



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMLU HASTALARDA
SUBKLİNİK KORONER ATEROSKLEREZ GELİŞİMİNİN KORONER
KALSİYUM SKORLAMASI YÖNTEMİYLE TESPİT EDİLMESİ**

**Dr. Bilal ARIK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2011**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMLU HASTALARDA
SUBKLİNİK KORONER ATEROSKLEROZ GELİŞİMİNİN KORONER
KALSİYUM SKORLAMASI YÖNTEMİYLE TESPİT EDİLMESİ**

**Dr. Bilal ARIK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Doç. Dr. Cesur GÜMÜŞ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2011**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Orhan Solak

Üye: Doç. Dr. İbrahim Öztoprak

Üye: Doç. Dr. Cesur Gümüş

Bu tez, 06.01.2011 tarih ve 2011/7 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

..../..../2011

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Cesur Gümüş'e teőekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlığım süresince desteklerini sürekli arkamda hissettiğim başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Orhan Solak olmak üzere emeği geçen bölümümdeki hocalarıma teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme konusunda yardımları için CÜTF Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Eğitimim esnasında birlikte çalıőtığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde benim için her türlü fedakarlıkta bulunan kıymetli aileme ve canım eőim Aynur'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Bilal Arık

Sivas, 2011

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromlu Hastalarda Subklinik Koroner Ateroskleroz Gelişiminin Koroner Kalsiyum Skorlaması Yöntemiyle Tespit edilmesi, Bilal Arık, Radyoloji AD, Sivas, 2011

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uykuda tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları, kan oksijen satürasyonunda azalma ve uyanma periyotları ile karakterize bir sendromdur. OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların arttığı farklı çalışmalarla ortaya konulmuştur. Fakat OUAS'ın subklinik ateroskleroz gelişimi ile bağımsız ilişkisini ortaya koyan yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmada amacımız OUAS'lı hastalarda subklinik ateroskleroz gelişiminin çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) kalsiyum skorlama yöntemiyle gösterilmesidir.

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine çeşitli şikayetlerle başvurup OUAS hastalığından şüphelenilen ve uyku laboratuvarında uyku testi yapılan toplam 80 hasta (yaş=50±10) dahil edildi. Hastalar uyku testine tabi tutulduktan sonra aynı gün ÇKBT tetkiki yapıldı. Koroner arter hastalığı öyküsü olan ve/veya aktif kardiyak iskemi belirtileri gösteren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen olgularımızdan %77.5'inde (n=62) OUAS hastalığı tespit edildi. Apne-hipopne indeksi (AHİ) ≥5 (OUAS hastalığı bulunanlar) olan grup ile AHİ<5 (normal olanlar) olan grup kalsiyum skorları açısından karşılaştırıldığında AHİ≥5 olan grupta kalsiyum skorunun anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Ayrıca yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, AHİ yüksekliğinin ve diabetes mellitus (DM) mevcudiyetinin, OUAS hastalarında koroner arter hastalığı riskini gösteren bağımsız öngördürücüler olduğu gösterildi (p: 0.041, OR: 1.040 ve p: 0.024, OR: 3.962; sırasıyla).

Çalışmamız sonucunda, obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastalarda OUAS'ı olmayanlara göre koroner ateroskleroz gelişiminin arttığını saptadık.

Anahtar kelimeler: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi, Koroner kalsiyum skrolama, Obstrüktif uyku apne sendromu, Koroner ateroskleroz

ABSTRACT

Detection of the Development of Subclinical Coronary Atherosclerosis in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Coronary Calcium Scoring Method, Bilal Arık, Department of Radiology, Sivas, 2011

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is the syndrome that is characterized by the attacks of the obstruction of the upper airway, the reduction in blood oxygen saturation and repetitive pauses in breathing during sleep. It has been shown in various studies that cardiovascular complications increase in the patient with OSAS. But there is not enough study indicating OSAS's independent relation .

Our aim in this study is to show the development of subclinical atherosclerosis by means of Multislice CT scan for calcium scoring.

Total 180 patients (age= 50 ± 10) who applied to the Chest Clinic for various reasons and who were doubted to have OSAS and subjected to Sleep Test have been included in the study. After the patients were subjected to the Sleep Test, their Multislice CT scan was carried out. The patients with coronary artery disease and/or the patients who show the symptoms of active cardiac ischemia have been excluded from the study. In 77.5% (n=62) out of the patients included in the study, OSAS has been identified. When the group with Apne-Hipopne index ≥ 5 (The patients with OSAS) and the ones with $AHI < 5$ (Normal) were compared from the point of view of calcium scores, it has been seen that the calcium score is meaningfully high in the group with $AHI \geq 5$ ($p < 0,001$). Besides, in the Multivariate Regression Analysis, it has been shown that the highness of AHI and the presence of diabetes mellitus are free predictors of the risk for coronary artery disease in the patients with OSAS ($p: 0.041$, OR:1.040 and $p:0.024$, OR: 3.962, respectively).

As a result of our study we found that the development of coronary atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome than those without OSAS is increased.

Key Words: Multislice Computed Tomography, Coronary calcium scoring, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Coronary atherosclerosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	vi
ŞEKİLLER VE RESİMLER.....	x
TABLolar VE GRAFİKLER.....	xi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Patofizyoloji.....	3
2.2. Klinik Bulgular.....	3
2.3. Tanı yöntemleri.....	4
2.3.1. Polisomnografi.....	4
2.3.2. Radyolojik Yöntemler.....	5
2.4. Tedavi.....	6
2.5. OUAS ile İlişkili Kardiyovasküler Hastalıklar.....	6
2.5.1. OUAS ve Koroner Arter Hastalığı.....	6
2.6. Koroner Arterlerin Kalsifikasyonu.....	7
2.6.1. Koroner Arter Kalsifikasyonunun EBBT ve ÇKBT ile Tespiti.....	8
2.6.2. Koroner arter kalsiyum skorunun koroner hastalıkla ilişkisi.....	10
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. Hasta Seçimi	11
3.2. Polisomnografi Değerlendirmesi.....	11

3.3. Kalsiyum Skorlama.....	12
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	14
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR.....	29
7. KAYNAKLAR.....	30
8. ÖZGEÇMİŞ.....	37
EK 1: Etik Kurul Kararı	

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 4.1. AHİ ile minimum oksijen satürasyonu arasındaki korelasyon analizi.....	19
Şekil 4.2. AHİ ile oksijen desatürasyon indeksi arasındaki korelasyon analizi.....	19
Resim 2.1. Koroner arterler periarteriyel yağa göre hiperdens olarak izlenmektedir.....	9
Resim 4.1. A) AHİ=31 olan hastaya ait koroner kalsiyum skorlamada sol anterior desenden arterdeki kalsifiye plak görülmektedir. B) AHİ=1.7 olan olguda koroner arterlerde plak izlenmemektedir.	15

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 4.1. AHİ≥5 olan grup (OUAS hastaları) ile AHİ<5 olan grubun (OUAS olmayan) bazal karakteristik özellikleri açısından karşılaştırılması.....	16
Tablo 4.2. Apne-hipopne indeksine göre ayrılan grupların bazal karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması	18
Tablo.4.3. OUAS hastalarında koroner arter hastalığı riskine göre ayrılan grupların bazal karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4.4. KAH riski için bazı parametrelerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	22
Grafik 4.1. A-H indexinin koroner arter hastalığı riski ≥ 3 için ROC eğrisi.....	23

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHI	: Apne-hipopne indeksi
BKI	: Beden-kitle indeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇKBT	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DM	: Diabetes mellitus
EBBT	: Elektron-Beam bilgisayarlı tomografi
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyogram
EOG	: Elektrookülogram
HU	: Hounsfield Unit
İMK	: İntima-Media kalınlığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAKS	: Koroner arter kalsiyum skorlama
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Mİ	: Miyokard infarktüsü
OUAS	: Obsrüktif Uyku Apne Sendromu
PSG	: Polisomnografi
REM	: Rapid Eye Movement
SPHB	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
TG	: Trigliserit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter kalsifikasyonu koroner ateroskleroz varlığının kesin olarak göstergesidir. Elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBBT) ve ÇKBT koroner arter kalsifikasyon miktarını ve tespitini yapan noninvaziv tanı yöntemleridir. Yapılan çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonu ile koroner aterosklerotik plak yükü arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (1). Koroner kalsiyum skoru kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemede önemli bilgiler vermekte olup yapılan epidemiyolojik çalışmalarla bu ilişki ispatlanmıştır (2).

