1.</b> AHI'e göre OUAS sınıflaması	15
<b>Tablo.2.</b> Cinsiyet ve ek hastalıkların dağılımı	21
<b>Tablo.3.</b> OUAS grubunun demografik özellikleri	22
<b>Tablo.4.</b> Tedavi öncesi ve sonrası ABG ve NBG değerleri	26

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) toplumda en sık görülen sağlık problemlerindedir. KVH toplumda en sık ölüm sebebidir (1). Türkiye’de 3 milyon’un üzerinde koroner kalp hastası olduğu, bu sayıya her yıl net 200 bin hastanın eklendiği tahmin edilmektedir (2).

Endotel disfonksiyonu koroner arter hastalığı patogenezi ve prognozunda önemli rol oynar. Ateroskleroz süreci endotel disfonksiyonu ile başlar ve gelişir. Endotel disfonksiyonu azalmış vazodilatör yanıt ile proinflatuar ve protrombotik bir duruma kayma olarak tariflenmiştir. Endotel, damar duvarı ve dolaşan kan arasında tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Endotel hücreleri homeostaz, vazoaktivite, hücre proliferasyonu, immün reaksiyonlar, damar geçirgenliği ve inflammatuar olaylarda rol alır. Endotelden salınan en önemli vazoaktif madde nitrik oksittir (NO). Akıma bağlı makaslama kuvveti ile salınan NO vazodilatasyona neden olur. İnflamasyonu, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu, platelet adezyonunu ve subendotelial doku faktörü salınımını önler. Kimyasal ya da mekanik endotel hasarı olursa NO salınımı bozulur ve endotel disfonksiyonu gelişir. Brakiyal arterde akıma bağlı genişleme incelenerek endotel fonksiyonları değerlendirilebilir (3,8).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) miyokard infarktüsü, iskemik inme ve hipertansiyon için kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörüdür. OUAS tekrarlayan hipoksi, oksidatif stres ve sempatetik aktivite artışı ile endotel disfonksiyonu ve inflamasyona katkıda bulunarak kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olur. Bu durum endotel fonksiyonunun bozulması ve kardiyovasküler riskin artması ile ilişkilidir (4).

OUAS’da kardiyovasküler risk artışı noktürnal hipoksi şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile uyku paterni iyileşir, gündüz uyuklama ve horlama kaybolur. Apne hipopne indeksi ve oksijen saturasyonları normalleşir. Trombosit aktivasyonunda, plazminojende ve kan viskozitesinde artış önlenir. Sistemik ve pulmoner arter basınçları düzelir. CPAP tedavisi ile CRP ve katekolamin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (5).

CPAP tedavisinin endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (6). Ancak bu çalışmalarda CPAP tedavisinin endotel fonksiyonlarına akut etkileri araştırılmamıştır (7). CPAP tedavisinin OUAS'da görülen bu akut etkinin tespiti OUAS'un fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır ve tedavi endikasyonları açısından da yeni bir bakış açısı kazandırabilir.

**Çalışmamızın amacı OUAS hastalarında CPAP tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine akut etkilerini akım bağımlı dilatasyon ölçümleri ile araştırmaktır.**

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Normal Endotel ve İşlevleri

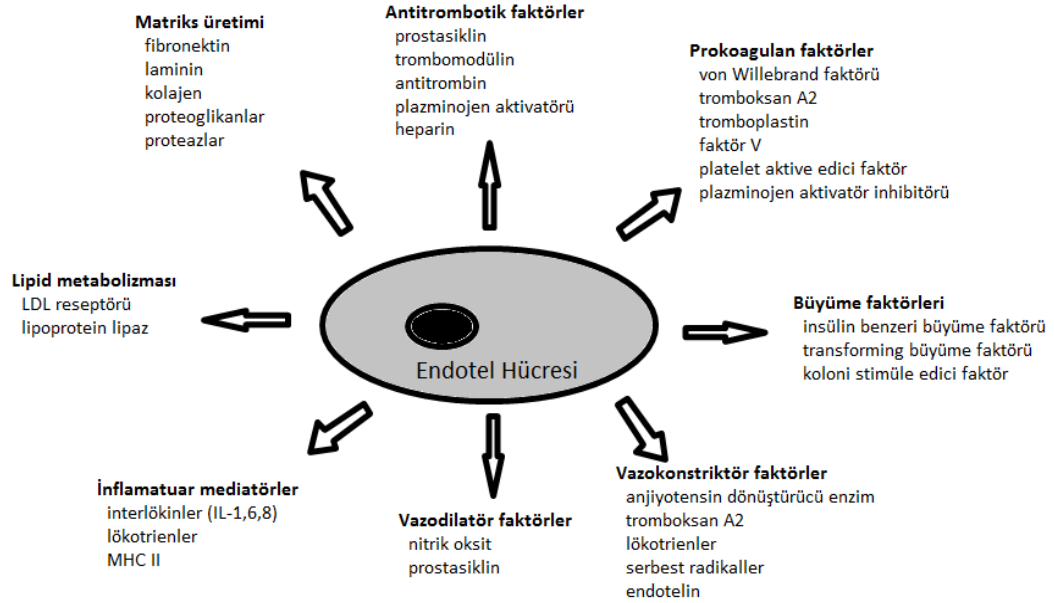
Endotel, kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan tek katlı özelleşmiş hücrelerden oluşan bir organ sistemidir. 30 yıl öncesine kadar pasif bir bariyer zannedilen damar endotelinin özel fonksiyonları olduğunun fark edilmesi aterosklerotik sürecin anlaşılmasına ve tedavisine ivme kazandırdı. O zamandan bu yana yapılan araştırmalarda dolaşımdaki kanın temas ettiği organ olarak endotel tabakasının homeostazın sağlanması, damar tonusunun ayarlanması (vazoregülasyon), damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve hatta anjiyogenezin düzenlenmesi gibi görevleri olduğu saptandı (8) (Şekil 1).

Dolaşımdaki kanla eşsiz uyumu ve nontrombojenik bir yüzey sağlaması endotelin en önemli özelliklerinden biridir. Kuvvetli antitrombotik özelliği endotelin antikoagülan, profibrinolitik ve platelet inhibe edici etkilerinden kaynaklanır. Normal fizyolojik koşullarda endotel yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikanları, trombomodulin, antitrombin, plazminojen aktivatörleri ve eikosanoidler antitrombotik bir ortam sağlar. Böylece kan akışkanlığı sağlanmış olur. Mekanik olarak ya da biyokimyasal toksinlerle endotel bütünlüğünün bozulması durumunda protrombotik durum ortaya çıkar. Endotel bu protrombotik etkiyi prokoagülan doku faktörleri, antifibrinolitik plazminojen aktivatör inhibitörü ve trombositleri aktive eden von Willebrand faktörü ve platelet aktivasyon faktörü ile sağlar (9,10).

Endotel ayrıca vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler vasıtasıyla vazoregülasyonu sağlar. Endotel kaynaklı major vazodilatör ajanlar nitrik oksit (NO) ve prostasiklidir. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler ise platelet aktivasyon faktörü, endotelin-1 ve tromboksan A<sub>2</sub>'dir. Endotel kaynaklı vazodilatörler aynı zamanda platelet inhibitörleri olup vazokonstriktörler de platelet aktive edici özelliğe sahiptirler (11,12).

Endotel tabakası damar duvarına ve dokulara kanda bulunan maddelerin ve hücrelerin geçişini de düzenler. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Endotel hücreleri salgıladıkları yüzey adezyon molekülleri ve sitokinler aracılığıyla

inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Ayrıca ürettikleri mitojenler ve büyüme faktörleri hasarlanmış damarın tamirinde önemli rol oynar (13,14).



**Şekil 1.** Endotel hücresinin fizyolojik özellikleri

## 2.2. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu azalmış vazodilatör yanıt ile proinflamatuvar ve protrombotik bir durum olarak tariflenir (15). NO biyoaktivitesinin azalması nedeniyle endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması endotel disfonksiyonunun bulgusudur. NO biyoyararlanımında azalma eNOS yapımında azalma, eNOS substrat veya kofaktör azlığında, eNOS'u aktive edecek hücrel sinyallerin azalması ya da reaktif oksijen radikalleri ile NO yıkım ürünleri nedenleri ile oluşur (16).

