

**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA SERUM HOMOSİSTEİN  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Zekiye YAVUZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2006**

**T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA SERUM HOMOSİSTEİN  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Zekiye YAVUZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ercüment Ege**

**Bursa-2006**



## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv-v
GİRİŞ.....	1- 22
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23 - 25
BULGULAR.....	26 - 30
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31 - 36
KAYNAKLAR.....	37- 43
TEŞEKKÜR.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	45

## ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku boyunca tekrarlayan apne ve hipopne epizodları ile karakterize bir hastalıktır. Erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, anatomik anormallikler, heredite ve uyku sırasında solunum kontrolündeki insitabilite uyku apne gelişiminde risk faktörleri olarak rapor edilmiştir. OUAS birçok kardiyovasküler hastalıkla birlikte görülebilir. Çok sayıda çalışmada saptanmıştır ki OUAS, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığını da kapsayan kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü olabilir.

Homosistein metiyonin metabolizmasında oluşan sülfür içeren bir amino asittir. Serum homosistein seviyelerinde yükselme kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile birlikte dir. Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmalar total serum homosisteinindeki hafif artışın hiperlipidemi ve sigara gibi diğer konvansiyonel risk faktörlerine benzer şekilde tıkaçıcı periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve beyin damar hastalığı için risk olduğu konusunu doğrulamaktadır.

Araştırmamızda OUAS'lu olguların serum homosistein düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunun homosistein düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. OUAS grubunda 62, kontrol grupta 12 hastanın serum homosistein düzeyleri immulite 2000 analyzer sistemi ile ölçüldü.

OUAS grubunun serum örneklerinde homosistein düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda OUAS yüksek serum homosistein seviyeleri için; cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığından bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu , homosistein

## **SUMMARY**

### **Eveluation of the serum homocysteine levels in patient with obstructive sleep apnea syndrome**

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disorder which is characterised by repetitive episodes of apnea or hypopnea during sleep. Male gender, advancing age, obesity, anatomical abnormalities, heredity and instability of respiratory control during sleep, have been reported as risk factors for the development of sleep apnea. OSAS is associated with several cardiovascular diseases. Several studies have demonstrated that OSAS may be one of the most important risk factors of cardiovascular disorders, including hypertension, and ischemic heart disease .

Homocysteine is a sulfur-containing amino acid formed during the metabolism of methionine. Elevated levels of serum homocysteine are also associated with cardiovascular morbidity and mortality. Several clinical and epidemiologic studies confirm that a modarete increase in serum homocysteine levels was a risk for obstructive peripheric arterial diseases, coroner arterial diseases and cerebrovascular diseases as in case other conventional risk factors such as hyperlipidemia and tobacco.

In our study, we investigated the homocysteine levels of serum in obstructive sleep apnea syndrome and compared with healty control group.

OSAS group consisted of sixty two patients and control group consisted of twelve patients. Levels of homocysteine in serum were measured with immulite 2000 analyzer for quantitative determination.

In serum homocysteine levels were significantly higher in the OSAS group, compared with the control group ( $p < 0,05$ ).

As a result of our study we determined that OSAS was a risk factor for high serum homocystein levels independent of gender, body mass index, smoking status, diabetes mellitus and cardiovascular disease.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome, Homocysteine

# GİRİŞ

## Tanım ve Tarihçe

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteryel oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize sendromlar şeklinde tanımlanmaktadır (1,2).

Uykuda solunum bozuklukları insanlık tarihi kadar eskidir. Ancak uykunun solunum üzerine etkileri son dekadda anlaşılabilmiştir. 1919 yılında W.Osler uykuda solunum bozulmalarını ilk kez bir klinik tablo olarak tanımlamıştır. 1929'da Berger'in ilk EEG kaydını yapması, tüm uyku bozukluklarında olduğu gibi uyku apne sendromunda da dönüm noktası olmuştur. 1956'da Burwell; aşırı obezite, alveolar hipoventilasyon ve aşırı uyku hali olan olgusu için, Charles Dickens'in roman kahmanı Joe'ye atfen Pickwick sendromu ismini kullanmıştır (3,4). 1965 yılında Gastaut tarafından ilk polisomnografi uygulanmıştır (2).

OUAS dışında, Overlap sendromu, üst hava yolu rezistans sendromu, obezite hipoventilasyon sendromu ve santral uyku apne sendromu da uykuda solunum bozuklukları başlığı altında incelenmektedir (2).

Apne, Grekçe soluk alamama anlamına gelir. 10 saniye veya daha uzun süre ile ağız ve burunda hava akımı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. 3 tip apne vardır;

1-Obstrüktif apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen, ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

2-Santral apne: Hem solunum çabasının, hemde ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

3-Mikst apne:Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir (5).



Apnelerin %90-95'i obstrüktif tiptedir. Mikst apneler eskiden santral apnelere dahil edilirken, günümüzde obstrüktif apneler ile aynı kategoride değerlendirilmektedir (6).

Hipopne; 10 saniye veya daha uzun süre, ağız ve burundaki hava akımında %50 veya daha fazla azalma ile birlikte, oksijen saturasyonunda %3 düşme veya arousal gelişimidir. Arousal ise uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile apne-hipopne indeksi (AHİ) elde edilir. Buna respiratuar disturbance indeks (RDI) veya solunum sıkıntısı indeksi de denir. OUAS apnehipopne indeksine göre;  $5 \leq \text{AHİ} < 15$  arası hafif,  $15 \leq \text{AHİ} < 30$  arası orta,  $\text{AHİ} \geq 30$  ise ağır olarak değerlendirilir. OUAS diyebilmek için, gece boyunca oluşan apnelerin %50'den fazlasının obstrüktif tipte olması gerekmektedir (6).

### **Epidemiyoloji**

OUAS; her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve tüm etnik gruplarda görülebilen, sık karşılaşılan bir uyku bozukluğudur. 1995 yılında Stradling seksenli yıllarda yayınlanan prevalans çalışmalarının hepsini değerlendirmiş ve OUAS prevalansının ortalama %1-5 olduğunu belirlemiştir. Diabetes mellitus prevalansının %3 olduğu düşünülürse OUAS'ın ne kadar sık görülen bir hastalık olduğu daha iyi anlaşılacaktır. Ülkemizde yapılan tek prevalans çalışmasında ise toplumumuzda OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak saptanmıştır (7).

### **Etyoloji, Risk Faktörleri ve Patogenez**

Uyku apne sendromu, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterizedir. Uyku apne sendromlu hastalarda

çeşitli nedenlerle üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesinde oluşan değişiklikler sonucu uykuda üst solunum yolunun açık tutulması sağlanamamaktadır (5,8).

OUAS açısından üst solunum yollarında en önemli bölge farenksdir. Farenks; nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olarak 3 bölümden oluşur. Obstrüksiyonun en sık görüldüğü alan ise orofarenksin retropalatal bölgesidir (5,8). OUAS patofizyolojisinde rol oynayan faktörler 5 grupta toplanmaktadır ve tablo- I 'de özetlenmiştir.

En yüksek prevalans 40-65 yaş grubundadır. AHİ yaşla birlikte artar ve 55 yaşından sonra artış daha belirgindir (9,10). Erkek/Kadın oranınının 3/1 olduğu gösterilmiştir (8,10). BKİ (Beden kitle indeksi)'nin 28'in üzerinde olması uyku apne sendromu riskini obez olmayanlara göre 8-12 kat arttırmaktadır. Basit horlama; yaşlanma, kilo alma ve aşırı horlamaya bağlı yumuşak damaktaki vibrasyon hasarı nedeniyle ilerleyen yıllarda apneye neden olabileceğinden, OUAS için predispozan faktör olarak kabul edilmektedir (8).

Risk faktörleri konusunda Young ve ark. (11) tarafından yapılan en geniş serili çalışmada (Wisconsin Sleep Cohort çalışması) 3516 kişinin sosyodemografik özellikleri araştırılmış ve 602 kişiye polisomnografi uygulanmıştır. Bu çalışmada OUAS için en anlamlı risk faktörünün obezite olduğu bildirilmiştir .

OUAS fizyopatolojisi ile ilgili bu 5 ana teorinin toplamından birleşik teori oluşturulmuştur. Birleşik teorinin iki ana çıkış noktası vardır;

- a) Kollabe olmaya meyilli farenks: Anatomik, mekanik veya nöromüsküler faktörlere bağlı, küçük ve kollabe olmaya meyilli farengeal lümen,
- b) Solunum merkezi motor out put'nun azalması: Üst solunum yolu dilatatör kaslarını kontrol eden MSS'deki motor nöronların uyarılmasında azalma

sonucu, uyku sırasında üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin azalmasıdır. Şekil 1'de birleşik teori özetlenmiştir.

**Tablo-1:** OUAS fizyopatolojisi

Genel faktörler	Yaş Cinsiyet Obezite Horlama Alkol ve sedatifler
Anatomik faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon
Mekanik faktörler	Hava yolu çapı ve şekli Supin pozisyonu Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınç Ekstraluminal basınç Torasik kaudal traksiyon Mukazal adheziv etkiler Vasküler faktörler
Nöromusküler faktörler	Üst solunum yolları dilatör kasları Dilatör kas/ Diyafragma ilişkisi Üst solunum yolu refleksleri
Santral faktörler	Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum Arousal Sitokinler

**Şekil I:** OUAS fizyopatolojisi (Birleşik Teori)

## **Klinik Bulgular**

OUAS klinik bulguları; major semptomlar ve komplikasyonlara ait bulgular olmak üzere iki ana grupta incelenebilir:

### **I) Major semptomlar**

a) Horlama: Uyku apne sendromunda horlama habitüeldir (haftada 5 gecedan fazla), beraber yattığı insanın yanı sıra, ev halkını ve hatta komşuları rahatsız edecek kadar şiddetlidir. En önemlisi uyku apnelilerde horlama arada oluşan apneler nedeniyle zaman zaman kesintiye uğrar ve ardından derin bir inspirasyon ile yeniden başlar. OUAS'lı hastalarda horlama sesinin 65 dB üzerinde olduğu ve bu değer işyerleri için önerilen sınır değer bile üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle horlayan her insan OUAS açısından değerlendirilmeli, ancak her horlayanın da OUAS olmadığı bilinmelidir (5,12).

b) Tanıklı apne: Hastalar genellikle apnelerin farkında olmazlar. Ancak hastaların eşleri gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu ve bu sırada göğüs ve karında paradoksal hareketin devam ettiğini tarifleyebilirler. Bu durumun hastanın eşi tarafından tariflenmesine tanıklı apne denir (12).

c) Gündüz aşırı uyku hali: OUAS'lu hastalarda gündüz aşırı uyku hali vardır. Gece boyunca uzun süre uyumalarına rağmen sabah yorgun kalkarlar. Gün içinde otobüste, trende, toplantılarda ve hatta arkadaşları arasında uyuyakalırlar. Apnelerin sayısı ne kadar fazla ve süresi ne kadar uzun ise, gündüz aşırı uyku hali de o kadar şiddetlidir. OUAS'lu hastaların % 70'de bu semptom görülebilmektedir Hafif OUAS'lularda ise görülmeyebilir. Yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Bu nedenle OUAS'lu sürücüler normal popülasyona göre 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden olurlar.