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları ve çoğunlukla kan oksijen satürasyonunda azalma ve uyanma periyotları ile karakterize bir sendrom olup erişkin dönemde en sık karşılaşılan uykusuzluk nedenlerindedir (3). OUAS'lı hastalarda hipertansiyon, kardiyak aritmi, miyokard infarktüsü, pulmoner hipertansiyon ve stroke gibi kardiyovasküler komplikasyonların arttığı, yapılan farklı çalışmalarla ortaya konulmuştur (4,5). Bu sendromun sıklığı hipertansif hastalar arasında %50, kronik kalp yetmezlikli hastalarda %25, akut koroner sendromlularda %30, inmeli hastalar arasında %60 bulunmuştur (6).

Apne epizodlarına bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (7). Hem aterosklerotik vasküler olaylarda hem de OUAS'da, aterosklerozun önemli mekanizmalarından biri olan endotel disfonksiyonu önemli ölçüde bulunmaktadır (8,9).

Bu çalışmada amacımız obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda subklinik koroner aterosklerozu araştırmak ve değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları ve çoğunlukla kan oksijen satürasyonunda azalma ve uyanma periyotları ile karakterize bir sendromdur. OUAS sıklığının 30-60 yaş arası erkeklerde %4, kadınlarda %2 civarında olduğu düşünülmektedir (3,10). Birçok epidemiyolojik çalışmada uyku-solunum bozuklukları ile özellikle hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir (11-14).

Uykuda kısa süreli solunum durması veya solunum azalması tek başına hastalık tanısı için yeterli değildir. OUAS tanısı, apne-hipopne indeksi değerinin ≥ 5 olması ve gündüz uykulu olma veya aşağıda sıralanan yakınmalardan en az ikisinin var olması ile konur (15):

1.Uyku sırasında boğulur gibi olma,

2.Sık sık uykudan uyanma,

3.Dinlendirici olmayan uyku, gündüz yorgunluk ve konsantrasyon yetersizliği gibi bilişsel bozukluk.

Apne en az 10 saniye süresince solunum durması, hipopne ise en az 10 saniye süresince solunumun azalması olarak tanımlanmıştır. Toplam apne ve hipopne epizodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile AHİ değeri hesaplanmaktadır. Hastalık tanısı için kabul edilen eşik AHİ değeri olan "5" rakamı, epidemiyolojik çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır (16).

Uyku, elektrofizyolojik olarak hızlı göz hareketlerinin olduğu 'rapid eye movement' (REM) dönemi ile hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) dönem olarak iki evrede incelenmektedir. NREM uyku ise dört evre içinde incelenir. Evre 1 ve 2 hafif uyku, evre 3 ve 4 ise derin uykudur. REM dönemi beyin elektrik dalgalarının uyanıklıktakine benzer şekilde düzensiz olduğu (paradoksal uyku), rüya görülen dönemdir. REM döneminde solunum düzensizleşmekte, iskelet kaslarında hipotoni gelişmekte ve solunum diyaframa bağımlı hale gelmektedir (17).

2.1. Patofizyoloji

OUAS üst hava yolunda tekrarlayan tıkanma ile karakterizedir. Uyku sırasında üst hava yolunda (farinkste) gelişen tıkanıklıkların hipoksemi, hiperkapni, otonomik sinir sistemi değişiklikleri ve uykuda bölünmeye yol açması OUAS patofizyolojisinde belirleyicidir (18). OUAS patofizyolojisinde esas faktörün anatomik olarak küçük veya kapanmaya uygun farinks olduğu düşünülmektedir. Uyanıklıkta farinks açıklığını sağlayan refleksler uyku başlangıcı ile birlikte zayıflamakta, apne-hipopne gelişimi kolaylaşmaktadır (19).

OUAS'lı hastalarda oluşan apnenin kardiyovasküler sistem üzerinde akut kompleks hemodinamik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Bu etki 3 fazda incelenmektedir. Faz I'de normal oksijen düzeyi veya hafif hipoksi olup kan basıncı ve kalp hızı düşer. Faz II apnenin geç dönemidir. Burada hipoksi belirginleşir, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları artar, kardiyak debi ise azalır. Faz III'de apne sonlanır. Bu fazda "arousal" (uyku esnasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık haline ani geçiş) gelişimi ile solunum tekrar başlar, oksijen saturasyonu yükselir, kalp hızı ve kan basıncı ise en yüksek seviyesine ulaşır (20,21).

2.2. Klinik bulgular

OUAS'ta en sık görülen bulgu horlamadır. Horlama şikayeti olanların % 35'inde uyku apne sendromu bulunmaktadır. OUAS'lı hastaların uyku sırasında oluşan apneleri fark edememelerinden dolayı hastaların hekime başvurmasını sağlayan genellikle bu durumu farkedemeyen eşleri veya yakınları olmaktadır. Apnenin, hasta veya hasta yakını tarafından tarif edilmesi OUAS'ı düşündürülen en önemli veri olup hastanın eşinin (veya uykusuna tanık olan kişinin) uyku ile ilgili gözlemleri öğrenilmeden alınan öykü eksik olacaktır. Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler (22).

Diğer başvuru şikayetleri arasında, gece sık uyanma, uykuda anormal motor hareketler, noktürnal terleme, noktüri, enürez, gastro-özefagial reflü, sabah baş ağrısı, göğüs ve sırt kas ağrısı, cinsel isteğin azalması, impotans, hafıza bozukluğu, dikkat eksikliği ve depresyon yer alır (23,24).

2.3. Tanı yöntemleri

2.3.1. Polisomnografi

Uyku apnesi de dahil olmak üzere uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek tanı yöntemi polisomnografidir (PSG) (3).

Polisomnografide esas olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedilir. Uyku evrelemesi için elektroensefalogram (EEG) elektrodları kullanılır. Ek olarak hızlı göz hareketlerini izlemek için elektrookülogram (EOG) elektrodları ve azalmış kas aktivitesini kaydetmek için çeneye yapıştırılan elektromiyogram (EMG) elektrodu, REM dönemini tanımaya yardımcı olur. Horlama boyun üzerine yerleştirilen küçük bir mikrofon ile kaydedilir. Elektrokardiyografi (EKG) elektrodları kalp ritmindeki değişiklikleri izlemek için kullanılır. Parmak üzerine yerleştirilen pulse (nabız) oksimetresi oksijen satürasyonu ve kalp hızını izlemede yararlıdır. Apne ve hipopne tanısı için hava akımında veya "tidal volüm"de belirgin azalma (apne için hava akımı sinyalinin tamamen düzleşmesi, hipopne için bazal dalga amplitüdünde en az %30 azalma) ve sıklıkla oksijen satürasyonunda düşme (desatürasyon) ve/veya uyanma kaydedilir (3). Solunum çabası karın ve göğüs çevresine kuşak şeklinde sarılan elektrodlarla anlaşılır. Obstrüktif apne sırasında solunum çabası izlenir, ancak karın ve göğüs hareketi normal solunumda olduğu gibi eş zamanlı değil, düzensiz ve uyumsuzdur (paradoksal solunum). Santral apnede ise solunum çabası kaybolur. Üçüncü bir tür olan mikst apnede ilk başta solunum çabası yokken apnenin son kısmında solunum çabası izlenir. Bacak hareketi tibialis

anterior kası üzerinde bağlanan EMG elektrodu ile kaydedilir. Bu elektrod uyanma sırasında kas aktivitesinin artışının izlenmesine ve periyodik bacak hareketi sendromu tanısına yardımcı olur (3).

OUAS'ın karakteristik PSG bulguları (25):

-Yüzeyel uykuda (non-REM evre 1, 2) artma, derin uykuda (non-REM evre 3, 4) ve REM periyodunda azalma izlenir.

-Sık tekrarlayan apneler, hipoapneler ve "arousal" lar saptanır.