Endotel hücrelerinin ürettiği en önemli vazoaktif madde nitrik oksittir. NO inflamasyonu, vasküler düz kas proliferasyonunu, platelet adezyonunu ve doku faktörü salınımını önler. NO vasküler tonus ve reaktivitenin devamında anahtar roldeki endotel kaynaklı faktördür. Ek olarak bazal koşullarda anjiyotensin II ve ET-1 gibi potent vazokonstriktörlere karşı düz kas gevşemesini sağlayan esas moleküldür. NO, vasküler endotel hücrelerinde L-argininden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimiyle oluşmaktadır. Bu enzimin kofaktörleri NADP, FAD, FMN, tetrahydrobiopterin ve kalmodulindir. NO oluşumunu katalizleyen 3 farklı NO-sentaz



(NOS) izoformu vardır (17). Endotelial NOS ve nöronal NOS kalsiyuma bağımlı enzimlerdir. Bu enzimler intrasellüler kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) yoğunluğunun yükselmesiyle aktive olur. İndüklenebilir NOS ise kalsiyuma bağımlılık göstermez. İNOS diğer iki enzime göre daha fazla miktarda ve daha uzun süreli salgılanır. Kanın damar yüzeyinde makaslama kuvveti NO üretimini uyarır (18). NO endotelde oluştuktan sonra damar düz kasına diffüze olur burada çözünebilir guanilat siklaz enzimini aktive edip cGMP oluşumunu artırır.(19) cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder ve bunun sonucunda potasyum kanalları fosforile,  $Ca^{+2}$  kanalları hiperpolarize olur. Hücre içi  $Ca^{+2}$  miktarı azalır ve düz kas hücresinde gevşemeye yol açar (20).

### **2.2.1. Endotel disfonksiyonunun klinik önemi**

Endotel hasarı sıklıkla yüksek makaslama kuvveti ya da oksidatif stres sonucu oluşur. Oksidatif stres NO biyoyararlanımını bozduğu gibi LDL oksidasyonuna da neden olur. Okside LDL subendotelial boşluğa monosit ve T hücre göçünü artırarak köpük hücrelerinin oluşumuna zemin hazırlar ve bu hücrelerin salgıladığı maddelerde oksidatif stresi artırır. Oluşan kısır döngü endotel hücresi ölümü, ekstraselüler matriks yıkımı ve vasküler düz kas proliferasyonuna neden olur. Sonuç olarak endotel disfonksiyonu önce subklinik, sonra semptomatik ateroskleroza ilerler (22).

Kesin moleküler mekanizma açıklığa kavuşmasa da pek çok hastalık ve klinik durum endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara, yaş ve ailede kardiyovasküler hastalık hikayesi endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Yeni risk faktörleri olan metabolik sendrom, obezite, hiperhomosisteinemi ve CRP yüksekliğinin endotel disfonksiyonunda önemli rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Ateroskleroza olan bireylerde endotel fonksiyonları bozulmuştur. Ayrıca endotel disfonksiyonu ilerideki HT, DM ve kardiyovasküler olay gelişmesini tahmin ettirir. Endotel disfonksiyonu ne kadar şiddetliyse kardiyovasküler hastalık riski o kadar yükselmektedir (21).

Vazokonstriksiyon, koagülopati ve inflamasyon nedeniyle endotel disfonksiyonu varlığı miyokard iskemisi ve infarktüsü için de risk oluşturur. Altta yatan kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak endotel disfonksiyonu hastada

kötü prognoz işaretidir. Periferik damarlarda endotel disfonksiyonu olması koroner endotel disfonksiyonu ile paralellik gösterir. Bu durum endotel disfonksiyonunun sistemik bir hastalığın işareti olduğunu ve tüm damar yatağını etkilediğini gösterir (22).

### **2.3. Endotel İşlevlerinin Değerlendirilmesi**

Aterosklerozun belirtiler başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, belirtisiz vakalarda erken vasküler bozuklukların tanısı için yöntemler geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel işlev bozukluğu tanısı için endotele bağlı gevşemenin veya endotelden salınan ürünlerin erken gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür(23).

İdeal olarak, endotel işlevini tesbit edecek olan testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik aterosklerozu tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Ek olarak endotel işlev bozukluğu tek şekilde karşılaşılan bir olay olmadığı için, aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test olmadığı için çalışmalar endotel işlevinin dolaşan belirteçleri ve NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlevsel testler üzerine yoğunlaşmıştır.(24).

#### **2.3.1. Endotel İşlevinin dolaşımdaki belirteçleri**

##### **Asimetrik dimetilarjinin**

Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini kompetitif olarak inhibe eden endojen bir moleküldür. Koroner arter hastalarında ADMA seviyesinin arttığı, ADMA seviyesi ile endotel disfonksiyonu şiddetinin korele olduğu bildirilmiştir. ADMA seviyesi yüksek olanlarda hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, hiperkolesterolemi, karotis intima media kalınlığında artış, şiddetli periferik arter hastalığı daha sık görülür. Sonuçlar ADMA'nın endotel disfonksiyonuna neden olduğunu öne sürmektedir (25,15).

##### **Doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1**

Plazminojeni plazmine çeviren bir proteaz inhibitörü olan t-PA, endotel hücreleri tarafından sentez edilir ve salgılanır. t-PA üretimi stres, bradikinin, sitokinler ve trombin ile doğrudan ilişkilidir. Bu madde, fibrinolizisin önemli bir

düzenleyicisi olan plazminojen aktivatör-1 tarafından inhibe edilir. Normal bir endotelde, t-PA ile PAI-1 arasında hassas bir denge bulunmaktadır (26).

### **Adezyon molekülleri**

Aterosklerozun başlangıcındaki mekanizma, monositlerin endotel üzerinde toplanması ve sonrasında endotel hücre yüzeyinde, başta E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) olmak üzere adezyon moleküllerinin artışıdır (27).

### **2.3.2. NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen işlevsel testler**

#### **İnvaziv koroner testler**

İnsan koroner dolaşımında in vivo endotel fonksiyonunun değerlendirileceğini ilk kez Ludmer ve arkadaşları göstermişlerdir (28). Buna göre giderek arttırılan asetilkolin konsantrasyonları doğrudan koroner arterlerin içine infüze edildiğinde, angiografik olarak normal koroner arterleri bulunan kişilerde gevşeme olurken anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtları bulunan hastalarda asetilkoline yanıt olarak paradoks vazokonstriksiyon oluşmuştur. Ayrıca L-NMMA gibi NOS inhibitörlerinin uygulanması asetilkoline verilen vazodilatör yanıtı ortadan kaldırmaktadır. Yukarıdaki bulgular asetilkolinin normal damar endotelinden NO salınımını uyararak vazodilatasyon yaptığını, endotel disfonksiyonu olduğunda ise NO biyoaktivitesinin az olması ve asetilkolinin düz kaslara direk etkisi nedeniyle vazokonstriksiyona ya da yetersiz vazodilatasyona neden olduğu şeklinde açıklanabilir.

Koroner endotel yanıtının değerlendirilmesi endotel disfonksiyonu için altın standart testtir. Bu testte koroner arter çapında, akım hızında ve damar direncinde intrakoroner asetilkolin ve nitrogliserin infüzyonu sonrası oluşan değişiklikler kaydedilir. Vazodilatasyon ve akım yanıtı epikardiyal ve mikrovasküler endotel fonksiyonlarını gösterir (29).

#### **İnvaziv ön kol pletismografi yöntemi**

Bu yöntem ön kol arteriyel dolaşımına endotel bağımlı ve endotel bağımsız damar genişletici madde enjeksiyonu sıklıkla asetilkolin verilmesi ve daha sonra pletismografi teknikleri ile ön kol akımının değerlendirilmesine dayanır. Deneysel

olarak elde edilen ile bazal ön kol akımı oranlanarak sonuçlar bulunur. Genel olarak uygulanan yöntemde NO sentezini inhibe etmek için asetilkolin ve L-NMMA karışımı kullanılır. Böylece tam olarak asetilkoline bağlı akımın NO'ye bağlı kısmı değerlendirilebilir. Tek başına L-NMMA infüzyonu ile de NO'ye bağımlı temel akım ölçülür. İnvazif ve zahmetli bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmez (30).

### **Ultrasonografik yöntem**

Endotel disfonksiyonu ölçümünün en popüler yöntemidir. Koroner akıma bağlı dilatasyonla iyi korelasyonu vardır ve noninvazif bir işlemdir. Akıma bağımlı vasküler reaktiviteyi birçok faktör etkilediği için belli şartlar işlemiden önce oluşturulmalıdır. İşlemden önce hastalar egzersiz yapmamalı, sigara ve kafeinli içecek içmemelidir.

