

KLİNİK ARAŞTIRMA**KOAH'LA BİRLİKTE OLAN VE OLMAYAN
TIKAYICI UYKU APNE SENDROMUNDA
C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİ****C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP
APNEA AND TOGETHER WITH COPD****Zeynep Zeren UÇAR
İlke EVCİLER
Cenk KIRAKLI
Şevket DERELİ
Rıfat ÖZACAR****ÖZET**

AMAÇ: Sağlıklı erkek ve kadınlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar C-Reaktif Protein (CRP) değerinin normalden yüksek olmasının kardiyovasküler risk için iyi bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Bundan yola çıkarak tıkayıcı uyku apne sendromlu hastalar ile (TUAS) ve beraberinde kronik tıkayıcı akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda CRP düzeylerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Horlama yakınması ile başvuran toplam 78 hasta ileriye dönük olarak çalışmaya alındılar. Olguların tümüne standart polisomnografi (PSG) (Embla version 4.0. Flaga hf. Medical Devices, Iceland) uygulandı. Olgular PSG tetkiki ile saptanan uykuda solunum bozukluğuna göre gruplandırıldı. Hastane etik kurulundan onay ve hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

BULGULAR: 78 olgu polisomnografi sonucuna göre TUAS, TUAS'lı KOAH ve basit tip horlama grubu olmak üzere üç gruba ayrıldılar. TUAS, TUAS ve KOAH ve basit tip horlama grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalık ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel açıdan fark yoktu. TUAS ve TUAS'lı KOAH olgularında basit tip horlama grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek CRP düzeyleri saptandı (sırasıyla: 0.60 ± 0.60 mg/dl, 1.29 ± 0.92 mg/dl, $p < 0.001$). CRP düzeylerine göre CRP ≥ 0.1 grubunun CRP < 0.1 grubuna göre gece boyunca oksihemoglobin saturasyonunun %90 altında geçirdikleri sürenin daha uzun olduğunu (sırasıyla: 89.75 ± 110.96 dk, 21.00 ± 55.89 dk, $p = 0.012$) ve daha yüksek apne-hipopne indeksi (AHİ) değerlerine (sırasıyla: 42.67 ± 26.91 , 20.63 ± 18.35 , $p = 0.024$) sahip oldukları bulundu. Ayrıca CRP düzeylerinin oksihemoglobin saturasyonunun %90'nın altında geçirdiği süre ve AHİ ile ilişkili olarak arttığı saptandı (sırasıyla: $p < 0.01$ $r^2 = 0.456$., $p < 0.01$ $r^2 = 0.316$).

SONUÇ: Bu çalışmada TUAS ve TUAS'lı KOAH hastalarında basit tip horlama grubuna göre CRP düzeylerinin arttığı saptandı. TUAS hastalarında CRP'nin hastalık şiddetiyle ilişkili olarak arttığını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Apne-Hipopne indeksi, C-reaktif protein, Hipoksi, Kardiyovasküler hastalık, Uyku apne sendromu

SUMMARY

AIM: Some epidemiological studies has showed that an elevated C-Reactive Protein (CRP) level higher than normal range in healthy men and women is a strong predictor of cardiovascular risk. From this point we aimed to evaluate the CRP levels of patients with Obstructive Sleep Apnea syndrome (OSAS) and OSAS with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Tepecik Göğüs Hastahkları ve Cerrahisi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yođun Bakım Ünitesi, İZMİR

(Doç. Dr. R. Özacar, Uz. Dr. Ş. Dereli, Uz. Dr. C. Kıraklı, Uz. Dr. Z. Z. Uçar, Uz. Dr. İ. Evciler)

Yazışma: Dr. Z. Z. Uçar

MATERIAL AND METHOD: 78 patients with complaints of snoring were included in this prospective study. Standard polysomnography (PSG) (Embla version 4.0. Flaga hf. Medical Devices, Iceland) was performed in each patient. Patients were classified into groups according to diagnose of sleep related breathing disorder with PSG.