-Klinik önemi olan olgularda AHİ 15'in üzerindedir.

-Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.

-REM uykusunda apnelerin sıklığı, süresi ve oksijen desatürasyonunun derecesi ve süresi artmaktadır.

-Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.

-Apne sırasında kalp hızı yavaşlar, postapneik dönemde ise hızlanır, aritmiler görülebilir.

Apne-hipopne indeksi 5'den büyük olgular OUAS olarak kabul edilirler. Bu kriter dikkate alınarak yapılan sınıflamada apne-hipopne indeksine göre OUAS derecesi;

- <5 basit horlama

- 5-15 hafif

- 15-30 orta

- >30 olması ise ağır OUAS olarak kabul edilir (25).

2.3.2. Radyolojik yöntemler

Bu yardımcı tanısal yöntemler arasında sefalometri, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, floroskopi gibi üst havayollarının görüntülenmesini sağlayan yöntemler sayılabilir (25).

2.4. Tedavi

OUAS tedavisinde hedef; hastanın bozulan yaşam kalitesini normale döndürmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ve hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH), solunum yetmezliği gibi ilave sağlık sorunlarının gelişimini engellemektir (26)

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (SPHB) tedavisi OUAS için altın standart tedavi yöntemidir. Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek üst solunum yolu obstrüksiyonun engellenmesi esasına dayanan tedavi şeklidir (25). Bu tedavi ile ventilasyonun düzelmesinin en önemli etkilerinden biri oksidatif stresin azalması ve böylece endotel fonksiyonunun iyileşmesidir. Koroner arter hastalığı olanlarda gece gelen angina nöbetleri sıklığı azalır (27).

2.5. OUAS ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar

OUAS'ta görülen başlıca kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, kardiyak aritmiler, sol kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, stroke ve ani ölümdür (6).

2.5.1. OUAS ve Koroner arter hastalığı

Apne epizodlarına bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (7).

OUAS ile iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada önemli OUAS olan hastalarda % 50 oranında iskemik kalp hastalığı saptanmıştır (28). Moee ve ark. (7,29)'nın yaptığı iki farklı çalışmada anjiyografi ile KAH tespit edilen olgularda polisomnografi ile erkeklerin %37'sinde, kadınların %30'unda OUAS saptanmıştır.

OUAS olan hastalarda OUAS'ın ciddiyeti ve noktürnal hipoksi ile korele gece ST-segment değişiklikleri mevcuttur (30-32).

OUAS'da ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çok çeşitli proinflamatuvar ve protrombotik faktörlerin salınımında artış olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Hem aterosklerotik vasküler olaylarda hem de OUAS'da, aterosklerozun önemli mekanizmalarından biri olan endotel disfonksiyonu önemli ölçüde bulunmaktadır (8,9). Ayrıca OUAS'ın şiddeti ile de endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğuda saptanmıştır (33).

Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan birçok mediatör OUAS olan hastalarda da anormal bulunmaktadır. Örneğin, C-reaktif protein (CRP) OUAS olan hastalarda yüksek bulunmaktadır (34). Hem CRP hem de interlökin 6 (IL-6) seviyeleri (OUAS hastalarında artar) SPHB tedavisi ile azalmaktadır (35). Reperfüzyon hasarlanmasına benzer şekilde tekrarlayan apne epizodlarına bağlı hipoksi ve ardından oluşan reoksijenizasyon vasküler endotelyumda oksidatif stresi indüklemektedir. Oksidatif strese bağlı oluşan serbest oksijen radikalleri kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (36).

2.6. Koroner Arterlerin Kalsifikasyonu

EBBT ve ÇKBT koroner arter kalsifikasyonu tespitini yapan ve miktarını ölçebilen kolay uygulanabilir noninvaziv tanı yöntemleridir. Koroner arterlerde kalsifikasyon saptanması koroner ateroskleroz varlığının kesin olarak göstergesi olup yapılan çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonu ile koroner aterosklerotik plak yükü arasında korelasyon olduğu ortaya konulmuştur (1).

Koroner arter kalsifikasyonu hayatın erken dönemlerinde başlar, ancak ilerlemiş ateroskleroza bulunan yaşlı bireylerde daha hızlı ilerleme gösterir. Kalsifikasyon aktif kemik formasyonuna benzer şekilde hidroksiapatit yapısındaki kalsiyum fosfatın aterosklerotik hastalıkta koroner damarlarda çökmesi ile oluşan aktif, organize bir süreçtir (37). Rüptüre olmuş plak bulunan vakaların yaklaşık % 70- 80'inde koroner kalsiyum tespit edilmiştir. Ancak genç hastalarda akut koroner sendroma

neden olan kopmuş plaklarda kalsiyum nadir olarak gösterilmiştir. Damar duvarında biriken plak arter duvarını deforme ederek, lümende daralmaya yol açmadan arter çapını lokal genişletebilir, arteriyel yeniden şekillenme veya remodeling dediğimiz bu olaya neden olan plaklarda da kalsifikasyon saptanmıştır (38).

Kalsifikasyon koroner plakların yırtılabilir veya durağan olduğunun göstergesi olarak kabul edilemez (39). Ancak kalsiyum miktarı ne kadar fazla ise aterosklerotik aktivite de o kadar fazladır. Kalsifikasyonun olmaması aterosklerotik plak varlığını dışlamasa da, kalsifikasyon sadece aterosklerotik arterlerde olur ve normal arterlerde gözlenmez(38,39).

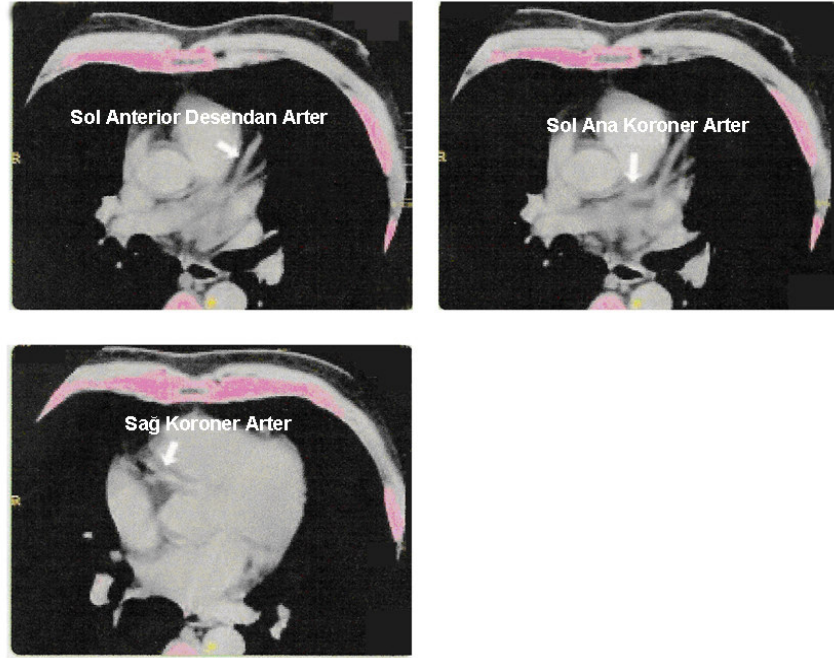
Rumberger ve arkadaşları (40) çalışmalarında otopsi yapılmış kalplerin koroner arterlerindeki toplam kalsifiye plak alanını EBBT ile değerlendirmişler, plak varlığının ve alanının histopatolojik olarak tespiti ile karşılaştırmışlardır. Toplam koroner arter plak alanı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında hem tek bir koroner arter düzeyinde hem de tüm kalp düzeyinde güçlü bir korelasyon bulunmuştur.

2.6.1. Koroner arter kalsifikasyonunun EBBT ve ÇKBT ile tespiti

Koroner arter duvar kalsifikasyonunun gösterilmesi amacıyla önce EBBT cihazları, daha sonra da ÇKBT cihazları kullanılmıştır. Halen bu cihazlar ile koroner arter kalsiyum tayinleri yüksek duyarlılıkla, birkaç saniyede ve kontrast kullanımı gerekmeksizin tayin edilebilmektedir.(41).