Brakial arterde akımı uyarmak için bir tane sfıgmanometre antecubital fossanın üzerine yerleştirilir. Sfıgmanometre sistolik basıncın 50 mmHg üzerine şişirilir ve antegrad kan akımı durdurulur ve iskemi oluşturulur. Sfıgmanometre şişirilmiş pozisyonda 5 dk tutulur. Sfıgmanometre indirildiğinde reaktif hiperemi brakial arterde ortaya çıkar. Brakial arterin 2-D görüntüleri longitudinal planda alınır. Akım hızı PW doppler arterin santral kesiminde değerlendirilir. Bazal çap ile reaktif hiperemi sonunda ölçülen çap arasındaki yüzde çap ABG olarak alınır.

NO düz kas içine difüze olan nitrogliserinden (NTG) üretilir. Nitrogliserinden endotelden bağımsız vazodilatasyon için ABG'den sonra 10 dk geçmesi gerekir. Sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprey verilir. Maksimal vazodilatasyon NTG'den sonra 3. ve 4. dk'larda ortaya çıkar. Bazal çap ile NTG verilmesinden sonra ölçülen çap nitrat bağımlı vazodilatasyon olarak alınır.(31).

### **2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu**

Uyku apnesi uyku sırasında nefes alışverişinin kısmen ya da tamamen kesilmesi nedeniyle tekrar tekrar oksijen saturasyonunda düşme sonucu uyanmalarla uykunun bölünmesi olarak tanımlanır. Uyku apnesi'nin santral sinir sisteminden uyarı gelmemesi (santral uyku apnesi) ya da üst hava yollarının tıkanması sonucu şiddetli solunum çabasıyla beraber (obstrüktif uyku apnesi) iki tipi vardır.

Batılı toplumlarda VKİ 25-30kg/m<sup>2</sup> arasındaki 5 kişiden birinde OUAS vardır

ve bunların %5'i semptomatiktir. OUAS obezite ile sıkı şekilde ilişkilidir. VKİ 30kg/m<sup>2</sup> ve üzeri olanlarda OUAS %40 oranında izlenmektedir. Kardiyovasküler morbidite ile kuvvetli ilişkisi vardır (32).

#### **2.4.1. Obstrüktif uyku apnesinin akut etkileri**

OUAS'ya bağlı tekrarlayan hipoksi ve karbondioksit retansiyonu periferik ve santral kemoreseptörleri aktive etmesiyle sempatetik sinir sistemi aşırı aktivasyonuna ve kan basıncında yükselmeye neden olur. Normalde inspiyumla -8mmHg'ye ulaşan intratorasik basınç tıkalı havayolundan solumaya çalışırken -60 mmHg'ya kadar inince aşırı venöz dönüş ve ventrikül duvar geriliminde artışa yol açar. Ayrıca şiddetli uyku apnesi katekolaminler, atriyal natriüretik peptidler ve endotelin gibi birçok vazoaaktif maddenin salınımına neden olur. Hipoksi suya dalma refleksini aktive ederek hem sempatetik aktiviteyle kalp ve beyin dışında vasküler yatakta vazokonstriksiyona hem de vagus uyarısıyla OUAS hastalarının yaklaşık %10'unda AV bloklara ve bazen sinüs arresti gibi ciddi bradikardilere neden olur (33).

#### **2.4.2. OUAS'ın gündüz uyanırken devam eden etkileri**

Gündüz uyanırken, oksijen seviyeleri normal düzeydeyken bile OUAS hastalarında sempatetik aktivite ve kalp hızı artmış, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri azalmıştır. Bu etki kemoreseptör aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çünkü %100 O<sub>2</sub> verilerek kemoreseptörler desensitize edilmesi sempatetik tonusu ve kalp hızını azaltır (34). Ayrıca CRP seviyeleri de bu hastalarda yüksektir (35). Ek olarak lökosit aktivasyonunda ve endotel hücrelerine bağlanmasında artış vardır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda, fibrinolitik aktivite bozulur, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) düzeyleri artar. Sonuçta endotel fonksiyonu bozularak trombojenik durum oluşur (36). OUAS'lı hastalarda endotel disfonksiyonunun belirteci olan NO hücre adezyon molekülleri ve fibrinojen gibi mediatörlerde değişikliklerle birlikte ateroskleroz yaygın olarak gösterilmiştir.

OUAS'lı hastalarda artmış inflamasyon tespit edilmiştir. OUAS'lı hastalarda tekrarlayan hipoksi epizodları deoksijenizasyona ve IL-6, CRP gibi proinflamatuvar sitokin artışına yol açar. Hipoksi sonucu vasküler endotelyumun oksidatif stresi ve

endotelin-1 üretimi tetiklenir. Bu durum artan inflamasyon ile sonuçlanır (37).

OUAS hastalarında endotel disfonksiyonunun mekanizmaları şekil 3'te gösterilmiştir.

### **2.4.3.OUAS ve kardiyovasküler hastalıklar**

#### **Hipertansiyon**

OUAS hem pulmoner hem sistemik hipertansiyon ile ilişkilidir. Normotansif hastalarda OUAS şiddeti ile ilerde HT gelişim riski ilişkilidir. OUAS ve HT arasında sebep sonuç ilişkisi tam netlik kazanmamıştır. Muhtemelen bu ilişki multifaktöriyeldir. Sempatetik aktivasyon, endotel disfonksiyonu, sistemik inflamasyon ve artmış endotelin seviyesi hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Non-dipper veya özellikle obez dirençli HT'lu hastalarda uyku apnesi mutlaka araştırılmalıdır. OUAS HT nedenleri arasında sayılmıştır (38,39).

#### **Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı**

Koroner kalp hastalarında OUAS nokturnal iskemiye neden olur. Nokturnal iskemi oksijen desatürasyonu, artmış sempatetik aktivite, artmış O<sub>2</sub> ihtiyacı (taşikardi ve sistemik vasküler direnç artışı nedeniyle) ve protrombotik durum nedeniyle alevlenir. OUAS varlığı koroner kalp hastalığı için kötü prognoz işaretidir. 5 yıllık takipte OUAS lularda mortalite %38 iken uyku apnesi olmayanlarda %9 dur (40). OUAS KAH'lığının bağımsız bir prediktörüdür. Gözlemsel çalışmalar da OUAS'lu kararlı angina pektoris hastalarında CPAP tedavisinin morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (41). OUAS'nun aterojenik etki mekanizması net olarak belli olmamakla birlikte OUAS'da inflamasyon, oksidatif stres ve HT endotel hasarı sebebi olabilir.

#### **Atrial Fibrilasyon ve Bradikardiler**

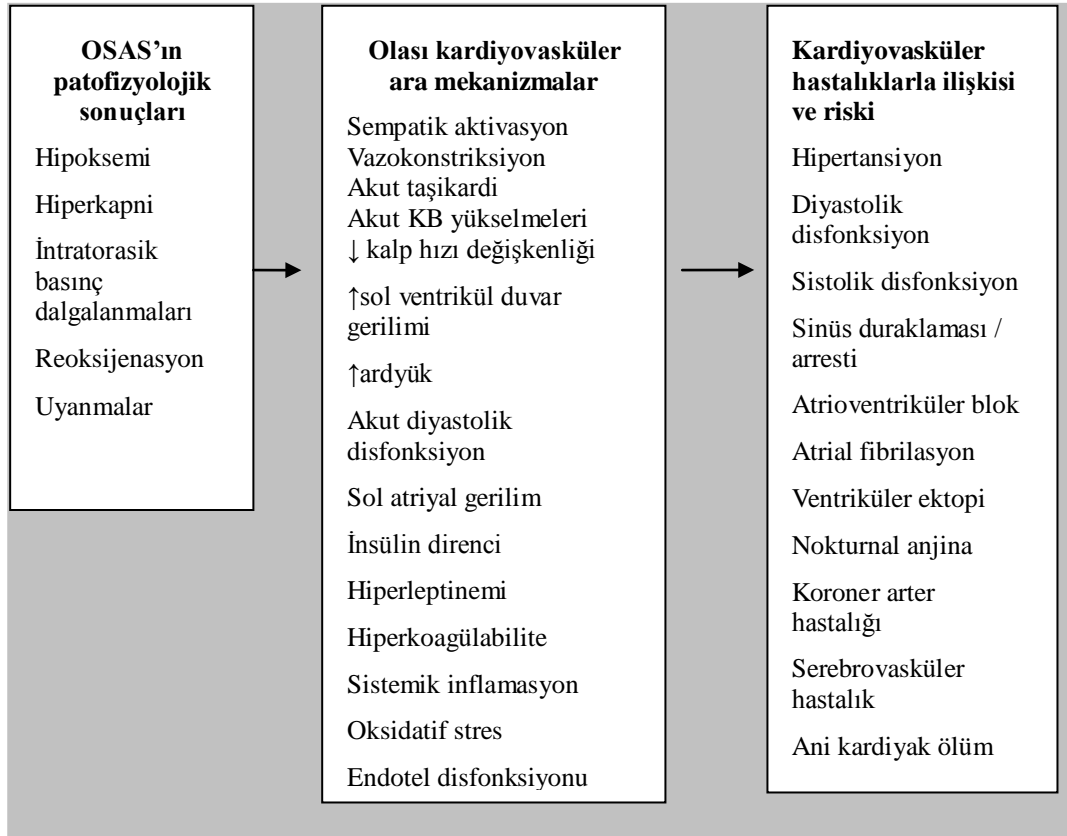
OUAS'lu hasta popülasyonunda atrial fibrilasyon (AF) daha sıktır. Kardiyoversiyon sonrası AF rekürrensi OUAS'lu hastalarda 2 kat fazladır. OUAS ilişkili hipoksi, atrial gerilim, sempatetik aktivasyon ile akut kan basıncı dalgalanmaları ve artmış CRP AF için predispozan faktörler olabilir. Artmış kardiyak vagal tonus ciddi bradikardilere (sinüs arresti, sinüs duraklaması, AV blok ) neden olur. OUAS'lu hastalarda gece ani ölüm riski artmıştır (33).