**II- Kardiyopulmoner semptomlar;** noktürnal aritmi, uykuda boğulma hissi, atipik göğüs ağrısı,

**III- Nöropsikiyatrik semptomlar;** sabah baş ağrısı, yetersiz uyku, hafıza zayıflaması, unutkanlık, dikkat azalması, kişilik değişikliği, uyum güçlüğü, depresyon, anksiyete, uykuda anormal motor aktivite,

**IV- Diğer semptomlar;** ağız kuruluğu, gece terlemesi, noktürnal öksürük, noktüri, enürezis, libido azalması, empotans, iştih kaybı gibi semptomlar tarif edebilirler.

### **Tanı Yöntemleri**

Klinik tanı: Semptomlar, risk faktörleri, ilişkili hastalıklar, fizik muayene

Radyolojik tanı: Sefalografi, BT, MR, fluoroskopi ve akustik refleksiyon

Nazofarengoskopi

Polisomnografi

Altın standart tanı yöntemi polisomnografidir. İdeal görüntüleme yöntemi yalnızca üst solunum yolunu değil, çevresindeki kemik ve yumuşak dokuları da değerlendirmelidir.

### **Tedavi**

Obstrüktif uyku apne sendromunda tedavi şekli; polisomnografi ile belirlenen AHİ, eşlik eden hastalıklar, ek kardiyovasküler risk faktörleri, hastanın sosyal durumu ve tedaviye uyumu dikkate alınarak düzenlenir (13). OUAS'da tedavi yöntemleri 4 başlıkta toplanabilir:

1-Genel önlemler

2-CPAP ve BİPAP tedavileri

3-Ağız içi araçlar

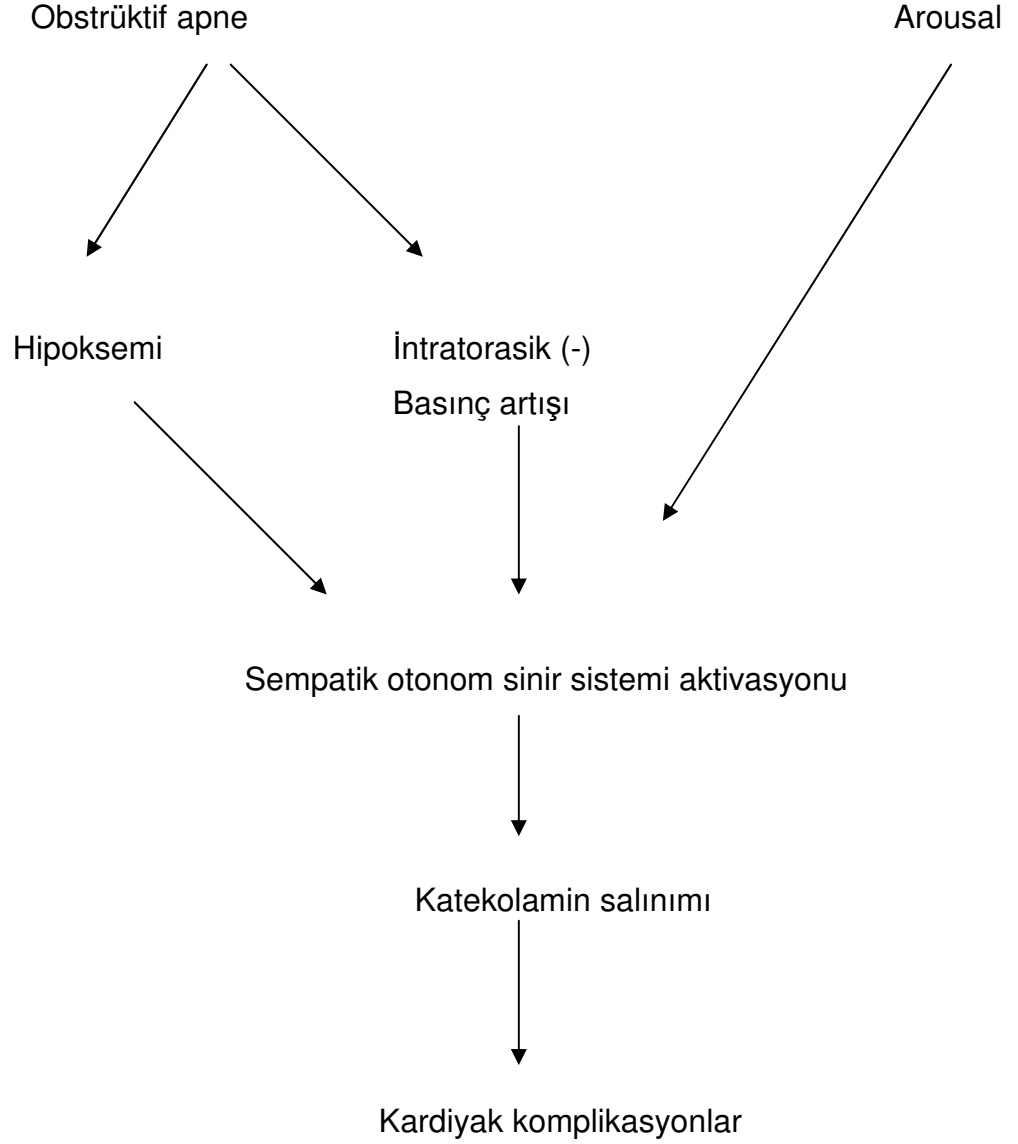
4-Cerrahi yöntemler

Hastalığın ağırlığı ne olursa olsun ve diğer tedavi yöntemlerinden hangisi uygulanırsa uygulansın tüm olgularda öncelikle genel önlemlere uyulmalıdır. Kilo vermenin önerilmesi, alkol ve sedatif kullanımının yasaklanması gerekmektedir (14). Uyku sırasında yatış pozisyonu apnelerin süre ve sıklığını etkiler. Erişkinlerde sırtüstü yatar pozisyonda, çocuklarda ise lateral pozisyonda apne sıklığının arttığı saptanmıştır. Sigara üst solunum yolunda konjesyonu arttırarak apne sıklığını artırabilir. OUAS'lı hastalarda sigaranın bırakılması önerilmelidir (14).

### **Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Kardiyovasküler Riskler**

Uyku apne sendromununun tedavi edilmemesi durumunda, hastalığın ağırlığı ile paralel olarak ortaya çıkan komplikasyonları vardır. OUAS'da mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni, başta kardiyovasküler sistem olmak üzere diğer sistemlere ait komplikasyonlardır (15). Başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, sol ve sağ kalp yetmezliğidir. Hastalarda tekrarlayan apne ve hipopneler nedeniyle oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi, hiperkapni ve arousallara bağlı sempatik aktivite artışı kardiyovasküler komplikasyonların ileri sürülen başlıca nedenleridir. OUAS'da kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi şekil-II'de görülmektedir. Nieto ve ark. (16) çalışmasında 6132 olguya evde polisomnografi yapılmış, OUAS tanısı konulan 2943 olguda %62,2 hipertansiyon saptanmıştır. Peker ve ark. (17) ise 30-69 yaşları arasında , hipertansiyonu ve başka bir kardiyolojik hastalığı olmayan, 60'ı OUAS'lu, 122'si normal sağlıklı, toplam 182 orta yaşlı erkek olguyu prospektif olarak 7 yıl izlemişler; OUAS'lu hastaların % 36,7'sinde, OUAS'lu olmayanların ise % 6,6'sında 7 yıl içinde kardiyovasküler bir hastalık ortaya çıkmıştır. Bizim ülkemizde yapılan bir

çalışmada da OUAS tanısı alan hastaların üçte birinde kardiyovasküler komplikasyon varlığı tespit edilmiştir (18).



**Şekil-II:** Kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi



## **Koroner Arter Hastalığı**

Uyku apne sendromunda, apneler sırasındaki hipoksemi, hipertansiyon ve artmış sempatik aktivite ateroskleroz riskini de artırmaktadır. Nokturnal anginası olan hastalarda yapılan polisomnografi çalışmalarında olguların çoğunda uyku apne sendromu saptanmıştır. Anjiyografi ile koroner arter hastalığı olduğu gösterilen rastgele 22 olguya polisomnografi uygulandığında %18'de OUAS saptanmıştır. OUAS'lılarda polisomnografi sırasında daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olmayanlarda bile iskemi bulguları saptanabilmektedir. Tüm bunlar koroner arter hastalığı gelişimi ve progresyonunda OUAS'ın rolü olduğunu göstermektedir (12).

## **Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda (OUAS) Endotel Disfonksiyonu mekanizmaları**

OUAS'da ardı sıra gelen apne atakları sempatik sistem aktivitesinde artışa, intratorasik basınç dalgalanmalarına, sistemik kan basıncında ani yükselmelere, hipoksi ve hiperkapniye yol açmaktadır. Hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalıkları, inme ve kalp yetersizliği gibi fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonunun önemli oranda rol oynadığı hastalıklar ile OUAS birlikteliği sıktır. Artık günümüzde Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin 7. raporunda (JNC-7) OUAS hipertansiyonun tanımlanabilir bir nedeni olarak kabul edilmiştir (19).