Koroner arterdeki kanın dansitesiyle kıyaslandığında daha düşük periarteriyel yağ dokusu nedeniyle koroner arterler kolaylıkla görüntülenebilmektedir (Resim 2.1). Kana göre yüksek attenüasyonu nedeniyle damar duvarındaki kalsiyum rahatlıkla izlenebilmektedir. EBBT ile kalsiyum miktarı, alanı ve yoğunluğu hesaplanabilir. Görüntüler 0,25 – 0,50 mm² piksel boyutunda elde edildiğinden, çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri de saptanabilmektedir. Histopatolojik çalışmalarda

+130 Hounsfield Unit (HU) değerindeki dansitelerin kalsifikasyonla uyumlu olduğu gösterilmiştir (42-44). Yumuşak dokuların BT dansitelerinin ortalaması 50 HU olduğundan 130 HU değeri kalsifikasyon araştırılmasında yeterince yüksek bir değerdir.



Resim 2.1: Koroner arterler periarteriyel yağa göre hiperdens olarak izlenmektedir.

ÇKBT ile koroner arter kalsiyumunun değerlendirilmesi için 3 mm kalınlığında 2.5 mm kolimasyonla karinadan kalbin tabanına kadar aksiyel görüntüler elde edilmektedir.

Tetkik EKG tetiklemeli hem prospektif hemde retrospektif olarak yapılabilir. Spiral görüntülemede retrospektif tetikleme tercih edilmektedir. Görüntüler 20 saniye nefes tutma süresinde EKG tetiklemeli olarak RR aralığının % 40 veya % 80'inde geç diastolde elde edilmektedir.

Koroner arter kalsifikasyon skorlaması için Agatston skorlaması veya volümetrik skorlama yöntemleri kullanılabilir. Agatston skorlamasına göre toplam koroner arter kalsifikasyon skoru (KAKS), EBBT yönteminde

olduğu gibi tüm tomografik kesitler üzerinde bulunan dört ana koroner arterdeki kalsifiye plakların toplam alanı ve toplam skoru olarak hesaplanmaktadır (45).

2.6.2. Koroner arter kalsiyum skorunun koroner hastalıkla ilişkisi

Koroner arter duvarında izlenen kalsiyum miktarı koroner plak miktarı ile ilişkili olup aterosklerozun kesin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemekte koroner arter kalsiyum miktarı ve dağılımının saptanması önemli bilgiler vermektedir (43).

American Heart Association (AHA)'ın 1996 yılında KAKS yorumlaması için yaptığı tavsiyeler (46) :

Test negatif (kalsiyum skoru=0) ise:

- Aterosklerotik plak varlığı çok yüksek olasılıkla dışlanır.
- Koroner anjiyogramların büyük bir kısmı normal izlenir.
- Önemli stenozun olduğu KAH riski çok düşüktür.
- Sonraki 2-5 yıllık süre içinde düşük kardivasküler riski gösterir.

Test pozitif ise:

- Koroner aterosklerotik plak varlığını gösterir
- Yüksek kalsiyum skoru sonraki 2-5 yıl içinde orta-yüksek kardiyovasküler olay riskini gösterir.
- Kalsiyum skorunun artması daha yüksek olasılıklı tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH) göstergesidir ancak bu sonuç spesifik değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi:

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine Haziran 2010 - Aralık 2010 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle başvurup OUAS hastalığından şüphelenilen ve uyku laboratuvarında uyku testi yapılan toplam 80 olgu dahil edildi. Uyku testine tabi tutulduktan sonra hastalara aynı gün ÇKBT tetkiki yapıldı. Tüm olgulara boy ve ağırlık ölçümü yapıldı. Olgular kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri açısından sorgulandı. Kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Subklinik koroner aterosklerozu araştırmak amacıyla koroner arter hastalığı öyküsü olan ve/veya aktif kardiyak iskemi belirtileri gösteren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Daha önce hipertansiyon tanısı alan ve/veya antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Açlık kan şekeri 126 mg/dl üzeri olan ve/veya antidiyabetik tedavi alan hastalar diyabetik hasta olarak kabul edildi. LDL kolesterol değeri 130 mg/dl, TG değeri 150mg/dl üzerinde olan ve/veya lipid-düşürücü tedavi alan hastalar ise hiperlipidemisi olan hastalar olarak kabul edildi.

Çalışma öncesi yapılacak işlem ve işlem ile ilgili detaylar tüm olgulara açıklanarak yazılı izinleri alındı. Ayrıca bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sivas Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02/06/2010 tarih ve 2010-03/19 kararı ile onay alındı (Ek 1).

3.2. Polisomnografi değerlendirmesi:

Çalışmaya alınan tüm olgulara Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak polisomnografik inceleme yapıldı. PSG sonuçları uyku testi konusunda deneyimli göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi.

Toplam apne ve hipopne epizodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile AHI değeri hesaplandı. Çalışmamız için tüm hastaların PSG inceleme kayıtlarına ulaşılarak apne-hipopne indeksi, derin desaturasyon indeksi (oksijen saturasyonunda %10'dan fazla düşmenin izlendiği epizod sayısı) ve uyku sırasındaki en düşük oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi. Hastalar uyku testinde saptanan apne-hipopne indeksine göre basit horlama [$AHI < 5$, $n=18$ (Erkek =10, Kadın =8)], hafif şiddette OUAS [$AHI \geq 5$ ve $AHI < 15$, $n=15$ (E=7, K=8)], orta şiddette OUAS [$AHI \geq 15$ ve $AHI < 30$, $n=22$ (E=15, K=7)] ve ağır şiddette OUAS [$AHI \geq 30$, $n=25$ (E=16, K=9)] gruplarına ayrıldı. $AHI \geq 5$ olanlar OUAS olarak kabul edildi.

3.3. Kalsiyum skrolama

İncelemeler çok kesitli BT (Philips Brilliance 16 slice CT, Holland) cihazı ile kontrast madde kullanmaksızın yapıldı. Bütün incelemeler, 3 mm kesit kalınlığı ve 2.4 mm masa hareketi, 55 mA, 120 kV, gantri rotasyon süresi 0.5 sn parametreleri ve HeartBeat calcium scoring algoritması kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta supin pozisyonunda yatar halde topogram görüntüsü alındıktan sonra, karınanın 1 cm altından itibaren tüm kalbi içerisine alacak şekilde, yaklaşık 20 sn tek nefes tutma süresinde EKG tetiklemesi eşliğinde görüntüleme yapıldı. İncelemede başlıca dört ana koroner arter; sol ana, sol sirkumfleks, sol anterior desendan ve sağ ana koroner arter tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirildi. Koroner arterlerdeki kalsiyum miktarı "Acculmage Workstation" programı yardımıyla Agatston skorlaması kullanılarak hesaplandı. Koroner kalsiyum skrolama yöntemi olan Agatston skorlamasına göre, bir birine komşu 2-3 piksel için 1 mm²'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HÜ'den yüksek olan lezyonlar kalsifikasyon lehine değerlendirildi (43,44). Aksiyel kesitler üzerinde işaretlediğimiz her bir lezyonun alanı, dansitesi ve kalsiyum skoru bilgisayar yazılım programı tarafından otomatik olarak hesaplandı. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine

göre belirlenmiş olan dansite skorunun çarpılması sonucu belirlendi. Tüm koroner arterlerdeki kalsiyum skoru toplanarak toplam Agatston skoru (KAKS) hesaplandı.