## İnme

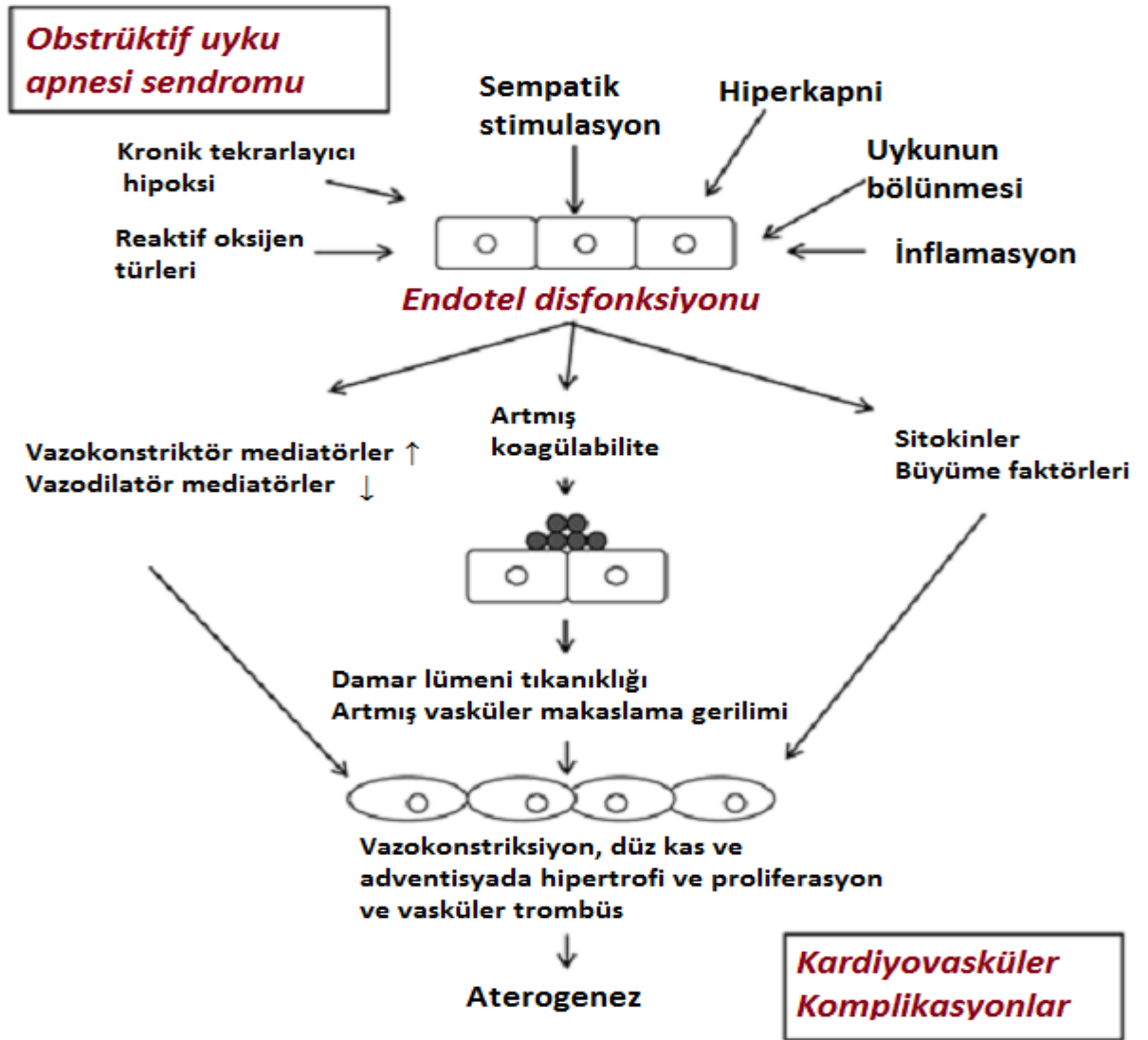
İnme ya da TİA geçiren hastalarda OUAS sıklığı daha fazladır. Bu kısmen AF sıklığındaki artışla açıklanabilir. Ayrıca ciddi ya da ağır OUAS yeni inme için önemli bir risk faktörüdür. (42).

## Kalp Yetmezliği

OUAS kalp yetmezliği (KY) ve KY'nin akut alevlenmeleri ile de ilişkilidir. KY'liğinin neden olduğu doku ödemi de OUAS'na zemin hazırlayabilir. Obez kalp yetmezliği olan hastalarda OUAS araştırılmalıdır (43). OUAS tedavisi KY kliniğinde düzelme sağlar.



Şekil 2. OUAS'ın patofizyolojik sonuçları



Şekil 3. OUAS ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki



#### 2.4.4.OUAS tanı ve tedavisi

OUAS özellikle obezite, yaş ve erkek cinsiyet gibi risk faktörleri varsa ya da gündüz uykuya meyil, halsizlik, horlama ve uykuda solunumun durması gibi semptomlar varlığında mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca dirençli HT (Non-dipper), sık nokturnal alevlenmelerle giden dirençli kalp yetmezliği, uykuda holterde iskemi, rekürren AF ya da inme gibi özel durumlarda da OUAS'dan şüphelenilmelidir. Uykuda oksimetri çalışması ve Berlin anketi gibi anketlerle OUAS ihtimali değerlendirilebilir ancak kesin tanı sadece polisomnografi ile konur. Polisomnografi'de solunum çabasına eşlik eden apne/hipopne ve oksijen saturasyonunda bozulmalar OUAS'yı gösterir. OUAS ciddiyeti apne-hipopne indeksi (AHI) ile belirlenmektedir (Tablo-1). AHI ile uyku sırasında saatlik apne ve hipopne sayısı ifade edilir. Oksijen desaturasyon indeksi (ODI) ile de uykuda saatlik oksijen desaturasyonlarının sayısı kastedilmektedir.

**Tablo 1.** Apne/hipopne indeksine göre göre OUAS sınıflaması

AHI	OUAS'nun derecesi
<5	PSG(-) basit horlama
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

AHI: Apne/hipopne indeksi, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

Kilo verme, sedatif ajanlardan, alkolden ve sırt üstü yatmaktan kaçınma gibi yaşam tarzı ve davranış değişiklikleri ile OUAS şiddeti azaltılabilir. Seçilmiş hastalarda üst solunum yolunu genişletici cerrahi girişimler düşünülebilir. Ancak faydası geçici ya da belirsiz olabilir. Orta ve ağır OUAS'nın tercih edilen tedavisi CPAP'dır. CPAP tedavisi OUAS ile ilişkili semptomları ve OUAS şiddetini azaltarak yaşam kalitesini artırır. OUAS ile ilişkili KVH riskinde de azalma sağlar. CPAP tedavisinin hipertansif hastalarda hem gece hem de gündüz kan basıncında azalma sağladığı gösterilmiştir. Nokturnal ST çökmesi ve anginalar CPAP tedavisi ile azalır. Şiddetli OUAS'da CPAP tedavisi akut kardiyovasküler olaylarda ve AF rekürrensinde azalma sağlar. KY olan OUAS hastalarında EF'da düzelme ile beraber kan basıncı ve kalp hızında azalma sağlar (44).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, Mayıs 2009-Ekim 2009 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde, horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali semptomları olan ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uyku Laboratuvarında OUAS tanısı konulan ve AHİ orta veya ağır olan ve CPAP titrasyonu için tekrar uyku testine yatırılan otuz hasta alındı. Bilgilendirilmiş onay formu okutuldu ve hastaların yazılı onayı alındı.