Artmış sempatik sistem aktivitesinin yanı sıra, gelişen endotel disfonksiyonunun da vasküler komplikasyonlarda rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Etkili olan mekanizma olarak araştırmacılardan biri angiotensin II'nin artmış vazokonstrüktör duyarlılığı, diğerleri ise endotel duyarlı vazodilatasyon ve bradikinine karşı vazokonstrüktör tepki olarak yorumlamışlardır (20,21,22). Ayrıca OUAS'nun şiddeti ile endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu

gösterilmiştir. OUAS'da, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çok çeşitli proinflatuar ve protrombotik faktörlerin salınımında artış vardır, tablo-II'de OUAS'lu olgularda vasküler patolojiler için öne sürülen mekanizmalar görülmektedir (19).

**Tablo-II:** OUAS'da vasküler patolojilerin mekanizmaları

<p><b>Sempatik sistem tonusunda artış</b> İstirahatte kalp hızı artışı R-R değişkenliğinin azalması Kan basıncı değişkenliğinin artması</p> <p><b>İnflatuar mediatörlerde artış</b> C-reaktif protein İnterlökin 6 (IL-6) Tümör nekrotizan faktör (TNF alfa) Serbest oksijen radikalleri Monosit adezyon molekülleri (CD15 ve CD11c)</p>	<p><b>Endotel disfonksiyonu</b> Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında azalma Endotelin-1 aktivitesinde artış Kolinerjik uyarıya karşı vazodilatör yanıtın azalması İntersellüler (ICAM) ve vasküler (VCAM) adezyon moleküllerinin artması Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)</p> <p><b>Protrombotik faktörlerde artış</b> Fibrinojen Trombosit agregasyon ve adezyonunun artması Plazminojen aktivatör inhibitörü</p>
--	---

### **Hipertansiyon**

OUAS'lu hastaların %30-50'sinde hipertansiyonun varlığı gösterilmiştir (23). Ayrıca bu hastalarda hipertansiyonun ağırlığı ile OUAS'nun ağırlığı paralel bulunmuş ve OUAS tedavi edildiğinde hipertansiyonda düzelmeler

saptanmıştır. Diğer yandan esansiyel hipertansiyon tanısı ile izlenen hastaların da % 22-30'da gerçekte nedenin OUAS olduğu saptanmıştır. Hipertansiyonlu hastalara rasgele polisomnografi yapılan bir çalışmada olguların % 30'unda AHİ 10'un üzerinde saptanmıştır. Bugün klinik olarak sabah tansiyon değerleri günün diğer saatlerine göre daha yüksek olan hastalarda OUAS akla getirilmelidir (24).

OUAS'da hipertansiyonun nedeni muhtemelen apneler sırasında oluşan sempatik aktivite artışı ve katekolamin salınımıdır. OUAS'lularda katekolamin düzeylerinin yüksek olduğu ve tedavi ile normale geldiği gösterilmiştir (25).

### **Kardiak Aritmiler**

OUAS'lu hastaların %50'sinde kardiak aritmilere rastlanmaktadır. Klasik olarak apne epizodu sırasında bradikardi ve arousal ile apnenin sonlanmasıyla taşikardi ortaya çıkmaktadır. Apne sırasında kapalı havayoluna karşı inspirasyonun neden olduğu negatif intratorasik basınç, N.Vagus'u uyararak bradiaritmilere neden olmaktadır. Oksijen saturasyonu %60'ın altına indiğinde ventriküler aritmi sıklığında belirgin artış saptanmıştır (26,27). Sinüzal bradikardi, sinüzal arrest ve atrioventriküler (AV) tam bloklar saptanabilir. Arousal oluştuğunda vagal stimülasyonun azalması ile birlikte oluşan hipoksemi ve asidoz ise; sempatik aktiviteyi arttırarak sıklıkla prematür ventriküler vuru tarzında taşiaritmilere neden olmaktadır. Uykudaki ani ölümlerin de, OUAS'lu hastalarda oluşan malign aritmilere bağlı olabileceği bildirilmiştir (12).

### **Kalp Yetmezliği**

OUAS'lı hastalarda sürekli kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılması, intratorasik negatif basıncı arttırarak sağ kalbe venöz dönüşü

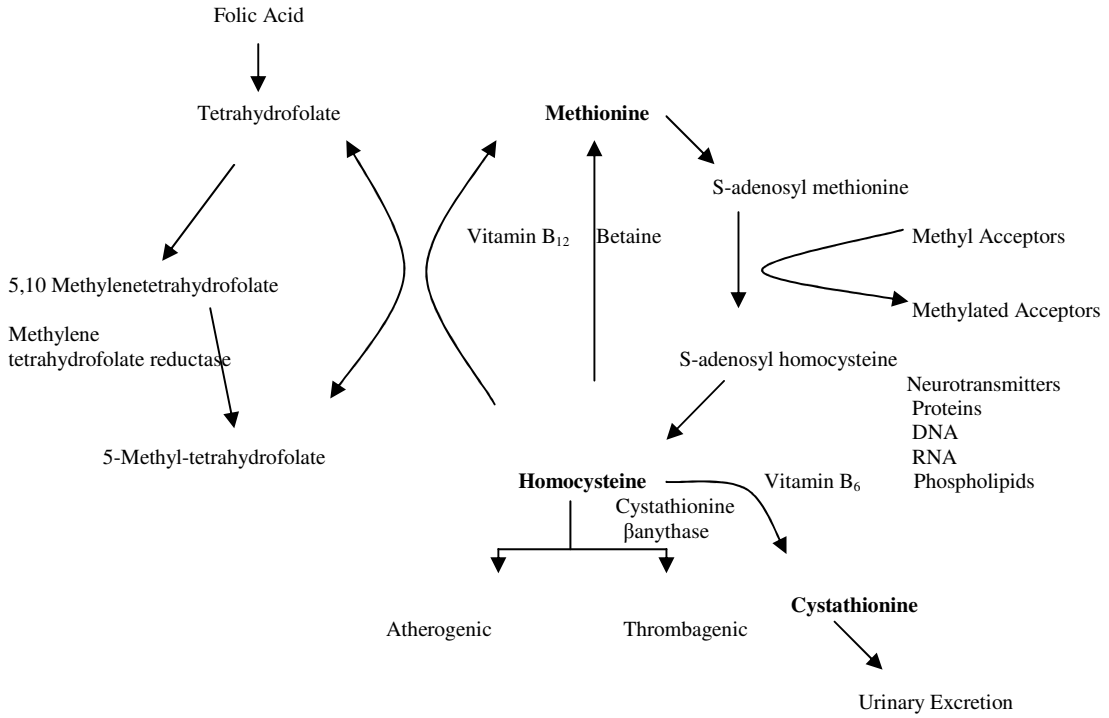
arttırır. Sağ ventrikül volümünün artışı ile interventriküler septumun sola yer değiştirmesi, sol ventrikül dolumunu azaltır. Apneler sırasında bradikardilerin de olaya katkısı ile kardiyak output %30-50 azalır. Diğer yandan intratorasik negatif basınç sol ventrikül afterloadını arttırır. OUAS'luların birçoğunda görülen hipertansiyon ve koroner arter hastalığı da sol ventrikül yetmezliğine katkıda bulunur.

OUAS'lularda eşlik eden KOAH olmasa da; hipoksemi, hiperkapni ve obezite nedeniyle pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir. Sağ kalp yetmezliğine yol açan pulmoner hipertansiyon OUAS'luların %10-15'inde oluşmaktadır. 104 olguluk bir seride; OUAS'luların %50'sinde sol kalp yetmezliği, %20'sinde ise sağ kalp yetmezliği saptanmıştır. Sanılanın aksine; sol kalp yetmezliği, sağ kalp yetmezliğinden daha sık görülmektedir (28,29).

## HOMOSİSTEİN

Homosistein ( $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ ), diyetle alınan esansiyel bir aminoasit olan metiyonin metabolizmasında ara formdur. Metiyonin metabolizması sırasında ortaya çıkan sülfür içeren bir aminoasittir. Homosistein ve metiyoninden her biri bir diğerinin prekürsörüdür. Benzer şekilde birinin sentezi diğerinin detoksifikasyonu için mekanizmadır. Homosistein iki yoldan biriyle metabolize edilir; remetilasyon ve transsülfürasyon. Homosistein, metiyonin sentetaz tarafından katalizlenen reaksiyonla metil grup edinimi ile kurtarılır (30).  $\text{B}_{12}$  vitamini metiyonin sentezi için bir kofaktördür,  $\text{N}^{5-}$  metil tetrahidrofolat bu reaksiyonda metil donörüdür. Metiyonin arttığında ve sistein sentezine ihtiyaç duyulduğunda homosistein transsülfürasyon yoluna girer. Sistein beta sentaz ile katalize olarak sistation oluşur. Bu reaksiyon vitamin  $\text{B}_6$  bağımlıdır. Sistein hidrolize olarak sisteini oluşturur, glutatyona dönüşebilmesi veya sülfata metabolize olarak idrarla atılabilmesi sağlanmış olur (31). Şekil –III'de homosisteinin iki farklı yola girerek metabolize olduğu özetlenmiştir.

### Şekil-III: Homosisteinin girdiği metabolik yollar



### Plazma Homosistein Ölçümü

Homosistein içeren klinik çalışmaların bir çoğu; homosistein, homosistein içeren karışık disülfidler, homosistein tiolaktan, bağımsız homosistein ve protein bağımlı homosistein içeren total plazma homosistein ölçümüne dayanmaktadır. Total havuzun % 70-80'ini protein bağlı homosistein sağlar. Aç kalma durumunda total homosistein konsantrasyonları litre başına 5-15  $\mu\text{mol}$ dür (32). Kang ve ark. (33) açlıkta homosistein konsantrasyonu ölçümü ile hiperhomosistinemiği hafif (homosistein düzeyi 15-30  $\mu\text{mol/L}$ ), orta (homosistein düzeyi 30-100  $\mu\text{mol/L}$ ), ağır (homosistein düzeyi >100  $\mu\text{mol/L}$ ) olarak sınıflandırmışlardır.