Yaş ve cinsiyete göre kalsiyum skoru değerleri Hoff ve ark. (47) tarafından belirlenmiş yüzdeler (persentil) kullanılarak sınıflandırıldı. Buna göre koroner kalsiyum skoru değeri 0-25. persentil arasında yer alan hastalar KAH riski açısından düşük riskli, 25-50. persentil arasında yer alan hastalar düşük-orta riskli, 50-75. persentil arasında yer alan hastalar orta riskli, 75-90. persentil arasında yer alan hastalar orta-yüksek riskli ve 90. persentil üzerinde yer alan hastalar yüksek riskli gruplar olarak kabul edildi. Buna göre düşük riskli gruba 1 puan, düşük-orta riskli gruba 2 puan, orta riskli gruba 3 puan, orta-yüksek riskli gruba 4 puan, yüksek riskli gruba 5 puan verilerek yaş ve cinsiyete göre standardize edilmiş olan puanlama sistemi analizlerde kullanıldı. Bu puanlama sistemine göre de istatistiksel hesaplamalarda kolaylık olması için çalışma grubumuz toplam koroner risk puanı <3 olanlar ve ≥ 3 olanlar olarak iki gruba ayrıldı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

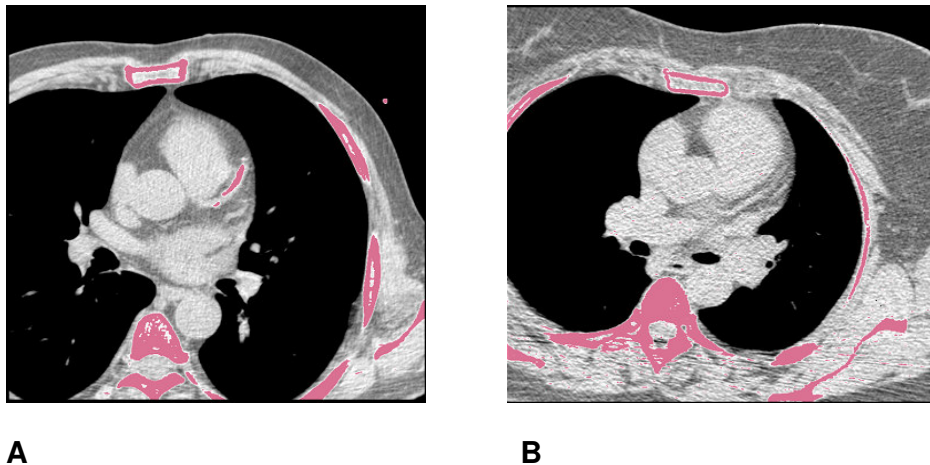
Çalışmamızın verileri SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) programına girildi. İki ya da daha fazla grupta oranların karşılaştırılması ki kare testi kullanılarak yapıldı. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi, sağlanamadığında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılması ise Kruskal Wallis varyans analizi kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan değişkenler lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama±standart sapma şeklinde belirtilmiş olup yanılma düzeyi $P<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 26-72 yaşları arasında toplam 80 olgu dahil edilmiş olup olguların yaş ortalaması 50 ± 10 idi. Olguların %60'ı (n=48) erkek, %40'ı (n=32) bayan bireylerden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen olgularımızdan %77.5'inde (n=62) OUAS tespit edildi ($AHI \geq 5$). OUAS'lıların da % 42'sinde koroner arter kalsifikasyonu saptandı.

Olgular $AHI \geq 5$ olan OUAS grubu ve $AHI < 5$ olan basit horlama (OUAS olmayan) grubu olarak ikiye ayrıldığında iki grup arasında yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içiciliği, beden-kitle indeksi (BKİ), plazma trigliserit (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerleri gibi özellikler yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bu iki grup minimum oksijen satürasyonu ve derin oksijen desatürasyon indeksi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Yine, iki grubun kalsiyum skorlarına göre yapılan karşılaştırmasında, $AHI \geq 5$ olan grupta, $AHI < 5$ olan gruba oranla kalsiyum skorunun anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Resim 4.1) (Tablo 4.1).



Resim 4.1: A) $AHI=31$ olan hastaya ait koroner kalsiyum skorlamada sol anterior desenden arterdeki kalsifiye plak görülmektedir. **B)** $AHI=1.7$ olan olguda koroner arterlerde plak izlenmemektedir.

Tablo 4.1: AHİ≥5 olan grup (OUAS hastaları) ile AHİ<5 olan grubun (OUAS olmayan) bazal karakteristik özellikleri açısından karşılaştırılması

		Apne-hipopne İndeksi		
		≥5 olanlar (n=62)	<5 olanlar (n=18)	P değeri
Yaş (yıl) $\bar{x} \pm S$		49.94±9.98	51.11±10.12	0.913
Cinsiyet (n, %)	erkek	38 (61.3)	10 (55.6)	0.662
	kadın	24 (38.7)	8 (44.4)	
Diyabetes mellitus (n, %)	var	43 (69.4)	6 (33.3)	0.829
	yok	19 (30.6)	12 (66.7)	
Hipertansiyon (n, %)	var	24 (38.7)	8 (44.4)	0.662
	yok	38 (61.3)	10 (55.6)	
Sigara içiciliği (n, %)	var	28 (45.2)	12 (66,7)	0.108
	yok	34 (54.8)	6 (33.3)	
Beden kitle indeksi $\bar{x} \pm S$		30.48±5.07	28.44±4.63	0.120
Plazma LDL (mg/dl) $\bar{x} \pm S$		148.55± 26.65	150.88±24.07	0.608
Plazma TG (mg/dl) $\bar{x} \pm S$		165.19±51.96	155.83±54.90	0.366
Koroner kalsiyum skoru $\bar{x} \pm S$		64.83±188.04	3.5±6.80	0.001
Minimum oksijen satürasyonu $\bar{x} \pm S$		77.66±13.17	94.05±6.02	0.001
Derin oksijen desatürasyon indeksi $\bar{x} \pm S$		9.41±12.12	0.66±2.58	0.001

Olgularımızın AHİ değerlerine göre OUAS ağırlığı açısından dört gruba ayrılarak yapılan karşılaştırılmasında gruplar arasında yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, plazma LDL ve TG değerleri yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Dört grup arasında BKİ değerlerine göre karşılaştırma yapıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre ağır OUAS grubu ile basit horlama grubu arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Dört grubun OUAS ağırlığına göre bazal oksijen satürasyon değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre ağır OUAS grubu ile diğer üç grup arasındaki farklılığın anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Oksijen desatürasyon indekslerine göre gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında da yine anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

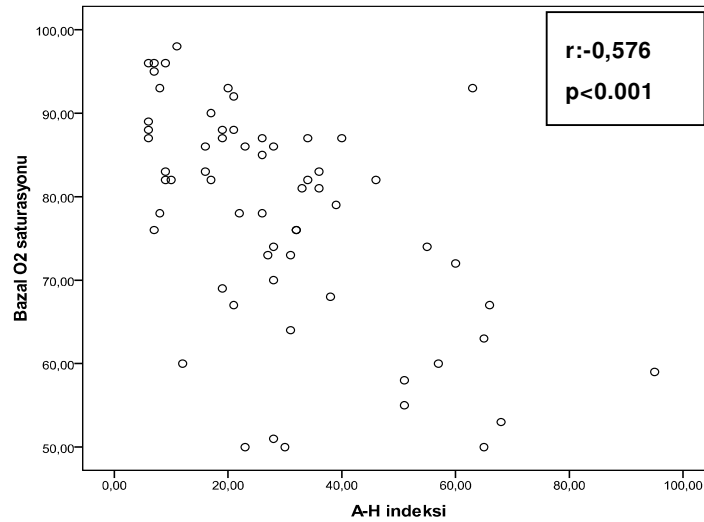
OUAS ağırlığına göre oluşturulan dört grup arasında ortalama kalsiyum skoru ve koroner arter kalsifikasyonu mevcudiyetine göre karşılaştırma yapıldığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Apne-hipopne indeksine göre ayrılan grupların bazal karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması

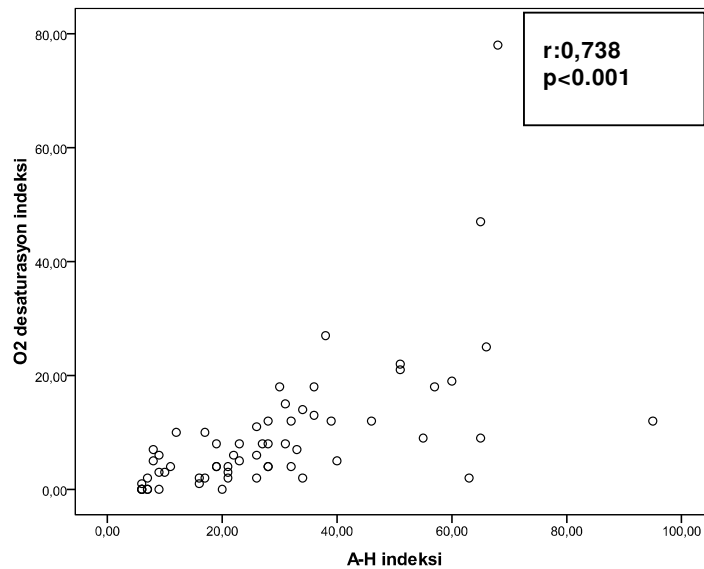
	Grup 1 (AHI<5) (n=18)	Grup 2 (AHI 5-14) (n=15)	Grup 3 (AHI 15-29) (n=22)	Grup 4 (AHI≥30) (n=25)	P değeri
Yaş (yıl)	51±10	49±9	49±11	51±10	0.811
Cinsiyet (n,%)					
Erkek	10 (55.6)	7 (46.7)	15 (68.2)	16 (64.0)	0.564
Kadın	8 (44.4)	8 (53.3)	7 (31.8)	9 (36.0)	
Diyabetes mellitus (n,%)	6 (33)	2 (13)	9 (41)	8 (32)	0.356
Hipertansiyon (n,%)	8 (44)	6 (40)	5 (23)	13 (52)	0.223
Sigara içiciliği (n,%)	6 (33)	8 (53)	11 (50)	15 (60)	0.381
Beden-kitle indeksi (kg/m ²)	28±4	30±6	28±4	32±4	0.014
Plazma LDL (mg/dl)	151±24	144±25	140±23	158±27	0.052
Plazma TG (mg/dl)	156±55	143±34	166±59	177±52	0.052
Minimum oksijen satürasyonu(%)	94±6	86±10	79±12	71±12	0.001
Derin oksijen desatürasyon indeksi	0.6±2.5	2.7±3.1	5.1±3.3	17.1±15.8	0.001
Koroner kalsiyum skoru $\bar{x} \pm S$	3.5±6.8 (0-21)	6.4±18 (0-69)	131±291 (0-1055)	41±94 (0-420)	0.137
Koroner arter kalsifikasyonu mevcudiyeti (n,%)	6 (33)	3 (20)	10 (45)	13 (52)	0.203

Apne-hipopne indeksi ile minimum oksijen satürasyonu arasında negatif yönde ($r=-0.576$, $p<0.001$); oksijen desatürasyon indeksi arasında ise pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı ($r=0.738$, $p<0.001$) (Şekil 4.1 ve şekil 4.2).

Şekil 4.1: AHİ ile minimum oksijen satürasyonu arasındaki korelasyon analizi



Şekil 4.2: AHİ ile oksijen desatürasyon indeksi arasındaki korelasyon analizi



Koroner kalsiyum skoruna göre oluşturulan KAH risk grupları arasında yaş ve diabetes mellitus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmişken ($p<0.05$), cinsiyet, hipertansiyon, sigara kullanımı, BKİ, plazma LDL ve TG düzeyleri ve bazal oksijen satürasyonu değerleri açısından ise farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Ayrıca AHİ açısından da karşılaştırma yapıldığında KAH riski orta-yüksek olan grup ile KAH riski düşük olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: OUAS hastalarında koroner arter hastalığı riskine göre ayrılan grupların bazal karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması

	Koroner kalsiyum skoruna göre koroner arter hastalığı riski <3 (n=43)	Koroner kalsiyum skoruna göre koroner arter hastalığı riski ≥3 (n=19)	P değeri
Yaş (yıl)	48±10	55±8	0.007
Cinsiyet (n,%)			0.679
Erkek	25 (59.5%)	13 (65%)	
Kadın	17 (40.5)	7 (35.0)	
Diyabetes mellitus (n,%)	9 (21)	10 (50)	0.023
Hipertansiyon (n,%)	16 (38)	8 (40)	0.586
Sigara içiciliği n(%)	24 (57)	10 (50)	0.597
Beden-kitle indeksi (kg/m ²)	30±5	31±4	0.432
Plazma LDL (mg/dl)	150±27	146±26	0.609
Plazma TG (mg/dl)	162±56	172±44	0.198
Apne-hipopne İndeksi	25.3±18.3	36.8±19.9	0.013
Minimum oksijen satürasyonu (%)	78±14	76±10	0.394
Derin oksijen desatürasyon indeksi	8.5±14	11.2±7	0.009

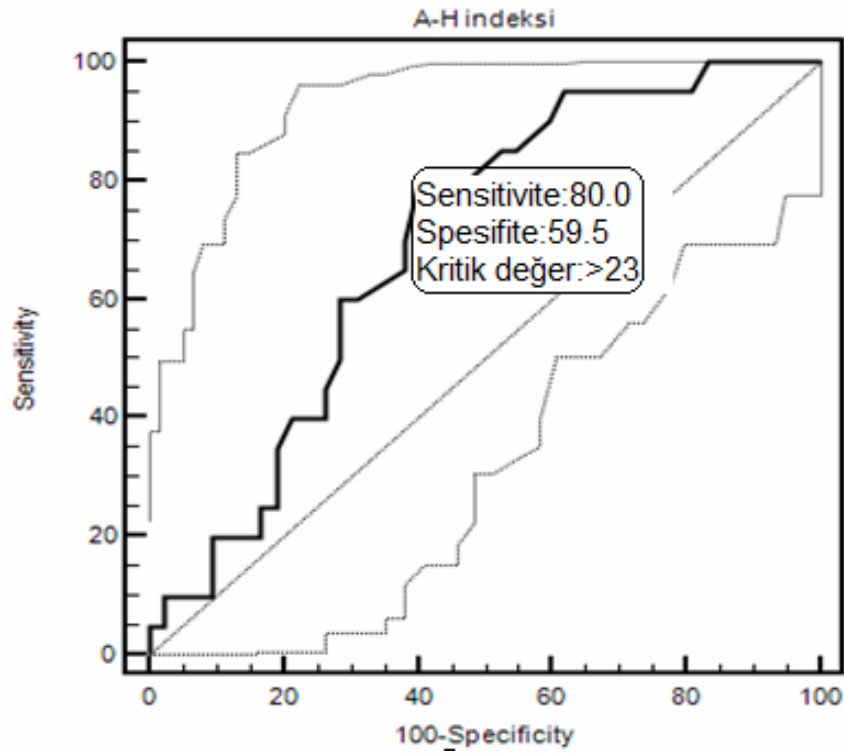
Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde, AHİ yüksekliğinin ve DM mevcudiyetinin OUAS hastalarında “ koroner kalsiyum skoruna göre artmış koroner arter hastalığı riskini (≥ 3)” gösteren bağımsız ön gördürücüler olduğu gösterildi (p: 0.041, OR: 1.040 ve p: 0.024, OR: 3.962; sırasıyla) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: KAH riski için bazı parametrelerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	P	Odds Oranı	% 95 güven aralığı
Apne-hipopne indexi	0,041	1,040	1,002-1,081
DM mevcudiyeti	0,024	3,962	1,194-13,146
O2 desatürasyon indeksi	0,552	0,983	0,928-1,041

A-H Indexi'nin, koroner kalsiyum skoruna göre artmış koroner arter hastalığı riskini (≥ 3) predikte etmek için kullanılacak optimal cut-off değeri >23 olup duyarlılığı 80% ve özgüllüğü 59.5% olarak saptanmıştır. (AUC: 0.696, 95% CI: 0.566-0.806) (Grafik 4.1).

Grafik 4.1: A-H indexinin koroner arter hastalığı riski ≥ 3 için ROC eğrisi



ROC eğrisi altındaki alan (AUC):	0,696
Standard hata :	0,0677
%95 güven aralığı :	0,566-0,806
z istatistiği :	2,893
Anlamlılık düzeyi P (Area=0.5) :	0,0038

5. TARTIŞMA

OUAS hastalarında uyku sırasında izlenen apne-hipopne periyotları ve buna sekonder gelişen desatürasyon-reoksijenizasyon epizodları reaktif oksijen radikalleri oluşumu ile sonuçlanan oksidatif strese neden olmaktadır. OUAS hastalarındaki ateroskleroza eğilimden de oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır. Artan oksidatif stres, ateroskleroz progresyonuna ortam hazırlayan metabolik döngüyü aktive etmektedir (36).