#### 3.2.Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan 30 hastanın anamnezleri alındıktan sonra ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Yaklaşık 10 dk destekli oturur pozisyonda dinlendikten sonra, her iki koldan, kolları kalp seviyesinde olacak şekilde tansiyonları ölçüldü ve yüksek olan değer kan basıncı olarak kaydedildi ve EKG'leri çekildi. Kiloları sabah aç, hafifçe giyinmiş, boyları ayakkabıları çıkartılmış olarak ölçüldü. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kilo(kg)/boy(metre)<sup>2</sup> olarak hesaplandı ve kaydedildi.

Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki bölgeden, ayakta en uzun horizontal çevre olarak ölçüldü. Ölçüm yapılan kişilerden karınlarını kasmamaları istenildi ve ölçüm sırasında sabit gerilimli destekli mezru kullanıldı. Kalça çevresi ayakta trokanter major'lar üzerindeki en geniş çap olarak ölçüldü. Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül ve kapak işlevleri değerlendirildi.

Hastaların venöz kan örnekleri en az 8 saat açlık sonrasında alındı. Preanalytical Solutions içeren kuru biyokimya tüpüne alınarak; kan şekeri, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH, AST, ALT, CK 'Roche-Hitachi' (New Jersey USA) otoanalizatörü ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü. Hemogram için alınan 3 ml kan, K 3 EDTA tüpüne alınarak Beckman Coulter Hmx (Florida USA) cihazında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Yine tüm hastaların CPAP titrasyonu için yatırılmadan önce ve yatırıldıktan sonra aç olarak hemogram tüpüne alınan venöz kan örnekleri +4 C° de 3500 rpm'de 10 dk NÜVE NF 1000 R santrifüj cihazında santrifüj edildi. Alınan plazmalar ependorf tüpünde -70C° de saklandı. Daha sonra toplanan plazma örneklerinin +25C° de çözünmeleri sağlandı. Alınan plazmalardan hsCRP Pathfast marka kit kullanılarak ELİSA yöntemi ile bakıldı.

### 3.3.Endotel İşlevinin Ölçümü

ABG General Electric Vivid 5 Ekokardiyografi Cihazı ve 12L Prob ile brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. İşlem oda sıcaklığında 15 dk istirahat ettikten sonra yapıldı. ABG ölçümü öncesi hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüldü. Hastalar sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. brakial arter longitudinal düzlemde, antekubital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Ultrasonografi probu sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, trase boyunca kıvrımlılığın olmadığı görüntünün en iyi olduğu bölgeden uzunlamasına olarak doppler kayıtları alındı. Sonrasında lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2-D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı EKG moniterizasyonu kullanılarak diyastol sonunda 3 kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması, bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterde akım uyarını oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için; manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartılacak şekilde şişirilerek kan akımı kesildi. Manşon 5 dk bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirildi ve ilk görüntülerin alındığı brakial arterin aynı yerinden longitudinal planda 60 sn sonrasına kadar doppler ölçümleri alındı, cihazın otomatik ölçüm sistemi ile ölçülerek kaydedildi. Doppler ölçümünden sonra tekrar 2-D görüntüleri alındı. 2-D görüntülerinden 3 farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (hiperemik çap=HÇ) olarak kaydedildi. ABG, bazal damar çapına (BÇ) göre %(yüzde) artış olarak ifade edildi.  $ABG, ABG\% = [(HÇ - BÇ) / BÇ] \times 100$  eşitliği ile hesaplandı.

NBG ölçümü için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi için manşon indirildikten sonra 10-15dk beklendi. Dilaltı nitroglicerine puf sonrası doppler ve çap

ölçümleri tekrarlandı. Lümen çapı üç kez ölçülerek ortalaması alındı ve NBG yüzdesi hesaplandı. Nitrat sonrası ölçülen damar çapı (NÇ)=Nitrat Bağımlı Genişleme Yanıtı olarak kaydedildi. NBG,  $NBG\% = [(NÇ - BÇ) / BÇ] \times 100$  eşitliği ile hesaplandı.

### **3.4.Polisomnografi**

Diagnostik polisomnografi tetkiki Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında deneyimli uyku teknisyeni tarafından portable, video kaydedicili Jaeger Sleepscreen® cihazı ile yapıldı. Elektroensefalografi, bilateral elektrookülografi(EOG), submental elektromyografi, horlama için diyagnostik polisomnografiler sırasında mikrofon ile nazal hava akımı, EKG, torakoabdominal hareketler ve oksijen satürasyonu kaydedildi.

Apne en az 10 sn oronazal hava akımının olmaması olarak tanımlandı. Hipopne önceki stabil değerlere göre hava akımında 10 sn veya daha fazla %60'lık düşme ve beraberinde oksijen satürasyonunda %4'den fazla düşme olarak tanımlandı. Uyku sırasında saatlik apne ve hipopnelerin toplamı apne/hipopne indeksi olarak hesaplandı. Oksijen satürasyonunda %4'den fazla düşme oksijen desatürasyonunu olarak isimlendirildi ve saat başına oksijen desatürasyonlarının sayısı oksijen desatürasyon indeksi olarak hesaplandı.

Uyku evreleri standart kriterlere göre sınıflandırıldı. Polisomnografiler uzman biri tarafından manuel olarak analiz edildi.

### **CPAP titrasyonu ve tedavisi**

CPAP titrasyonu için Resmed Autoset Spirit cihazı kullanılmıştır. CPAP basıncının manuel titrasyonu deneyimli uyku laboratuvar teknisyeni tarafından polisomnografik kontrol altında uyku laboratuvarında yapılmıştır. CPAP titrasyonunda amaç her hasta için uykunun bütün evrelerinde ve bütün vücut postürlerinde apnelerin ve hipopnelerin ve horlamanın giderildiği minimum efektif basıncı tespit etmektir.

### **3.5.İstatistiksel İncelemeler**

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 15 (Inc.,Chicago,Illinois,USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. Çalışma grubunun, CPAP öncesi ile CPAP sonrası değerleri karşılaştırılırken Paired sample t testi değişkenler normal dağılıma uyuyorsa ve Wilcoxon Signed Rank Test değişkenler normal dağılıma uymuyorsa kullanıldı. Değişkenlerin birbirileri ile ilişkileri, değişkenler normal dağılıma uyuyorsa Pearson korelasyon testi; uymuyorsa Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Analiz sonuçları, ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort $\pm$ SS) olarak ifade edildi.

Tüm analizlerde  $p<0.05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

### **3.5.Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 11.05.2009 tarih ve 2009/070 sayılı etik kurul onayı almıştır.

05.10.2009 tarih ve 2009/207 sayılı etik kurulunda yaş sınırındaki değişikliğe ait dilekçe etik kurul onayı almıştır.