## **Hiperhomosisteinemi Nedenleri**

### **I-Homosistein Metabolizmasında Genetik Defektler**

Plazma homosisteinindeki yükselmelere tipik olarak homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerdeki genetik defektler ya da kofaktör olan vitaminlerin gıdasal eksiklikleri neden olmaktadır. Sistation sentaz eksikliği şiddetli homosisteineminin en sık genetik nedenidir. Konjenital homosisteineminin homozigot formunda homosistein seviyesi ağılıkta 400 µmol/L' ye kadar artabilir. Ektopik lens, iskelet bozuklukları, tromboembolik olaylar, şiddetli prematüre aterosklerozis klinik bulgu olarak ortaya çıkar. Heterozigot formlarda homosistein seviyesi 2-4 kat kadar artar, daha az sıklıkta görülür. N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup> metiltetrahidrofolat redüktaz homozigot eksikliği de şiddetli hiperhomosisteinemiye neden olabilir (32). Hiperhomosisteinemi ile bağlantılı diğer anormallikler metiyonin sentaz eksikliği ve metiyonin sentaz aktivitesini zayıflatan vitamin B<sub>12</sub> bozukluğudur.

### **II-Diyete Bağlı Hiperhomosisteinemi**

Homosistein metabolizması için ihtiyaç duyulan vitamin kofaktörlerinin dietteki eksiklikleri hiperhomosisteinemiye katkıda bulunabilir. Yüksek homosistein seviyeleri, esansiyel kofaktör vitamin B<sub>12</sub> ve substrat olan folatın gıdasal eksik olduğu hastalarda gözlemlenmiştir (34,35). Serum vitamin B<sub>12</sub>, folat, vitamin B<sub>6</sub> konsantrasyonları ve homosistein konsantrasyonları arasındaki negatif ilişki normal kişilerde izlenmiştir (36). Vitamin ilaveleri yüksek homosistein konsantrasyonlarını normalize edebilir ancak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi iyileştirip iyileştiremeyeceği hala tartışma konusudur.

### **III-Hiperhomosisteineminin Diğer Nedenleri**

Birçok hastalık durumu ve ilaç kullanımını içine alan diğer birçok faktör homosistein metabolizmasını etkilemektedir. Plazma homosistein seviyesi kreatinindeki yükselme ile birlikte yükselir ve tipik olarak kronik renal yetmezlikte artarak normal değerden dört kata kadar olan konsantrasyonlara ulaşır. Hipotiroidi ve pernisyöz anemili hastalarda da artmış homosistein seviyelerinden bahsedilmektedir (37). Kobalamin yetersizlikli 434 hastayı içeren bir çalışmada yaklaşık %96 oranında homosistein konsantrasyonu normalin üzerinde kalmıştır (38).

Meme, over, pankreas kanserini de içeren çeşitli kanser tiplerinde homosistein seviyesinin artmış olduğu belirtilmektedir. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda plazma homosistein seviyelerinin arttığı ve kemoterapi sonrası homosistein seviyelerinin dramatik bir şekilde azaldığı saptanmıştır (39). Birçok ilaç ve toksinler de plazma homosistein seviyesini arttırır. Metotreksat, fenitoin folat metabolizmasını etkileyerek, teofilin fosfodiesteraz inhibisyonu ile vitamin B<sub>6</sub> sentezini antagonize eder ve hiperhomosisteinemiye neden olabilir (40). Sigara içmek te vitamin B<sub>6</sub> (pidoksal fosfat) sentezini engellediği için vitamin B<sub>6</sub> konsantrasyonları sigara içenlerde önemli derecede düşük belirtilmiştir (41).

### **Hiperhomosisteinemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

#### **I- Normal Endotel Fonksiyonu ve Koroner Aterogenez**

Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır (42,43). Pasif bir bariyer olmayıp son derece aktif olan endotel; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonlara sahiptir ve hemostaz ile vasküler

fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynamaktadır (44). Normal sağlıklı koşullarda endotel vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi korumakta, damar tonusunu ayarlamakta ve kan hücreleri ile damar duvarı arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Tablo-III'de sağlıklı ve zedelenmiş hastalarda endotel fonksiyonları özetlenmiştir (44). Bu denge bozulduğunda endotel aktive olarak proaterojenik ve proinflamatuvar bir rol üstlenmektedir (44,45). Aterosklerozun gelişimini hızlandıran asıl basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen olaylar olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (42).

**Tablo-III:** Sağlıklı ve zedelenmiş endotelde fonksiyonlar.

<i>Normal endotel</i>	<i>Zedelenmiş Endotel</i>
Vazodilatasyona eğilim	Vazokontrüksiyon
Trombosit ve lökosit adezyonu azalması	Trombosit ve lökosit adezyon artışı
Düz kas hücre proliferasyon azalması	Düz kas hücre proliferasyon artışı
LDL kolesterole bariyer	Lipid deopolanması artışı
Lipoproteinlipaz aktivitesi	Lipid klerensinde azalma

Hasar görmemiş endotel yüzeyi, heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı prostosiklin (PGI<sub>2</sub>) ve nitrik oksite (NO) bağlı olarak trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey oluşturur. Nitrik oksit, güçlü antiagregan etkisi nedeniyle, trombositlerin endotel yüzeyinde kümeleşmesini engeller. Antiinflamatuvar özelliği ise ateroskleroza her evrede engelleyici bir etki göstermesini sağlar. Nitrik oksit bu etkisi ile adezyon moleküllerinin endotel yüzeyinde belirmesini, lipidlerin endoteli geçişini ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler (46,47). Nitekim, ateroskleroza kolaylaştırdığı bilinen hipertansiyon, diabet, sigara içilmesi ya da süperoksit düzeyinin artışı gibi



durumlarda, endotelden nitrik oksit yapımının azaldığı ya da yıkımının arttığı gösterilmiştir(48).

Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmektedir (44). Trombositler reseptörleriyle bağlanarak subendotelyal bölgeye granüllerini boşaltırlar. Büyüme faktörü (PDGF) salgılanması ile ateroskleroza başlatan olayın tetiği çekilmiş olur. PDGF düz kas hücre ve fibroblast reseptörlerine bağlanır, düz kas hücre proliferasyonuna yol açar. Tablo-IV'de damar düz kasını etkileyerek değiştiren faktörler verilmiştir (19).

**Tablo-IV:** Damar tonusunu etkileyen faktörler

<i>Vazodilatör sistem</i>	<i>Vazokonstrüktör sistem</i>
Parasempatik sistem (asetil kolin)	Sempatik sistem (epinefrin, norepinefrin)
Nitrik oksit (NO)	Tromboksan A2 (TX-A2)
Prostosiklin (PGI <sub>2</sub> )	Endotelin
Kallikrein kinin sistemi (bradikinin)	Anjiotensin II (A II)
Atrialnatriüretikpeptid (ANP)	Kalsiyum
	Vazopressin

En erken ateroskleroz lezyonu yağlı çizgi (fatty streak) olup makroskopik olarak damar yüzeyinde hafif kabarık çizgilerdir, lümeninde tıkanıklığa yol açmazlar. Lezyonun ilerlemesi ile fibröz plak oluşur. Fibröz plak fissüre veya rüptüre olduğunda üzerine trombüs binmesi ile asıl klinik

tablodan sorumlu komplike lezyon ortaya çıkar. Ateroskleroz sürecinin son evresi de gerçekleşmiş olur.

## **II- Hiperhomosisteinemi ve Ateroskleroz**

Deneysel kanıtlar hiperhomosisteinemi ile bağlantılı aterosklerozis eğiliminin trombosit aktivasyonu, trombüs formasyonunu takip eden hasar ve endotelial disfonksiyondan ileri gelebileceğini öne sürmüştür (50,51). Harker ve ark. (50) homosisteinin neden olduğu hasarı trombosit aktivasyonu, endotelial hasar ve subendotelial matriksin açığa çıkması olarak ileri sürmüşlerdir. Endotelial mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, homosisteinin etkilerini oksidatif hasarı artırması ile olduğu şeklinde giderek artan kanıtlar vardır (52). Homosisteinin oto-oksidasyonu sırasında süperoksid, hidrojenperoksid içeren güçlü oksijen ürünleri üretilir. Hidrojenperoksid ve hidroksil radikalleri ile hiperhomosisteinemi vasküler toksisiteye karıştırılmıştır. In vitroda homosisteinin neden olduğu endotelial hasarının çoğunlukla hidrojen peroksid jenerasyonuna bağlı olduğu yönünde büyük kanıtlar vardır (53,54). Oksidatif hasara bağlı vasküler endotelial hücre hasarının oksidatif metabolizma sonrası vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon artışı olarak varsayılmıştır. Homosisteinin otooksidasyonu süperoksid anyon radikal ve hidroksil radikali içeren diğer sitotoksik reaktif oksijen türlerini üretir. Oluşan hidroksil radikalleri endotelial seviyede lipit peroksidasyonunu başlatır (55).

Kesin moleküler mekanizma bilinmemesine rağmen, homosistein birçok seviyede endotelial disfonksiyona neden olur.

**Homosisteinin aterogenez ve trombogenez ile ilgili olabilecek in vitro etkileri (56) :**

### **Aterogenesis**

- DNA hipometilasyon ve medial hücre büyüme ve diferansiasyonunu tetikler,
- Oksidatif stresi stimüle eder,
- TNF-alfa ve indüklenebilir NO sentazda değişiklik yaparak vasküler inflamasyonu tetikler,
- Oksidatif stres ile sonuçlanan endotelial disfonksiyona neden olur; asimetrik dimetilarginin (ADMA) artar, oksidatif stres artışına bağlı NO biyoyararlanımı azalır, inflamasyon artar
- Hepatik ve makrofaj lipoprotein metabolizması değişir, değişime uğramış LDL'nin uptake'ini artırır,
- Hipertrofiyi tetikler ve mikrosirkülasyonu değiştirir, intima media inceliği artar.

### **Trombogenesis**

- Monositlerden ortaya çıkan doku faktörünü indükler,
- Lökosit endotel etkileşimini ayarlar,
- Trombosit agregasyonunu artırır,
- Lipoprotein fibrin bağlantılarını artırır,
- Birkaç pıhtılaşma faktörüne de müdahale eder ( Faktör XII ve Faktör V'in aktivitelerini artırır, Protein C aktivasyonunu baskılar) (52).