OUAS hastalarında artan serbest oksijen radikalleri, sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (48). Monnerret ve ark. (49) obez olmayan OUAS hastalarında 15-F2t-izoprostan seviyesi ile karotis intima-media kalınlığı (İMK) arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptıkları çalışma sonucunda (15-F2t-izoprostan, oksidatif stres göstergeleri arasında lipit peroksidasyonunun en sensitif ve spesifik metabolitlerinden biridir) üriner 15-F2t-izoprostan konsantrasyonunun ağır OUAS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, ayrıca ortalama karotis İMK'nın da OUAS ağırlığı ve 15-F2t-izoprostan konsantrasyonu ile korele olduğunu tespit etmişlerdir.

Genel aterosklerozun bir göstergesi olan karotis İMK ölçümü ile yapılan çalışmalarda OUAS ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Kaynak ve ark. (50) yaptıkları çalışmada hastaları basit horlama ($AHI \leq 5$), hafif-orta OUAS ($AHI 6-29$) ve ağır OUAS ($AHI > 30$) gruplarına ayırmışlardır. Gruplar arasında yaş, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara içiciliği açısından anlamlı farklılık izlenmemiş olup, OUAS gruplarının basit horlama grubuna göre karotis intima-medya kalınlıklarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda farklı değişkenler arasında yaptığımız lojistik regresyon analizinde, koroner arter hastalığı riskini öngörmeye apne-hipopne indeksi artışının bağımsız etken olduğu görüldü.

Bugüne kadar OUAS ile subklinik koroner ateroskleroz ilişkisini araştıran çalışma sayısı sınırlı olup yapılan çalışmaların büyük bölümü KAH tanısı konulmuş hastalar üzerinde yapılmıştır. Schmidt-Nowara ve ark.'larının (51) yaptıkları çalışmada horlama ile miyokard infarktüsü (Mİ) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada horlayan grupta kontrol grubuna göre Mİ riskinin 1,8 kat fazla çıktığı görülmüştür. Thomas ve ark. (52) ise 8325'inde horlama şikayeti olan toplam 10413 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada horlama prevalansı ile klasik kardiyovasküler risk faktörleri (yaş, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi) arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Çalışmanın lojistik regresyon analizinde horlama sıklığının, potansiyel olarak beraber bulunduğu risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında kardiyovasküler hastalık hikayesi için bağımsız belirleyici olduğu görülmüştür.

OUAS ile koroner ateroskleroz ilişkisini araştıran başka bir toplum bazlı çalışmada hastalarda horlama yerine ayrıntılı bir uyku çalışmasıyla tanı konulmuş uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan hastalar araştırmaya alınmışlardır (53). Hastalarda risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra KAH için risk artışı 3.5 olarak bulunmuş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Peker ve ark. (54) herhangi bir nedenle uyku testi yapılmış 182 erkek hastayı 7 yıl boyunca izlemişler; izlem süresi boyunca OUAS saptanan 60 hastanın 22'sinde (%36,7), OUAS saptanmayan 122 hastanın ise yalnızca 8'inde (%6,6) kardiyovasküler hastalık geliştiğini gözlemişlerdir ($p<0,001$). Çoklu lojistik regresyon analizinde ise yaş ve OUAS varlığının, kardiyovasküler hastalık gelişiminin bağımsız öngördürücüleri olduğunu saptamışlardır.

Hayashi ve ark. (55) koroner anjiyografi ile dökümente edilen KAH olan 59 hastanın 'pulse oksimetre' kullanarak nokturnal desatürasyon indekslerini (saatte %3'ten fazla desaturasyon epizodları) saptamışlar ve ateroskleroz şiddetlerini öngörmek için koroner anjiyografilerden Gensini skorlarını hesaplamışlardır. Sonuçta Gensini skoruması ile saptanan koroner ateroskleroz şiddeti nokturnal desatürasyon indeksi ile önemli

derecede ilişkili bulunmuş; nokturnal desatürasyon indeksleri 15 ve üzerinde olan hastaların Gensini skorları, nokturnal desatürasyon indeksleri 5 ile 15 arasında olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın çoklu regresyon analizinde nokturnal desaturasyon indeksinin koroner ateroskleroz şiddetinin en önemli bağımsız belirleyicisi olduğunun saptanması, hipoksinin ateroskleroz gelişimi ve progresyonu üzerinde etkili olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Gece boyunca oksijen satürasyonundaki aralıklı azalmalar, oksidatif stresi ve OUAS hastalarında gösterilen sempatik aktivasyonun şiddetini artırarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Mooe ve arkadaşlarının (29) yaptıkları bir çalışmada 142 koroner arter hastası ve 50 kontrol hastası incelenmiş ve KAH olan hastaların %36'sında (50/142) uyku ile ilişkili solunum bozukluğu varlığı saptanmıştır. (kontrol grubunda %22, $p<0,05$). Oksijen desatürasyonu kriteriyle incelendiğinde saatteki %4 ve daha fazla desatürasyon sayısı sıklığı KAH grubunda %39 (kontrol grubunda %20, $p<0,05$) olarak bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde yaş, hipertansiyon, beden kitle indeksi, diyabet ve sigara içiciliğinin etkisi dışlandıktan sonra dahi nokturnal hipoksemi koroner arter hastalığı varlığı açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda koroner arter hastalığı gelişimi açısından orta ve yüksek riskli olan hastalarda, düşük riskli hastalara göre oksijen desatürasyon indeksinin daha yüksek olduğunun saptanması literatürle uyumludur.

Schafer ve ark. (56) çeşitli yöntemlerle KAH saptanan hastalarda OUAS prevalansını belirlemek için yaptıkları çalışmada 223 erkek koroner arter hastasına ve koroner arter hastalığı olmayan 66 erkek bireye uyku testi uygulamışlar ve koroner arter hastalarının %30.5' inde, kontrol grubunun ise %19.7' sinde OUAS olduğunu tespit etmişlerdir. Ortalama apne-hipopne indeksinin koroner arter hastalarında, kontrol

grubuna göre yüksek olduğunu izlemişlerdir ($p<0.01$). Aynı çalışmada KAH için potansiyel risk faktörleri açısından yapılan lojistik regresyon analizinde orta ve üzeri ağırlıktaki OUAS'ın ($AHI\geq 20$) MI ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür.

Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak OUAS'lı hastalarda ($AHI\geq 5$), OUAS'ı bulunmayan ($AHI<5$) hastalara göre ortalama koroner kalsiyum skorunun anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık ($p<0.001$). Fakat bizim çalışmamızda KAH olanlar, subklinik aterosklerozu araştırmak amacıyla çalışma dışı bırakıldığından yöntem olarak diğer çalışmalardan farklıdır.

Hung ve ark. (5) tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında hastaneye MI ile başvuran hastalar genel popülasyondan seçilen kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve apne-hipopne indeksi MI hastalarında anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Apne-hipopne indeksine göre ağır grupta yer alan hastaların hafif derecedeki gruba oranla MI riskinin 23,3 kat arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da AHI değeri yüksek olan hastalarda KAH riskinin daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Sorajja ve ark., (57) subklinik koroner arter hastalığı ile OUAS arasındaki bağımsız ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlardır. Çalışmaya 1991-2003 yılları arasında uyku testi yapılmış ve testten sonraki 3 yıl içinde EBBT tetkiki uygulanmış, KAH hikayesi olmayan 203 hasta dahil edilmiştir. Bireylerin %76' sında OUAS hastalığı tespit edilmiştir. OUAS hastalarının da %67'sinde koroner arter kalsifikasyonu saptanmıştır. OUAS tespit edilen grup ile OUAS olmayan grup arasında kalsiyum skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlardır ($p<0.001$). Yaşa, cinsiyete ve diğer KAH risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında da bu ilişkinin sabit kaldığı izlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışma yöntem olarak bu çalışmaya benzemekle birlikte, ÇKBT tetkikin PSG testi ile aynı gün yapmamız ve kalsiyum skoru dikkate alınmaksızın PSG testi yapılan tüm hastaları çalışmaya dahil etmemiz, iki çalışma arasındaki farklılıkları