## 4.BULGULAR

### 4.1.Çalışma Grubunun Demografik Verileri

Hastaların yaşları 29 ile 72 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $52\pm 10$  dur. Hastaların 8'i (%26,7) kadın; 22'si (%73,3) erkektir. Çalışmaya alınan 3 hastada orta OUAS, 27 hastada ciddi OUAS mevcuttu. Hasta özellikleri tablo 2 ve tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Cinsiyet ve kardiyovasküler risklerin dağılımı

	N (%)
Erkek	22(73)
Hipertansiyon	13(43)
Diyabetes mellitus	7(23)
Hiperlipidemi	12(40)
Sigara	8(27)

**Tablo 3.** OUAS hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri

<b>Parametre</b>	
Yaş (yıl)	51.73±10.46
BÇ (cm)	112.57±11.48
KÇ(cm)	115.97±11.81
Bel/Kalça Oranı	0.97±0.08
Vücut kitle indeksi kg/m <sup>2</sup>	32.47±6.69
Sistolik kan basıncı(mmHg)	121.50±14.69
Diastolik kan basıncı(mmHg)	79.67±8.80
Kolesterol(mg/dL)	208.93±32.01
LDL(mg/dL)	120.40±36.60
HDL(mg/dL)	46.96±8.89
Trigliserit(mg/dL)	207.77±114.1
Açlık kan şekeri(mg/dL)	119.93±65.13
Üre(mg/dL)	30.71±9.19
Kreatinin(mg/dL)	0.98±0.15
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /µL)	8.46±1.84
Na(mmol/L)	139.17±2.58
K(mmol/L)	4.43 ±0.33
Hemoglobin(g/dL)	14.95±1.52
TSH(µIU/mL)	1.98±1.22

VKİ: Vücut kitle indeksi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CPK: Kreatinin fosfokinaz, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, Ort: Ortalama değer, SD: Standart deviasyon



AHI ve ODİ ile bel çevresi arasında pozitif yönlü ilişki tespit edildi (sırasıyla  $r=0.518$ ,  $p=0.003$ ,  $r=0.500$ ,  $p=0.005$ ). VKİ, kalça çevresi ya da bel/kalça oranı ile AHI ve ODİ arasında ilişki saptanmadı. Yaş ile VKİ arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif zayıf ilişki bulundu ( $r=0.456$ ,  $P=0.011$ ). Bazal AHI ile ODİ arasında pozitif güçlü ilişki ( $r=0.892$   $p<0.001$ ) vardı. Bazal ABG ile AHI arasında ilişki anlamlı düzeyde değildi ( $r=-0.310$   $p=0.09$ ). OUAS şiddeti ile hsCRP arasında ilişki bulunmadı.

Tüm hastalar CPAP tedavisini iyi tolere etti. CPAP tedavisi sonrası hastaların AHI ve ODİ değerlerinde anlamlı düzelmeye görüldü (sırasıyla AHI:  $60,6\pm 24,9$  ve  $9,6\pm 47,9$   $P<0.001$ ; ODİ:  $50,3\pm 27,3$  ve  $6\pm 7$   $P<0.001$ ). Hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan hsCRP düzeyleri sırasıyla  $4.84\pm 4.71$ mg/L ve  $5.04\pm 5.19$ mg/L ( $P=0.66$ ) olarak bulundu. hsCRP'nin uç değerleri çıkartıldıktan sonra yapılan karşılaştırmada da anlamlı fark saptanmadı ( $2.38$ mg/L ve  $2.93$ mg/L  $p=0,4$ ) (Tablo4).

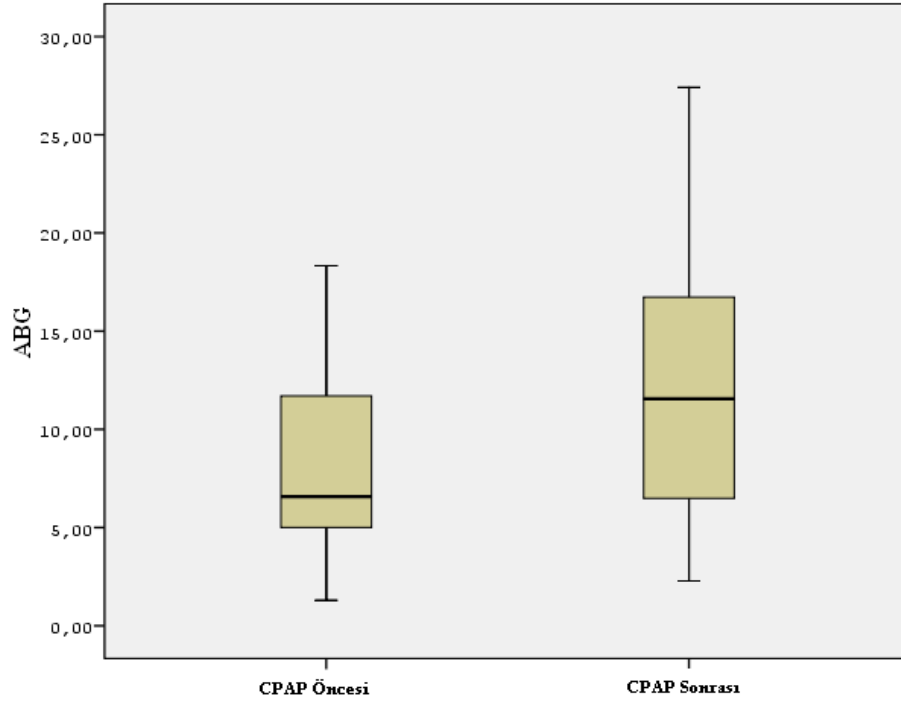
CPAP tedavisi öncesi AHI ile sistolik KB arasında pozitif zayıf ilişki ( $r=0,440$ ,  $P=0,015$ ) vardı. Yine ODİ ile sistolik KB arasında pozitif zayıf ilişki ( $r=0.475$ ,  $p=0.008$ ) mevcuttu.

CPAP titrasyonu sonrası ABG'nin tedavi öncesine göre anlamlı olarak düzeldiği belirlendi (sırasıyla  $\%8.55\pm 5.82$  ve  $\%12.08\pm 7.17$   $P=0.003$ ) (Şekil 4). NBG değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla  $\%14.73\pm 8.40$  ve  $\%15.65\pm 7.70$   $P=0.560$ ) (Tablo.4). Kalp hızında anlamlı azalma oldu (sırasıyla  $79,8\pm 10,3$  ve  $73,5\pm 8,1$ ,  $p=0.003$ ).

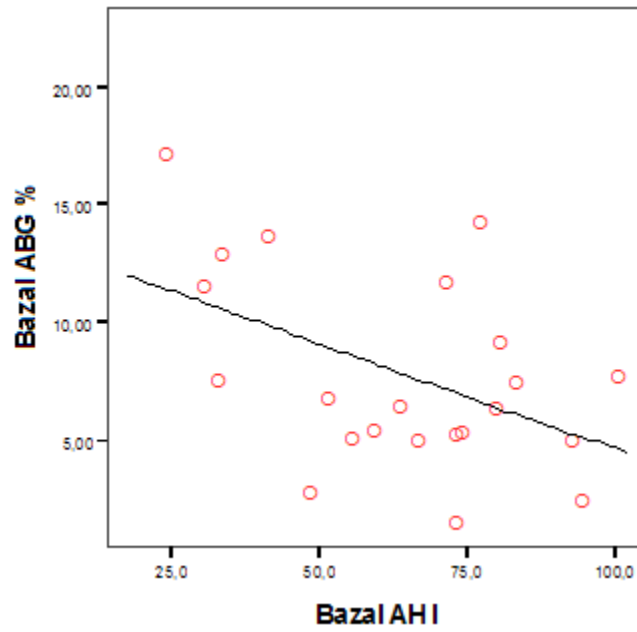
CPAP tedavisi öncesi ile sonrası değerlere bakıldığında ABG değişimi ile AHI değişimi, ODİ değişimi ve CRP düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Erkek ve kadın hasta grupları ayrıca değerlendirildi. Erkek hastalarda bazal ABG ile AHI arasında negatif ilişki vardı ( $r=-0.474$ ,  $p=0.026$ ) (Şekil 5). ABG ile ODİ arasında da negatif ilişki vardı ( $r=-0.550$ ,  $p=0.008$ ). Erkeklerde kalp hızı ile OUAS şiddeti arasında ilişki saptanmadı. Kadınlarda ABG ile OUAS şiddeti arasında ilişki izlenmedi. Ancak kadınlarda kalp hızı ile AHI ve ODİ arasında kuvvetli pozitif ilişki vardı (sırasıyla  $r=0.754$ ,  $p=0.031$  ve  $r=0.807$ ,  $p=0.016$ ). CPAP tedavisi sonrası hem erkeklerde ( $p=0.025$ ), hem de kadınlarda ( $p=0.014$ ) anlamlı kalp hızı düşüşü oldu. ABG değerleri erkeklerde CPAP tedavisi ile ortalama  $\%7.72$ 'den  $\%11.21$ 'e

çıktı ( $p=0.011$ ). Kadınlarda %10.84 olan bazal ABG CPAP tedavisi sonrası %14.47 ölçüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.148$ ). Her iki grupta da ABG değişimi ile AHİ değişimi, ODİ değişimi ya da CRP değişimi arasında ilişki saptanmadı.