## Homosistein ve Uyku Apne Sendromu

Son yıllarda yapılan çalışmalarda artmış homosistein düzeyinin koroner arter hastalarının ortaya çıkışı ve ilerlemesi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma plazmadaki total homosistein hafif artışının periferik arter oklüzyonu, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığında diğer konvansiyonel risk faktörleri olan hiperlipidemi ve sigara içimi gibi yüksek risk faktörü olduğunu doğruladı (56). Ayrıca anjiyografik olarak doğrulanmış koroner arter hastalıklı hastalarda homosistein seviyeleri ve mortalite arasında açık bir korelasyon görülmüştür (57).

Antioksidan olan vitamin C tedavisi ile vitamin B<sub>12</sub> , B<sub>6</sub>, folik asidin diyetle desteklenmesi durumunda plazma homosistein seviyesinin düşeceği ve koroner arter hastalığı riskinin azalacağı düşünülmektedir (58). Diğer tiol içeren aminoasitler gibi homosistein süperoksit ve hidrojen peroksit sürecinden geçerek otooksidasyona uğrar. Bu süreçte nitrik oksit inaktive edilir ya da nitrik oksitin vazodilatör etkisi azalır.

Bir yandan homosisteinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditede bağımsız bir risk faktörü olarak artışı diğer yandan artmış oksidatif stres ve endotelial bozukluk arasındaki mekanik bağ OUAS'lı hastalarda homosistein seviyelerini araştırılmasını akıllara getirmiştir (59). Kardiyovasküler hastalığı olmayan uyku apneli hastalarda artmış oksidatif stresin kardiyovasküler morbiditeye eğilimli kılabilen aterosklerozla sonuçlanacağı düşünülmektedir. Oksidatif stres, sonuçta endotelial bozukluğa neden olan tüm süreçlerin genel bir adlandırmasıdır denilebilir (58). İster artan serbest oksijen radikali üretiminden, ister nitrik asit biyoyararlanımının düşüklüğünden, artmış lökosit adezyonundan, artmış homosistein konsantrasyonundan, ister okside olmuş LDL artışından ile olsun; tüm bunlar OUAS'da koroner arter hastalığı artışının ve kötüleşmesinin nedenidirler.

OUAS'da koroner arter hastalığı sıklığında artış ve homosisteinin koroner arter hastalığındaki rolü olduğu düşüncesi bilinmektedir. Bütün bu bilgileri göz önüne alarak biz OUAS'lu olgularda homosistein düzeyini araştırdık. Amacımız OUAS'lu olan ve olmayan olgular arasında homosistein düzeylerinin farklı olup olmadığını göstermektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

Haziran 2005 ile Kasım 2005 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı uyku polikliniğinde değerlendirilerek polisomnografi yapılan 74 hasta çalışmaya dahil edildi.

Her bir hasta yatak partneri ile birlikte sorgulandı. Olgular horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali ve Epworth uykululuk skalası baz alınarak değerlendirildi. Demografik özellikler ( yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ), antropometrik ölçümleri ( boy, kilo, BKİ, boyun çevresi ) uyku merkezinde belirlendi. Polisomnografi sonuçlarına göre uyku apne sendromu tanısı konulan 62 hasta, yine polisomnografi sonuçlarına göre basit horlama olarak değerlendirilen 12 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Olgulardan vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, folik asit gibi vitamin replasman tedavisi almakta olanlar, vitamin eksikliği, hipotiroidi , malignensi, pernisyöz anemi, kronik renal yetmezlik vb. hastalığı olanlar ile kemoterapötik ajan kullanımı olanlar çalışmaya alınmadılar.

Dışlama kriteri bulunmayan ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak araştırmaya katılmayı kabul eden hastaların hepsine polisomnografi öncesi öykü, fizik muayene, Epwoth uykululuk skalası ile değerlendirme, PA Akciğer Grafisi, Waters Grafisi, solunum fonksiyon testi, EKG, hemogram, serumun biyokimyasal değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

## Uyku Çalışması

Bütün hastalara Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics p-series: Compumedics, Melbourne, Australia) kullanılarak tüm gece polisomnografisi (PSG) yapıldı. Bütün katılanlar yaklaşık olarak saat 20:30'da uyku laboratuvarında bulundular ve yaklaşık saat 22:30'da PSG başlatıldı. Polisomnografi kaydı iki elektroensefalografi (EEG) kaydı ( C3/A2 ve O2/A1 ), iki elektrookülogram ( EOG ) kaydı, bir submental elektromyogram ( EMG ) kaydı ve bir elektrokardiyografi ( EKG ) kaydı ile oluşturuldu. Solunum monitörizasyonu oronazal hava akımı ölçümü ( oronazal termistör ile ), pulseoksimetri ile hemoglobin oksijen satürasyonu ( SaO2 tırnak oksimetri yolu ile ölçülür ), göğüs duvarı ( pletismografi ile ), karın solunum hareketleri ve vücut pozisyonunun takibi ile yapıldı.

Uyku evrelemesi Rechtschaffen ve Kales'in standart kriterlerine uygun olarak yapıldı. Uyku süresince nazal hava akımı düzenli ve dikkatli olarak analize edildi. Apne, hava akımında en az 10 sn durma epizodunun izlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne de, termistör sinyal amplitütünde en az 10 sn süren en az % 50 azalma ile birlikte, oksijen satürasyonunda % 3 düşme ya da arousal gelişimi olarak belirlendi. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile apne-hipopne indeksi ( AHİ ) elde edildi. AHİ >5 olan olgular OUAS, AHİ <5 olan olgular kontrol grubu olarak alındı.

## Serum Örnekleri

Uyku çalışması sonrası tüm hastalardan saat 8:00 ile 9:00 arasında kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 4 °C ve 3000 g devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj işlemi kan alımından sonraki 1 saatlik süre içinde yapıldı. Serum örnekleri analiz edilene kadar -80 °C'de saklandı.

## **Homosistein Ölçümü**

Serum homosistein düzeyi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında IMMULITE 2000 Analyzer kullanılarak kantitatif olarak ölçüldü. Ölçüm için alınan S-adenosyl-L-Homosistein hidrolase (SAH) ve dithiothreitol (DTT) içeren 1. tüpe serum ilave edildi. 30 dk. inkübe edildi. Takiben SAH kaplı polistiren boncuklar içeren 2. bir tüpe örnek aktarıldı. Üzerine SAH spesifik alkalın fosfataz ile işaretli antikor ilave edildi. Tekrar 30 dk. inkübe edildi. İnkübasyon esnasında örnekteki SAH ile boncuğa bağı SAH, antiSAH antikorlara bağlanmak için yarışmaya girdiler. Bağı olmayan enzim santrifügal yıkama ile ortamdın uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama substrat eklendi. Takiben oluşın reaksiyon immulite 2000 analizler cihazı ile ölçüldü.

## **İstatistik Analiz**

İstatiksel analiz SPSS 13.0 versiyon Windows paket programı kullanılarak yapıldı. OUAS ve kontrol gurubuna ait veriler Student's t, Chi-Square ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. OUAS ve homosisteine ait parametrelerden önemli ve ayırıcıları tespit için logistik regresyon analizi ve roc analizi yapıldı. Değerler  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak verildi. p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Uyku polikliniğine başvuran 74 hasta çalışmaya alındı. Her bir hastaya polisomnografi yapıldı. Polisomnografi sonucuna göre AHI >5 olan 62 kişi OUAS, AHI <5 olan 12 kişi kontrol grubu olarak alındı.

OUAS grubunda 49 Erkek (%78), 13 kadın (% 22), yaş ortalaması  $49,8 \pm 10,9$ ; kontrol grubunda 6 erkek (% 50 ), 6 kadın (% 50 ), yaş ortalaması  $48,3 \pm 12,9$  idi. OUAS ve kontrol grubunun bazal karakteristik özellikleri tablo-V' de görülmektedir. Her iki grup arasında yaş, cins, sigara alışkanlığı ve Epworth uykululuk skalası açısından fark görülmedi.

**Tablo –V:** OUAS ve kontrol grubunun bazal karakteristik özellikleri

	<b>OUAS (n=62)</b>	<b>Kontrol (n=12)</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	$49,8 \pm 10,9$	$48,3 \pm 12,9$	0,38
Erkek/Kadın	49/13	6/6	0,06
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$32,1 \pm 6,0$	$30,7 \pm 7,0$	0,19
Sigara içen/içmeyen	30/31	6/6	0,60
Sigara paket yılı	$9,5 \pm 13,5$	$15,2 \pm 23,1$	0,06
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	8/62	0/12	0,06
Hipertansiyon (HT)	16/62	3/6	0,06
Diabetes Mellitus (DM)	5/62	0/12	0,40
Epworth skoru	$9,6 \pm 6,2$	$6 \pm 3,5$	0,08

(Değerler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi)

OUAS tanısı koyabilmek ve hastalığın ağırlığını tespit edebilmek amacı ile her bir hastaya polisomnografi yapıldı. OUAS ve kontrol grubunun

polisomnografik bulguları tablo-VI'de özetlenmiştir. OUAS grubunda uyku evrelerinden nonrem III-IV'cü evreler ve uyku süresince en düşük oksijen satürasyonu kontrol grubuna oranla anlamlı derecede azalırken; arousal indeksi, apnehipoapne indeksi, apne-hipopne süresi ve oksijen satürasyonunun %90'ın altında geçirdiği süre OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış saptandı (  $p < 0,05$  ).