oluşturmaktadır. Çalışmamızda olguların %77.5'inde OUAS hastalığı, OUAS hastalarının da % 42'sinde koroner arter kalsifikasyonu saptandı. Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ortalama kalsiyum skorunun anlamlı şekilde farklı bulunması Sorajja ve ark. (55)'nin yaptığı çalışma ve literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumludur. Yine çalışmamız sonucunda, KAH riski yüksek grupta diabetes mellitus (DM) varlığının ve derin oksijen desatürasyon indeksinin düşük riskli gruba göre anlamlı olarak farklılık göstermesi literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Koroner arter kalsifikasyonu ile OUAS ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada popülasyondan rastgele seçilen 40-49 yaşları arasındaki 258 sağlıklı erkek bireye uyku testi ve EBBT tetkiki uygulanmıştır (58). OUAS saptanan hastalar AHİ kategorilerine göre 4 gruba ayrılmıştır. BKİ hariç tutularak potansiyel kardiyovasküler risk faktörlerini içeren lojistik regresyon analizi yapıldığında, KAK varlığı dördüncü grupta (ağır OUAS grubu) birinci gruba (basit horlama) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (OR=2.21, %95 CI=1.01-4.86). Bununla beraber BKİ de dahil edilerek yapılan regresyon analizinde bu anlamlılığın kaybolduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda olgularımızı AHİ'ye göre dört gruba ayırdığımızda gruplar arasında kalsiyum skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.05$).

Çalışmamızda sonuç olarak OUAS'lı hastalarda kalsiyum skorunun OUAS'ı olmayanlara göre yüksek olduğunu ve subklinik ateroskleroz gelişiminin arttığını saptadık. ÇKBT ile koroner arterlerdeki kalsifikasyon varlığının güvenli bir şekilde saptanabilmesi ve ÇKBT'nin bu konuda non-invaziv, ilaç kullanımı gerektirmeyen ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle, obstrüktif uyku apnesi tanısı almış olan hastaların klinik belirti vermese dahi KAH açısından bu yöntemle araştırılabileceğini ve takip edilebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastaların koroner arter hastalığı riski artmaktadır.

2. Obstrüktif uyku apnesi şiddeti ile minimum oksijen satürasyonu arasında negatif, oksijen desatürasyon indeksi arasında pozitif korelasyon vardır

3. OUAS şiddeti fazla olan hastaların beden-kitle indeksi de artmaktadır.

4. OUAS ağırlığını yansıtan A-H indeksi yüksekliği ve DM varlığı, tomografik koroner kalsiyum skoruna göre belirlenmiş koroner arter hastalığı riski için bağımsız öngördürücülerdir.

5. Apne-hipopne indeksinin tomografik koroner kalsiyum skoruna göre belirlenmiş koroner arter hastalığı riskini öngörmedeki kullanılabilecek sınır değer 23'tür.

7. KAYNAKLAR

1. Horiguchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, Marukawa K, Hirai N, Ito K. Coronary Artery Calcium Scoring Using 16-MDCT and a Retrospective ECG-Gating Reconstruction Algorithm AJR 2004; 183: 103-8
2. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Long-Term Prognostic Value of Coronary Calcification Detected by Electron-Beam Computed Tomography in Patients Undergoing Coronary Angiography. Circulation 2001; 104: 412-17
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: 1230-35
4. Shepard JW, Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992; 13: 437-58
5. Hung, J, Whitford E, Parsons R, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. Lancet 1990; 336: 261-64.
6. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1429-37
7. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. Chest 1996; 109: 659-63
8. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. J Hypertens 1996; 14: 577-84

9. Kato M, Roberts-Thomson P, 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: 2607-10
10. Ip MS, Lam B, Lauder I, Lauder IJ, Ip TY, Law WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119: 62-69
11. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52
12. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1875- 82
13. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 1992; 320: 479-82
14. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36
15. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research, the Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-89
16. Fleetham J. Sleep disordered breathing awaken-Editorial. *Thorax* 2004;59:5-6
17. Calverney PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998;10:9-27

18. Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2003; 135:187-205
19. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep? 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 159-63
20. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclic variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984; 1: 126-31
21. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-76
22. Fairbanks D. Snoring: An Overview with Historical Perspectives. In DN Fairbanks, S Fujita (ed) *Snoring and obstructive sleep apnea* (2nd ed) Washington Raven Pres. 1994; 1-16
23. Kyzer S, Charuzi I. OSAS in the Obese. *World J Surg* 1998; 22: 998-1001
24. Kales A, Caldwell AB, Cadieux RJ. Severe obstructive sleep apnea: associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1995; 38: 427-34
25. Köktürk O. Uygunun izlenmesi . *Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 240-54
26. Verse T, Chaux R, Dreher A, Fischer Y, Grundmann T, Hecksteden K, et al. Guideline: Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Laryngorhinootologie*. 2008 Mar; 87: 192-204
27. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-34

28. Andreas S, Schulz r, Werner G, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 541-45
29. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. *Am J Med.* 1996; 101: 251-56
30. Koehler U, Dubler H, Glaremin T, Junkermann H, Lubbers C, Ploch T, et al. Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 474-82
31. Hanly P, Sason Z, Zuberi N, Lunn K. ST- segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 341-45
32. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1734-49
33. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119: 1085-91
34. Shamsuzzaman AS, Winnchi M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-64
35. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. 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: 1129-34

36. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51
37. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 1175-92
38. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodelling. *Circulation* 2002; 105: 297-303
39. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. The latest on the calcium story. *Am J Cardiol* 2002;21:90 (10C): 12L-14L
40. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam tomography and coronary atherosclerotic plaque area: A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-62
41. Umman S. Koroner arter kalsiyum skorumlama yöntemi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: Özel Sayı 1; 12-4
42. Erdoğan N, Altın L, Altunkan Ş. Elektron beam tomografi ile saptanan koroner arter kalsifikasyonunun yaş ve cinsiyet ile ilişkisi. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2003; 9: 466-70
43. Herzog C, Britten M, Balzer J, Mack M, Zangos S, Ackermann H, et al. Multidetector row cardiac CT: diagnostic value of calcium scoring and CT coronary angiography in patients with symptomatic, but atypical, chest pain. *Eur Radiol* 2004;14: 169-77
44. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32

45. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M. Differences in prevalence and extent of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J CardioJ* 1993;72:247-54
46. O'Rourke R, Brundage B, Froelicher V, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126–40
47. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35246 adults. *Am J Cardiol* 2001; 87(12): 1335-9
48. Dincer HE, O'Neill W. Deleterious effects of sleep-disordered breathing on the heart and vascular system. *Respiration* 2006; 73: 124-30
49. Monneret D, Pepin JL, Godin-Ribuot D, Ducros V, Baguet JP, Levy P, et al. Association of urinary 15-F_{2t}-isoprostane level with oxygen desaturation and carotid intima-media thickness in nonobese sleep apnea patients *Free Radic Biol Med*. 2010 Feb 15; 48(4): 619-25
50. Kaynak D, Goksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol* 2003; 10: 487-93
51. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a Hispanic- American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990; 150: 597-601

52. Thomas GN, Jiang CQ, Lao XQ, McGhee SM, Zhang WS, Schooling SM, et al. Snoring and vascular risk factors and disease in a low-risk Chinese population: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Sleep* 2006 Jul 1; 29: 896-900
53. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 717- 20
54. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
55. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 2003; 124: 936-41
56. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79–84
57. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Touchard AG, Jimenez FL. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133: 927–33
58. Kim SH, Cho GY, Baik I, Kim SJ, Lee JB, Lim HE, et al. Association of coronary artery calcification with obstructive sleep apnea and obesity in middle-aged men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Oct; 20: 575-82

8.ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi : 17.07.1980

Doğum Yeri : KAYSERİ

Lise : 1995-1997 Ordu Fen Lisesi
1997-1998 Kayseri Sümer Lisesi

Üniversite : 1998-2004 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıpta Uzmanlık Eğitimi: 2005-2006 Ankara Numune Eğitim-Araştırma Hastanesi Aile hekimliği AD
2006-2011 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD

Medeni Hali : Evli