Şekil 4. CPAP öncesi ve CPAP sonrası ABG değerleri



Şekil 5. Bazal ABG ile bazal AHİ arasındaki ilişki

**Tablo 4.** Tedavi öncesi ve sonrası parametreler

	<b>CPAP ÖNCESİ</b>	<b>CPAP SONRASI</b>	<b>P değeri</b>
<b>ABG (%)</b>	8.5 ±5.8	12.0 ±7.1	0.003
<b>NBG (%)</b>	14.7 ±8.4	15.6 ±7.7	0.56
<b>AHI</b>	60.6 ±24.9	9.6 ±7.9	<0.001
<b>ODİ</b>	50.3 ±27.3	5.7±6.6	<0.001
<b>hsCRP (mg/L)</b>	4.8 ±4.7	5.0±5.2	0.44
<b>Kalp hızı/dk</b>	79.8 ±10.3	73.5±8.1	0.003

ABG: Akım bağımlı genişleme, NBG: Endotelden bağımsız genişleme, AHI: Apne/hipopne indeksi, ODİ: Oksijen desatürasyon indeksi, hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein,

## 5.TARTIŞMA

OUAS'da kardiyovasküler hastalıkların artışının mekanizması multifaktöriyeldir. Sempatetik sistem aşırı aktivitesi, inflamatuvar yolların aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve lipid metabolizmasının bozulması önerilen mekanizmalardır.

OUAS hastalarında inflamasyon belirteci olan hsCRP'nin arttığı, endotel disfonksiyonu göstergesi olarak ABG'nin azaldığı gösterilmiştir. ABG ile AHİ arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (21).

Biz çalışmamızda orta ya da şiddetli OUAS tanısı olan 30 hastada CPAP tedavisinin endotel disfonksiyonuna erken etkisini değerlendirdik. ABG değerlerinin %10 ve üzerinde olması durumunda endotel işlevlerinin korunduğu kabul edilmektedir (45). Hastalarımızda bazal ABG değeri ortalaması %10 değerinin altında hesaplandı (%8.55±5.82). Bu sonuç OUAS hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğu görüşünü desteklemektedir. Bazal ABG ile bazal AHİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda izlenen bu ilişkinin çalışmamızda görülmemesi hastaların büyük çoğunluğunda ciddi OUAS olması, hafif OUAS'lı hastaların çalışmaya alınmamış olmasıyla ilişkili olabilir. Ancak literatürde çalışmaların erkek hastalarla yapılmış olması nedeniyle (21,3) çalışmamızdaki erkek hasta grubuna bakıldığında endotel disfonksiyonu OUAS şiddeti ile ilişkili bulundu. Kadınlarda ise OUAS şiddetiyle endotel disfonksiyonu ilişkili değilken kalp hızı ve serum glukoz düzeyi kuvvetli bir ilişki gösteriyordu. Bu bulgular kadınlarda OUAS'ın patofizyolojik mekanizmasının farklı olabileceğini düşündürse de daha net yorum yapabilmek için geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

OUAS'lu hastalarda kemoreseptör aktivasyonuna sekonder yüksek sempatetik yanıt olduğu ve inflamatuvar olayların tetiklendiği, neticesinde insülin direnci, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve metabolik sendromun geliştiği öne sürülmüştür (46). CPAP tedavisinin barorefleks yanıtını ve kalp hızı değişkenliğini düzelttiği bilinmektedir (47). Dört haftalık CPAP tedavisinin kalp hızını azalttığı gösterilmiştir (3). Çalışmamızda bir kez CPAP uygulaması sonrası kalp hızının

azaldığı tespit edildi. Bu durumun nedeni sempatetik hiperaktivitenin azalması olabilir.

Bazal sistolik kan basıncı OUAS şiddeti ile ilişkili bulundu. Bu bulgu literatürde ki OUAS hipertansiyon ilişkisine dair yayınlarla uyumludur (3,48). OUAS şiddeti arttıkça hastaların kan basıncı yükselmektedir.

OUAS'lu hastalarda ilk tercih edilecek tedavi CPAP tedavisidir. CPAP uyku apnesinin patofizyolojik etkilerini düzeltir. OUAS hastalarında CPAP apneye bağlı sempatetik vazokonstriktör tonusu azalır. İntratorasik negatif basınç oynamalarını azaltarak kan basıncı yükselmelerini önler ve sol ventrikül ardyükünü azaltır. Hipoksik atakları azaltarak miyokard oksijen sunumunu artırırken oksijen ihtiyacını da azaltır. (49,3). OUAS tanısı ile CPAP tedavisinin antiinflamatuvar etkisi 1-4 ay boyunca tedavi alan hastalarda hsCRP düzeyinde azalmayla gösterilmiştir (50,51). CPAP tedavisinin bir ve dört hafta sonra ABG'yi iyileştirdiği ve ADMA düzeylerini azalttığı, NO düzeyini arttırdığı gözlenmiştir (3). Normotansif erkek OUAS hastalarında kontrol grubuna göre ABG'nin daha düşük olduğu, 6 aylık CPAP tedavisinin ABG'de anlamlı düzelmeye sağladığı, ancak bu faydanın tedaviye uyumsuz hastalarda izlenmediği bildirilmiştir (21). 36 OUAS'lu koroner arter hastasında CPAP tedavisinin üçüncü ayında plazma NO düzeyi artarken endotelin düzeyi, miyokardiyal iskemik yük, AHİ azalmıştır (52). Bahsedilen çalışmalar orta ve uzun vadede CPAP tedavisinin endotel fonksiyonlarını düzelttiğini göstermektedir.

Çalışmamızda CPAP öncesi ve sonrası ABG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Böylece CPAP tedavisinin akut dönemde endotel disfonksiyonunu düzelttiği gösterildi. Bu bulgu OUAS'ın endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğunu, ateroskleroz için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Oksijenasyonun yeniden sağlanması, sempatik aktivitenin normale dönmesi ile CPAP tedavisi sonrası ABG düzelmektedir.

CPAP tedavisi sonucu AHİ ya da ODİ değişimi ile ABG değişimi arasında da doz ilişkisi saptamadık. Hipoksi şiddeti ile ABG değişiminin ilişkili olmaması oksijenasyonun sağlanmasına verilen yanıtın çeşitliliğine bağlanabilir. Zira endotel disfonksiyonu multifaktöriyel bir durumdur. Hastaların homojen olmaması nedeniyle hipoksinin katkısı değişken olabilir.

CPAP tedavisi ile CRP ve katekolamin düzeyinin azalması CPAP tedavisi ile vasküler iyileşme arasındaki ilişkiyi açıklar. CPAP tedavisi ile ABG düzelmesi ile beraber CRP seviyesinde düşüş olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda CPAP tedavisinden bir gün sonra ABG düzelirken hsCRP’de değişiklik izlenmemiştir. CPAP tedavisi ile hsCRP’den bağımsız akut ABG iyileşmesi olduğu söylenebilir. Hasta uyum sorunu endişesiyle CPAP tedavisinin sabahında kan örneği alınmış olması CRP’de değişiklik olmamasının nedeni olabilir. Çünkü CRP’nin yarı ömrü 19 saattir (53). Kan örneklerinin daha geç alınması daha sağlıklı yorum yapmayı sağlayabilirdi. Ancak başka bir çalışmada 2 günlük CPAP tedavisi sonrası da CRP değerlerine düşüş olmadığı gibi 8 haftalık tedavi sonrası da CRP düşüşü izlenmemiştir (54). CRP düşüşü olmadan ABG düzelmesi akut düzelmelerin antiinflamatuvar etkiyle olmadığını düşündürmektedir. Orta ve uzun vadede CPAP tedavisiyle CRP düşüşüyle beraber ABG düzelmesi izlenmesi, endotel fonksiyonlarında düzelmelerin inflamasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda endotel fonksiyonlarında akut düzelmelerin inflamatuvar belirteçler azalmadan ortaya çıktığı gösterilmiştir. CPAP tedavisinin akut ve uzun dönemde endotel fonksiyonlarını düzeltici etkisi farklı mekanizmalardan kaynaklanmış olabilir. CPAP tedavisi ile önce endotel fonksiyonları düzeldiğine göre CPAP tedavisinin antiinflamatuvar etkisi endotel fonksiyonlarında düzelmelerin sonucu olabilir.

#### **Çalışmamızın Kısıtlılıkları:**

Çalışmamızda homojen bir hasta grubumuz yoktu. Günde sadece bir uyku testi yapılması ve randevu yoğunluğu nedeniyle kardiyovasküler riskler açısından homojen bir çalışma grubu ve CPAP tedavisi açısından bir plasebo kontrol grubu oluşturmamız mümkün olmadı.