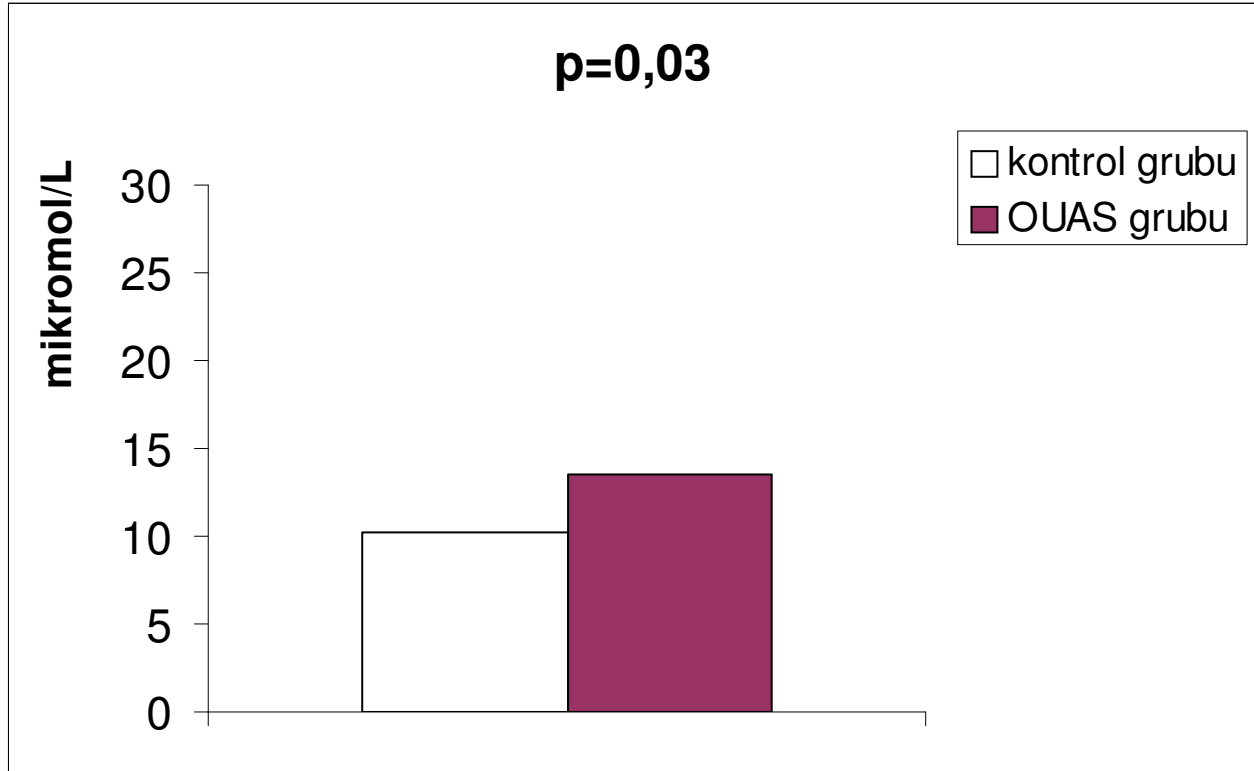
**Tablo- VI:** OUAS ve kontrol grubunun polisomnografik özellikleri

	<b>OUAS</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P</b>
Uyku etkinliği (%)	82,0 ± 10,6	72,3 ± 16,2	0,03
Evre 3,4 (%total uyku süresi)	10,1 ± 8,2	22,0 ± 18,1	0,01
Hızlı göz hareketler (%total uyku süresi)	15,7 ± 6,5	23,08 ± 17,2	0,04
AHI	35,6 ± 26,3	3,0 ± 1,09	<0,001
Apne-hipopne süresi (dk)	108,0 ± 104,1	6,3 ± 4,3	<0,001
Arousal indeksi	36,2 ± 19,0	16,5 ± 6,9	<0,001
Uykuda ortalama oksijen satürasyonu (%)	89,2 ± 6,6	94,3 ± 2,4	0,002
Ortalama desatürasyon (%)	9,0 ± 4,8	3,7 ± 1,7	<0,001
Oksijen satürasyonunun % 90'ın altında kalma süresi	70,8 ± 97,2	7,5 ± 20,1	<0,001

### **Homosistein Düzeyleri**

Ortalama homosistein düzeyi OUAS grubunda (  $13,5 \pm 6,0 \mu\text{mol/L}$  ), kontrol grubundan (  $10,2 \pm 2,9 \mu\text{mol/L}$  ) anlamlı derecede yüksek bulundu (  $p=0,03$  ). Her iki gruptaki homosistein düzeyi ölçüm sonuçları şekil-IV'de sunulmuştur.

OUAS'lu olguların homosistein seviyeleri ağırlık derecelerine göre karşılaştırıldığında; hafif, orta, ağır OUAS'lu hastaların homosistein düzeylerinde anlamlı bir korelasyon izlenmedi ( $p>0,05$ ). Yine apnehipoapne indeksi, arousal indeksi, desatürasyonda kalma süresi ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi ( $p>0,05$ ).



**Şekil-IV:** OUAS ve kontrol grubunda homosistein düzeyleri

#### **Çok değişkenli regresyon analizi ve ROC analizi sonuçları**

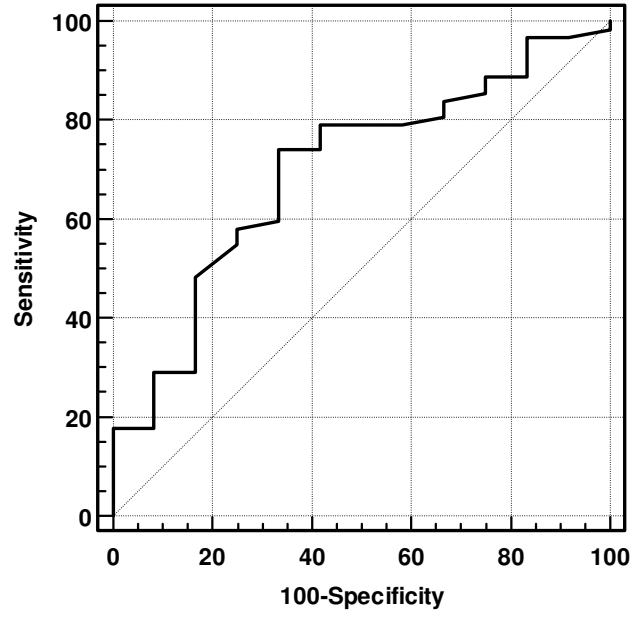
OUAS için en anlamlı olabilecek homosistein düzeyini saptamak amacı ile ROC analizi yapıldı ve OUAS'ta homosistein için ROC eğrisi altında kalan alan 0,698 ( $p < 0,031$ ) olarak hesaplandı. Homosistein için eşik değeri

10,3 µmol/L alındığında OUAS için özgüllük, duyarlılık sırasıyla %66,7 ( %95 CI: %34,9-89,9 ); %74,2 ( %95 CI: %61,5-84,5) bulundu. ROC analiz sonuçları şekil-VA ve VB'de görülmektedir.

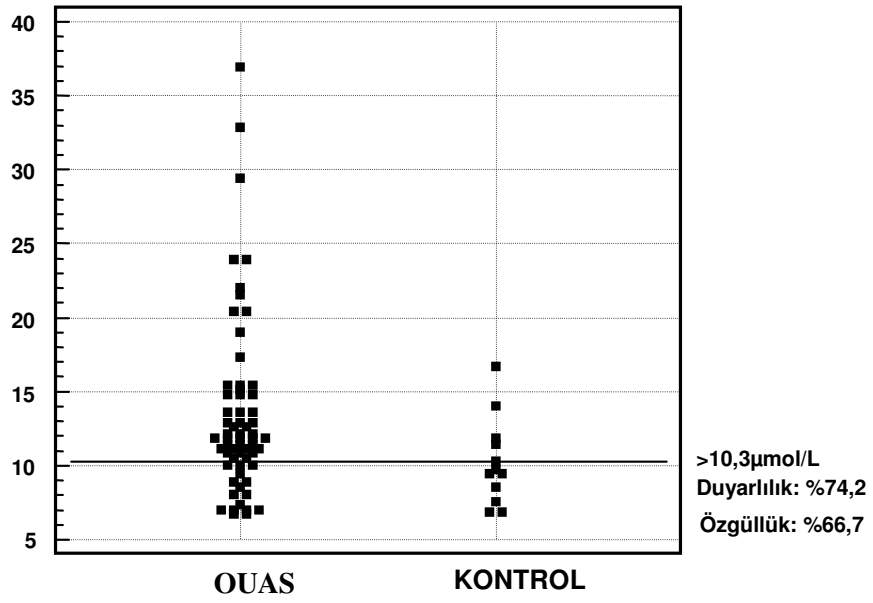
Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı, diyabet, OUAS'nu içeren çok değişkenli analiz sonuçları tablo-VII'de özetlenmiştir. Çok değişkenli analiz ile OUAS'nun ( Odds ratio:5,45 %95 CI 1,21-24,45; p=0,027) ve yaş ( Odds ratio:1,06 %95 CI 1,00-1,11 ) cinsiyet, sigara, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığından bağımsız olarak yüksek homosistein düzeyinden sorumlu olabileceği saptandı.

**Tablo- VII:** Çok değişkenli analiz sonuçları

<b>Değişkenler</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
Yaş	1,06	1,00-1,11	0,03
Koroner arter hastalığı (KAH)	-	-	0,99
Diabetes mellitus (DM)	0,39	0,04-3,58	0,40
Sigara alışkanlığı	2,01	0,60-6,77	0,25
Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)	5,45	1,21-24,4	0,02



**Şekil- VA**



**Şekil- VB**

**Şekil-VA,B:** OUAS için belirleyici olan homosistein seviyesi

## TARTIŞMA

Son 10-15 yıl içerisinde OUAS, üst hava yolu rezistans sendromu (UARS) ve habitüel horlamayıda içeren, uykuda solunum bozukluklarının; risk faktörleri, patofizyolojisi ve komplikasyonlarının daha iyi anlaşılması ile önemli bir mortalite ve morbidite nedeni oldukları ortaya konmuştur (1,9). OUAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki geniş serili epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Serum homosistein seviyelerindeki yükseklik kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile birliktedir. Obstrüktif uyku apnesinin akut hemodinamik değişiklikleri; sistemik ve pulmoner hipertansiyon, artmış sağ ve sol ventrikül afterload ile artmış kardiyak output oluşur. Uykuda solunum bozuklukları kardiyovasküler hastalıklar ile güçlü bir birliktelik gösterir ve OUAS kardiyovasküler hastalıklar için yaş, cinsiyet, obezite, sigara alışkanlığından bağımsız bir risk faktörüdür (16,17,60). OUAS prevalansı angiografi ile verifiye edilmiş koroner arter hastalığı prevalansı erkekler arasında %37, kadınlar arasında %30 olarak saptanmıştır (26,27). Bu durumu açıklayan muhtemel mekanizmalar; tekrarlayan hipoksi, hiperkapni, tekrarlayan arousallar, sempatik tonus artışı, azalmış baroreseptör duyarlılığı, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazma fibrinojen düzeyleri ve **hiperhomosistinemi** olarak sayılabilir (61).

OUAS önceleri tamamen mekanik bir durum gibi değerlendirilirken, son yıllarda bu konuda yapılan patofizyolojik çalışmalarda lokal ve sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığı saptanmıştır (63). Gelişen inflamatuvar süreç koroner arter hastalığı ortaya çıkışında önemli risk faktörüdür. Kardiyovasküler risk faktörlerini araştırma amacı ile yapılan çalışmalarda OUAS'lu olgularda serum CRP, IL-6, TNF alfa, homosistein seviyelerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Bu olgulara uygulanan CIPAP tedavisi ile serum CRP, IL-6, TNF alfa, homosistein seviyelerinde azalma izlenmiştir (62,63,64). Günümüzde yüksek homosistein seviyelerine bağlı olarak aterotrombotik hastalığın gelişmesinde, endotelial disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır (58,65). Endotelial fonksiyon üzerine homosisteinin başlıca etki

mekanizmaları; oksidatif stres ve nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması şeklindedir (55,59,66). Homosistein diğer tiol gurupları gibi reaktif bir moleküldür. Plazmada ootokside olur, hidrojen peroksit ve endotel hücrelere toksik olan serbest radikaller ortaya çıkar. Yüksek homosistein düzeyi endotel tabakaya zarar vererek nitrik oksit üretimini kısıtlarlar (58). Lavie ve ark. (59) çalışmasında OUAS'nun NO seviyesinde azalma ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmalarda hastalara uygulanan pozitif nazal hava yolu basıncı ile durumun tersine çevrildiği bildirilmektedir

Uyku sırasında apneik epizodlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Polisomnografi sırasında koroner arter hastalığı öyküsü olmayan OUAS'lularda bile EKG'de iskemik değişikliklere rastlanabilmektedir. Klinik önemi olan OUAS'luların % 50'sinde koroner arter hastalığına rastlandığı bildirilmiştir (67). Koroner arter hastalığı ve OUAS birlikteliği olan olguların %30 kadarında ise uykunun özellikle REM döneminde myokardiyal iskemi gelişmektedir (68). Bu nedenle koroner arter hastalığı tanısı konulan hastaların OUAS açısından değerlendirilmesi gereklidir (18).

OUAS kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir. Yüksek serum homosistein seviyeleri de artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye işaret ettiği bildirilmiştir (61). Lavie ve ark. (59) yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığının eşlik ettiği uyku apne sendromlu olgularda homosistein seviyesini sadece koroner arter hastalığı olan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (  $14,6 \pm 6,77 \mu\text{mol/L}$  ). Bu hastalarda oksidatif stres, nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması ve endojen nitrik oksit sentez engelleyicisi olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) artmış olduğu gibi mekanizmalar bu ilişkiyi açıklamada kullanılmıştır. Endojen nitrik oksit sentez inhibitörü olan asimetrik dimetil arginin plazma seviyelerinin normotansif OUAS hastalarında artış gösterdiği saptanmıştır. Asimetrik dimetilarginin, aterosklerozun göstergesi olarak işaret edilmiştir (58). Aynı

zamanda sağlıklı OUAS vakalarında da nitrik oksit biyoaktivitesinde azalma ve ADMA artışı gösterilerek; endotel disfonksiyon sıklığının arttığı gösterilmiştir (69). Bu yüzden hem OUAS'lu hastalarda hem de koroner arter hastalığı olanlarda yüksek homosistein seviyeleri ile bozulmuş endotel fonksiyonları daha da bozulabilir. Ek olarak koroner arter hastalığı olmayan OUAS'lu hastalarda oksidatif stresin apne hipopne indeksine bağımlı olarak arttığı gösterilmiş, daha da önemlisi koroner arter hastalığı olan OUAS'lularda oksidatif stresin dahada arttığı izlenmiştir. Sonuç olarak kardiyovasküler sistem üzerinde OUAS ve homosistein etkilerinin toplamının tek başına olduklarındaki etkilerinden daha fazla olacağını kanısına varılmıştır (58).

Daha önceki çalışmalarda koroner arter hastalığı ve OUAS'nun birlikteliğinde yaş, cinsiyet, obezite gibi ortak risk faktörleri varlığı bildirilmiştir. Ancak son epidemiyolojik çalışmalara göre OUAS ve farklı kardiyovasküler hastalıklar arasında bağımsız bir ilişki olduğu doğrulanmıştır (70). Köktürk ve ark. (61) çalışmasında benzer yaş ve kilodaki obez OUAS'lu erkekler alınarak, kardiyovasküler morbiditeye etki eden cinsiyet, yaş ve BKM gibi parametreler elemine edilmiş ve serum homosistein seviyeleri incelenmiştir. OUAS'nun koroner arter hastalığına eşlik ettiği grupta, OUAS ve koroner arter hastalığının tek başına olduğu gruba göre anlamlı derecede yüksek homosistein seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca koroner arter hastalığı olmayan OUAS grubunda da tek başına koroner arter hastalığı grubuna göre homosistein düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuşlardır. OUAS + koroner arter hastalığı grubunda %68, sadece OUAS grubunda %46.8, sadece koroner arter hastalığı grubunda %16,7 oranında hiperhomosistinemi tespit etmişlerdir. Lavie ve ark. (59) çalışması ise OUAS ve kardiyovasküler hastalık birlikteliğinde homosistein düzeylerinde belirgin artış saptamış ve bu artışın OUAS ile iskemik kalp hastalığı birlikteliği olanlarda, OUAS ve HT birlikteliğine göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bizim araştırmamızda da OUAS ve kontrol grubu olarak alınan hastaların yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksleri benzerdi. Sigara kullanım alışkanlığı



açısından iki grup arasında homojenizasyon sağlandı. Her iki grubu homosistein düzeyleri karşılaştırdığımızda OUAS'lu olgularda yükselmiş serum homosistein düzeyleri bulduk.

Yüksek plazma homosistein konsantrasyonları, koroner arter hastalığı ve periferik vasküler aterosklerotik hastalık için artmış risk faktörüdür. Nadir görülen konjenital yüksek plazma homosistein düzeyleri olan olgularda postmortem ciddi ateroskleroz varlığı tespit edilmiştir (55).

Araştırmacılar miyokard infarktüslerinin %7'sinin hiperhomosisteinemiye bağlanabileceğini bildirmektedir (69). OUAS'lu olgularda artmış homosistein seviyeleri bildirilmekte ve OUAS'nun koroner arter hastalığı ile birliktelik gösterdiği vakalarda bu artışın daha da fazla olduğu bilinmektedir. Tüm kardiyovasküler hastalıkların birlikte değerlendirildiği çalışmada ortalama serum homosistein seviyeleri  $12,2 \pm 1,3$   $\mu\text{mol/L}$  olarak saptanırken, başka bir çalışmada ise iskemik kalp hastalığı ve OUAS birlikteliğinde serum homosistein değerleri ortalaması  $14,6 \pm 6,7$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulmuşlardır (32,59). Can ve ark. (64) çalışmasında OUAS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış gösteren homosistein ve CRP seviyeleri elde etmişlerdir. Bununla birlikte total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein ( LDL ) ve yüksek dansiteli lipoprotein ( HDL ) seviyeleri her iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Araştırmamızda kardiyovasküler hastalık ve OUAS ayrı gruplar olarak alınmadı. Ancak OUAS ve kontrol grupları arasında KAH açısından anlamlı fark yoktu (  $p>0,05$  ). OUAS grubunda ortalama homosistein seviyesi  $13,5 \pm 6,0$   $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda ise ortalama homosistein seviyesi  $10,2 \pm 2,9$   $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü. Biz de çalışmamızda OUAS'da istatistiksel olarak anlamlı derecede homosistein yükseklikleri tespit ettik, ROC analizi sonuçlarına göre OUAS için anlamlı olan homosistein seviyesini ise 10,3

$\mu\text{mol/L}$  olarak bulduk. OUAS'da anlamlı kabul edilen  $10,3 \mu\text{mol/L}$  homosistein değeri için özgüllük % 66,7, duyarlılık % 74,2 olarak saptandı.

Svatikova ve ark. (73) çalışmasında OUAS'lu olgulardakronik olarak ya da akut olarak tedavi öncesinde, CPAP tedavisi ile homosistein düzeyinde değişimler saptamadıklarını aynı zamanda uyku düzensizliğinin homosistein seviyesi üzerine etkisiz olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle tek başına kardiyak ve sağlıklı OUAS'lu hastalarda serum homosistein düzeyi artışının kardiyovasküler morbiditeye neden olamayacağı sonucuna varmışlardır.

Can ve ark. (64) çalışmasında ise herhangi bir kalp hastalığı ve HT'u olmayan OUAS'lu vakalar alınmış, vakaları serum CRP ve homosistein düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda artmış plazma homosistein konsantrasyonlarının OUAS ve kardiyovasküler hastalıkların uzun dönem prognozunun belirleyicisi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Hafif dereceli kan homosistein konsantrasyon yüksekliği erken koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı ve venöz trombus ile belirgin birliktelik gösterir (64). Serebrovasküler, koroner ya da periferik vasküler aterosklerozlu hastalar arasında hiperhomosistinemi %40'ın üzerinde bulunmuştur (71).

Son bilgilere göre homosistein metabolizmasında gerekli vitamin kofaktörlerinde (Folat, pridoksin, kobalamin) bozukluk olduğunda bu durumun hiperhomosistinemi ve ateroskleroza yol açabileceği tespit edilmiştir (32). Yüksek plazma homosistein konsantrasyonlu birçok hastada bu vitaminlerden bir ya da daha fazlasının yetersiz olduğunu ortaya belirlenmiştir. Vitamin replasman tedavisi uygulandığında ise yüksek plazma homosistein seviyelerinin düştüğü ya da normaleştiği görülmüştür (32).

Plazma total homosistein seviyeleri anjiyografik olarak doğrulanmış koroner arter hastalığına sahip hastalarda ölümün güçlü bir habercisi olarak kabul edilmektedir. Nygard ve ark. (72) çalışmasında  $15 \mu\text{mol/L}$  total

homosistein seviyelerinde, 10 µmol/L homosistein seviyelerine göre ölüm oralarının 1,6 kat artmış olduğunu bulmuşlar. Total homosistein seviyesinin MI öyküsü ile önemli oranda ilişkili olduğunu görmüşler. Bu çalışmada ölümle ilişkili olarak serum kreatinin seviyesi, myokard infarktüsü geçirenler, azalmış sol ventrikül fonksiyonu gösterenler subgruplara ayrılarak diğer ihtimaller ekarte edilmeye çalışılmış. Sonuç olarak anjiyografik olarak tanımlanmış koroner arter hastaları arasında kardiyovasküler nedene bağlı ölümün, en güçlü belirleyicisi plazma homosistein seviyesi olarak saptanmıştır.