Endotel disfonksiyonunun ADMA ya da çözünebilir CD40 ligand gibi belirteçlerinin bu çalışmada kullanılması CPAP tedavisinin endotel fonksiyonlarını düzeltici etkisinin mekanizması için fikir verebilirdi, ancak finansal sebeplerle bunu yapamadık. Daha homojen, kontrol grubu olan ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda endotel işlevleri bozulmaktadır ve CPAP tedavisi ile endotel işlevlerinde akut düzelme sağlanabilir. Endotel işlevlerinin düzelmesi kardiyovasküler riskin azaltılabileceğini gösteren bulgulardan biridir. CPAP tedavisinin etkinliğini daha iyi gösterebilmek için daha geniş hasta sayısı olan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut koroner sendrom ya da iskemik inme gibi endotel disfonksiyonunun anahtar rol oynadığı durumlarda OUAS olasılığı yüksek hastalara CPAP uygulamasının akut tedavinin bir parçası olarak kullanılabilirliği araştırılmalıdır. Bizim araştırmamız OUAS hastalarında CPAP tedavisinin endotel fonksiyonlarında akut düzelme sağladığını göstermesi nedeniyle bu tür araştırmalara dayanak teşkil edebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2009 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2009. İnternet erişimi <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/123783441267009Heart%20and%20Stroke%20Update.pdf>.
- 2- Onat A., Hergenç G., Can G., Yüksel H., Sansoy V., Erginel N., Tuna Ü., Arslan P. TEKHARF 2009. Türk Halkının Kusurlu Kalp Sağlığı Sırrına Işık, Tıbbı Önemli Katkı. Bölüm 2. İnternet erişimi: <http://tekharf.org/images/2009/bolum2.pdf>
- 3- Ohike Y., Kozaki K., Iijima K., Eto M., Kojima T., Ohga E., Santa T., Imai K., Hashimoto M., Yoshizumi M., Ouchi Y. Amelioration of Vascular Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Nasal Continuous Positive Airway Pressure Circ J. 2005; 69: 221-226.
- 4- Cross MD., Mills NL., Al-Abri M., Riha R., Vennelle M., Mackay TW., Newby DE., Douglas NJ. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. Thorax. 2008;63(7):578-583.
- 5- Yokoe T., Minoguchi K., Matsuo H., Oda N., Minoguchi H., Yoshino G., Hirano T., Adachi M., Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure Circulation. 2003;107:1129-1134.
- 6- Cross MD., Mills NL., Al-Abri M., Riha R., Vennelle M., Mackay TW., Newby DE., Douglas NJ. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. Thorax 2008;63(7):578-583.
- 7- McNicholas WT., Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;293(4):1666-70.
- 8- Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. Coron Arter Diseases 2001;12:485-91.
- 9- Gottlieb AL., Langille BC., Wong MKK., Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. Lab Invest, 1991;65:123-137.



- 10- Vanhoutte PM., Rubanyi GM., Miller VM., Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contractions by the endothelium. *Annu Rev Physiol*,1986;48:307-320.
- 11- Glosser SP., Selwyn AP., Ganz P., Atherosclerosis risk factors and vascular endothelium, *AM Heart J* 1996;131:379-84.
- 12- Anggard EE., Botting R., Regulatory functions on the vascular endothelium *N Eng J. Med* 1990; 323:27-36.
- 13- Lefer AM., Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996;32:743-751.
- 14- Pothula A., Serebruany VL, Gurbel PA. Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J.Pharmacol.* 2000;402:1-10.
- 15- Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction, 2004;15:1983-1992.
- 16- Cai H., Harrison D.G. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases The Role of Oxidant Stress. *Circ. Res.* 2000;87:840-844.
- 17- Gryglewski RJ., Palmer RMJ., Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor–*Nature*, 1986;320:454-56.
- 18- Moncada S., Palmer RMJ., Higgs E.A. Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacologic Review, 1992;43:109-41.
- 19- Gryglewski RJ., Palmer RMJ., Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor–*Nature*, 1986;320:454-56.
- 20- Arnold WP., Mittal CK., Katsuki S, Role of the enzyme calmoduline binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270:14705-711.
- 21- Bayram NA; Çiftçi B; Keleş T; Durmaz T; Turhan S; Bozkurt E; Peker Y. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *SLEEP* 2009;32(10):1257-1263.

- 22- Grover-Páez F., Zavalza-Gòmez A.B. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009;84:1-10.
- 23- Raitakari O.T., Celermajer D.S., Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2000;32(5):293-304.
- 24- Anderson TJ, Overhiser RW, Haber HE. A comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:327.
- 25- Perticone F., Sciacqua A., Maio R., Perticone M., Maas R., Boger R., Tripepi G., Tech S., Sesti G., Zoccali C. Asymmetric Dimethylarginine, L-Arginine, and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Jacc.* 2005;46:518-23.
- 26- Rangemark C., Hedner JA., Carlson JT., Glerup G., Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18: 188-94.
- 27- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999;138:19-20.
- 28- Ludmer FL., Selwyn AP., Shook TL., Wayne RR., Mudge GH., Alexander RW. Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-1051.
- 29- Lefroy DC., Crake T., Uren NG., Davies GJ., Maseri A. Effect of inhibition of NO synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary flow in humans. *Circulation* 1993;88:43-54.
- 30- Creager MA., Cooke JP., Mendelson ME. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990;86:228-34.
- 31- Korkmaz H., Onalan O., Evaluation of Endothelial Dysfunction: Flow-Mediated Dilation. *Endothelium.* 4July2008;(15):157-163.
- 32- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1217-39.
- 33- Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003 Oct 8;290(14):1906-14.

- 34- Yun A.J., Lee P.Y., Bazar K.A., Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular disturbances associated with obstructive sleep apnoea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia and acidosis. *Med Hypothesis* 2004;62(6):852-856.
- 35- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
- 36- Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Glerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep*. 1995;18:188-194.
- 37- Alam I., Lewis K., Stephens JW., Baxter JN., Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obesity reviews* 2006; 8 (2) 119-127.
- 38- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R, Struijker, Boudier HAJ, Zanchetti A. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
- 39- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
- 40- Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:81-86.
- 41- McNicholas WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:1666–1670.

42- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2034-41.

43- European Society of Cardiology; Heart Failure Association of the ESC (HFA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Tendera M, Auricchio A, Bax J, Böhm M, Corrà U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghide M, Hasin Y, Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery JL, Verheugt FW, Zamorano JL, Zannad F. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008 Oct;10(10):933-89. Epub 2008 Sep 16.

44- Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1233-41.

45- Vogel R.A., Coretti M.C., Plotnick G.D., Acomparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000;23:571-575.

46- Yun AJ., Lee PY., Bazar KA., Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular disturbances associated with obstructive sleep apnoea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia and acidosis. *Med Hypothesis* 2004;62(6):852-856.

47- Gilman M.P., Floras J.S., Usui K., Kaneko Y., Leung R.S.T., Bradley T.D. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clinical Science* (2008) 114, 243–249.

- 48- Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, John Mancini GB, Fleetham JA, Ryan CF, Chan S, Ayas NT. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. [Lung](#). 2009;187(1):17-22.
- 49- Kaneko Y., Floras J.S., Phil D., Usui K., Plante J., Tkacova R., Kubo T., Ando S., Bradley D. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
- 50- Yokoe T., Minoguchi K., Matsuo H., Oda N., Minoguchi H., Yashino G., Hirano T., Adachi M. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation* 2003;107:1129-1134.
- 51- Iesato K., Tatsumi K., Saibara T., Nakamura A., Terada J., Tada Y., Sakao S., Tanabe N., Takiguchi Y., Kuriyama T. Decreased Lipoprotein Lipase in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Circ J* 2007; 71: 1293–1298.
- 52- Zhang XL., Yin KS., Mao H., Wang H., Yang Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on vascular endothelial function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and coronary artery disease. *Chin Med. J (Engl)*. 2004; 117(6): 844-7.
- 53- Kao P.C., Shieh S.C., Wu T.J. Serum C-Reactive Protein as a Marker for Wellness Assessment. *Annals of Clinical & Laboratory Science*.2006;36:163-169.
- 54- Harsch I.A., Koebnick C., Wallaschofski H., Schahin S.P., Hahn E.G., Ficker J.H., Lohmann T., Konturek P.C. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome – the link to subclinical inflammation? *Med. Sci. Monit*. 2004;10(9):510-515.