Jordan ve ark. (75) yaptığı çalışmada HT ve DM'i olan küçük bir grupta uzun süre CPAP tedavisinden sonra serum homosistein seviyesinde %30'luk azalma saptamışlardır. Jordan ve ark. yaptığı çalışma Svatikova ve ark. (73) çalışması ile karşıt görüşleri savunmaktadır. Svatikova OUAS'da tedavi öncesi ve sonrası süreçte homosistein seviyelerinin değişmediğini belirterek tek başına homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler morbiditeyi arttırmayacağını vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda ise multipl logistic regresyon analizi ile obstrüktif uyku apne sendromunun ( Odds ratio:5,45 %95CI 1,21-24,45; p=0,027) ve yaşın cinsiyet, sigara, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığından bağımsız olarak homosistein düzeylerindeki yükseklikten sorumlu faktörler olabileceğini bulduk.

Literatürlerde yükselen homosistein seviyesinin OUAS ve kardiyovasküler hastalık birlikteliğinin, tekrarlayan apne-hipoapne periyodlarının yol açtığı riske ilave ek bir risk olduğu bildirilmiştir.(59). Özellikle vitamin replasman tedavilerinin homosistein seviyesi üzerine etkileri ve CPAP tedavisi ile homosistein seviyesinin azaldığına yönelik yayınlar OUAS'da bu tip tedavilerle kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceği düşüncesi oluşturmaktadır. OUAS'da diğer parametrelerden bağımsız olarak sağlıklı gruba göre anlamlı artış saptadığımız homosistein düzeylerinin CPAP ve vitamin yerine koyma tedavileri ile düşürülebileceğinin farkına varılmış olması daha geniş serili, uzun süre takipli prospektif çalışmalar gerektirmektedir.

## KAYNAKLAR

1. ASDA - Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Lawrence, KS: Allen Press Inc, 1997.
2. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz Toraks 1998; 46: 187-192.
3. Calverley PMA. Sleep related breathing disorders. Thorax 1995; 50: 682
4. Kuhl W. History of clinical research on the sleep apnea syndrome. Respiration 1997; 64: 5-10.
5. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In:Fishman AP(ed). Fishman Pulmonary Diseases and Disorders. NewYork: McGraw-Hill Book Company, 1998: 1617-37.
6. ALA/ATS, International Conference of the American Lung association/American Thoracic Society. Boston. Massachusetts USA, 1998.
7. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemalöğlü Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz Toraks 1997; 45: 7-11.
8. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet 1994; 344: 653-655.
9. Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. Thorax 1995; 50: 683-89.
10. Şahin A. Obstrüktif sleep apne sendromunun fizyopatolojisi. In:Barış YI (ed). Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ankara: Kent Matbaacılık, 1993: 19-28.
11. Young T. Epidemiology of sleep apnea. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing- what explains the gender difference in sleep disorders breathing. Sleep 1993; 16: S1-S2.

12. Robinson A, Guilleminault C: Obstructive sleep apnea syndrome. In:Chokroverty S (ed). Sleep Disorders Medicine. Boston: Butterworth-Hienemann, 1999: 331-354.
13. Çuhadaroğlu Ç. Uyku apne hipopne sendromu. In: Arseven O (eds). Akciğer Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002: 407-414.
14. Sanders MH. Medical therapy for sleep apnoea. In:Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: W.B Saunders Company 1994: 677-694.
15. National comission on sleep disorders research: Wake up America: A national sleep alert. ( Volume 1 ). Bethesda MD 1995.
16. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. JAMA 2000; 283: 1829-1836.
17. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidens of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 159-165.
18. Ursavaş A, Göktaş K, Sütçügil L, Özgen Z. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi. Toraks Dergisi 2004; 5: 79-83.
19. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005; 53: 299-306.
20. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. J Hypertens 1996; 14: 577-84.
21. Kato M, Roberts-Thomson P, Philips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2000; 102: 2607-10.
22. Kraiczi H, Caidalh K, Samuelsson A, et al. Impairment of endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. Chest 2001; 119: 1085-91.

23. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6: 51-209.
24. Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* 1967; 22: 867-873.
25. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. In: Report of a world health organization consultation on obesity, Geneva 3-5 june 1997. Switzerland: World Health Organization; 1998: 1-276.
26. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109: 659-663.
27. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. *Am J Med.* 1996; 101: 251-256.
28. Chaut A, Weitzenblum E, Krigler J, et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
29. Kressler R, Chaouat A, Weitzenbulm E, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea syndrome: Prevalance, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9: 787-94.
30. Ueland PM, Refsum H, Stabler SB, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-1779.
31. Finkelstein JD, Martin JJ, Haris BJ. Methionine metabolism in mammals: the methionine – sparing effect of cystine. *J Biol Chem* 1998; 263: 11750-11754.
32. Welch GH, Loscalo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-1050.
33. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.

34. Brattström L, Israelsson B, Lingarde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B<sub>12</sub> deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to β-synthase deficiency. *Metabolism* 1988; 37: 175-178.
35. Kang SS, Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987; 36: 458-462.
36. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocystinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-2698.
37. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 41: S72-S77.
38. Savage Dg, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinants for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96: 239-246.
39. Mayer EL Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-527.
40. Ubbink JB, van der Merwe A, Delpolt A, et al. The effect of a subnormal vitamin B<sub>6</sub> status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 1996; 98: 177-184.
41. Nygard O, Vollset SG, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533.
42. Öngen Z. Aterosklerozun patogenezi. Çetin E (ed). *Klinik Kardiyoloji*. MN Medikal& Nobel Basım Yayın, Ankara 2004: 1-20.
43. Şentürk T, Güllülü S. Aterosklerozun patogenezi. *Kardiyoloji*. Cordan J, Yeşilbursa D, Baran İ, Güllülü S (ed). 2005: 247-250.
44. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 1127-32.
45. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
46. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke LP. Nitric oxide regulates monocytes chemotactic protein -1. *Circulation* 1997; 96: 934-40.

47. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke LP. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* 1996; 94: 1682-89.
48. Li H, Forsterman U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 244-254.
50. Hanker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Eng J Med* 1974; 291: 537-543.
51. James TN. The spectrum of diseases of small coronary arteries and their physiologic consequences. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 763-774.
52. Welch GN, Upchurch GR, Loscalzo J. Homocysteinemia and atherothrombosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811: 48-58.
53. De Groot PG, Willems C, Boers GH, Gonsalves MD et al. Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 405-410.
54. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986; 77: 1370-1376.
55. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
56. Graeme J Hankey, John W Eikelboom, Wai Khoon Ho, Frank M van Bockxmeer. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *MJA* 2004; 181: 314-318.
57. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland M, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997; 337: 230-237.
58. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine* 2003; 7: 35-51.
59. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001; 120: 900-908.
60. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000; 108: 396-402.
61. Köktürk O, Çiftçi TU, Mollarecep E, Çiftçi B. Serum homocysteine levels



- and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 536-41.
62. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126: 326-329.
  63. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-2464.
  64. Can M, Açıkgöz Ş, Mungan G et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006; 129: 233-237.
  65. Endemann DH, Schiffrin LE. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 1983-1992.
  66. Mansoor MA, Bergmark C, Svardal AM, et al. Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. *Arterio Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 232-240.
  67. Köktürk O, Kırıçoğlu C. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında kardiyovasküler hastalık prevalansı. *Toraks Derneği 5. yıllık kongresi Özet kitabı* 2002: TP-057.
  68. Fletcher EC, DeBenk RD, Lovoi MS, et al. Undiagnosed sleep apnea in patient with essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 190-194.
  69. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: role of asymmetric dimethylarginin. *Circulation* 2003; 108: 933-938.
  70. Bananian S, Lehman SG, Maguire GP. Cardiovascular consequences of sleep-related breathing disorders. *Heart Dis* 2002; 296-305.
  71. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1149-1155.
  72. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997; 337: 230-237.
  73. Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, Shamsuzzaman AS, Philips BG, Somers

VK. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *European Heart Journal* 2004; 25 : 1325-1329.

74. Jordan W, Berger C, Cohrs S, et al. CPAP- therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004; 111: 683-689.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Nihat Özyardımcı'ya, eğitimime katkıları ve tezimin hazırlanmasındaki katkıları dolayısıyla tez danışmanım Prof. Dr. Ercüment Ege'ye, yine eğitimime katkıları nedeniyle Prof. Dr. R.Oktay Gözü, Prof.Dr. Mehmet Karadağ, Prof.Dr. Esra Uzaslan, Yrd. Doç. Dr. Dane Ediger'e teşekkür ederim.

Tezime olan desteği için Prof.Dr. İsmail Hakkı Ulus'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki sınırsız desteği ve paylaşımı için Uzm.Dr. Ahmet Ursavaş'a, pratik bilgi ve deneyimlerini paylaştığımız Uzm.Dr. Funda Coşkun'a teşekkür ederim.

Beş yıl boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize, personelimize çok teşekkür ederim.

Öğrencilik hayatımdan bu yana desteklerini eksik etmeyen aileme; ihtisas eğitimim boyunca sabırla her konuda yanımda olan, varlıkları ile her zaman güç veren canlarım eşim,Safam ve Betülüme çok teşekkür ederim....

## ÖZGEÇMİŞ

02.01.1973 yılında Bursa'da doğdum. İlkokulu Faik Yılmaz İpek İlkokulunda, Ortaokulu Osmangazi İlköğretim okulunda okudum. Lise eğitimimi Bursa Kız Lisesinde tamamladım. 1990 yılında Üniversite sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak Üniversiteye başladım. 1996 yılında Tıp fakültesinden mezun oldum. 1,5 yıl Radyasyon Onkolojisi ABD'da araştırma görevlisi olarak görev yaptım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD'da göreve başladım. Evli ve iki çocuk annesiyim.