FINDINGS: 78 patients classified into three groups as OSAS, TUAS with COPD and simple type snorer group according to polisomnographic diagnose. There was no statistically significant difference between OSAS, TUAS with COPD and simple type snorer group according to age, gender, smoking status and accompanying disease. Mean CRP values were higher in patients with OSAS and OSAS with COPD group than simple type snorer group (respectively: 0.60 ± 0.60 mg/dl, 1.29 ± 0.92 mg/dl, $p < 0.001$). Patients with $CRP \geq 0.1$ have spent longer time at oxygen saturation below %90 than patients with $CRP < 0.1$ (89.75 ± 110.96 min, 21.00 ± 55.89 min, $p = 0.012$) and had higher apnea-hypoxia index (AHI) (42.67 ± 26.91 , 20.63 ± 18.35 , $p = 0.024$). We also found statistically significant correlation between CRP values and the time spent at oxygen saturation below 90% and AHI (respectively: $p < 0.01$ $r^2 = 0.456$, $p < 0.01$ $r^2 = 0.316$).

CONCLUSION: According to this study, CRP values were higher in patients with OSAS and Overlap syndrome than patients with simple type snorer. CRP may increase in patients with OSAS in correlation with severity of disease.

Key Words: Apnea-Hypopnea Index, C-reactive protein, Cardiovascular disorder, Hypoxia, Overlap syndrome, Sleep Apnea Syndrome.

GİRİŞ

Tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) uyku sırasında üst havayolundaki tıkanıklıklar nedeniyle tekrarlayan oksijen desaturasyonu ve uyanma atakları ile karakterli, orta yaşlı erkeklerin yaklaşık % 25 ini, orta yaşlı kadınların yaklaşık % 10 unu etkileyen bir hastalıktır (1). Bir çalışmada koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı (KAH) kanıtlanan erkeklerin %37, kadınların %30'unda TUAS olduğu gösterilmiştir (2,3). Bir başka çalışmada ise KAH olan kişilerin %50sinde klinik olarak önemli TUAS saptanmıştır (4). Son zamanlarda TUAS ile artan vasküler inflamasyon ve artan koroner arter hastalığı riskini gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır (5,6).

C-Reaktif Protein (CRP) karaciğerden sentez edilen, sitokinler tarafından kontrol edilen, inflamasyonun en önemli belirteçlerinden biridir. Sitokinlerden farklı olarak 24 saat sabit kalarak inflamasyon yanıtının derecesini bize doğruya yakın gösterebilir. Aterogenezin inflamatuvar bir süreç olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (7). Ayrıca son çalışmalarda CRP'nin bu süreçte, inflamasyonun ve dolayısıyla aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili başlıca akut faz protein olduğunu göstermiştir (8).

Sağlıklı erkek ve kadınlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar CRP değerinin normalden yüksek olmasının kardiyovasküler risk için iyi bir belirleyici olduğunu göstermiştir (9). TUAS ve TUAS ile birlikte kronik tıkayıcı akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda CRP düzeylerini araştırarak hangi hastalarda inflamasyonun arttığını ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olabileceğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Hastalar: Tepecik Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Polikliniğine horlama yakınması ile başvuran ve horlama alışkanlığı ön tanısı ile polisomnografi (PSG) tetkiki istenen toplam 78 hasta kesitsel ileriye dönük olarak çalışmaya alındı. Horlama alışkanlığı haftada en az 5 veya daha fazla gece horlama yakınması olarak tanımlandı. Horlama alışkanlığı olan bu olgulara PSG uygulandı.

KOAH akut atakta olan, 1 ay içerisinde enfeksiyon, travma, operasyon geçirmiş olan, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan, kardiyak hastalık, diyabet, miyokard infarktüsü ve angina pectoris, hiperlipidemi, uyku yoksunluğu öyküsü ve uyku etkinliği %70'in altında olan olgular çalışmaya alınmadılar.

Olguların hepsine öncelikle TUAS tanısına yönelik standart bir anket formu (uyku öncesi ve sonrası soru formu, uykululuk testi, teknisyen gözlem ve öykü formu) uygulandı. Sistem fizik bakıları, KBB konsültasyonu, solunum fonksiyon testleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, EKG, postero-anterior akciğer grafisi dahil laboratuvar tetkikleri istendi. hs-CRP PSG için yatırıldıkları gecenin sabahında 8 saatlik açlığın ardından ölçüldü. Hiperlipidemi, hipertansiyon ve diabetes mellitus tanımı için uluslararası ölçütler kullanıldı (10-12).

Polisomnografi: Hastalar saat 20.00'de uyku laboratuvarına alınarak standart PSG yapıldı. PSG ölçümü Embla version 4.0 (Flaga hf. Medical Devices, Iceland.) cihazları ve Somnologia Studio version 3 (Flaga hf. Medical Devices, Iceland) programları ile yapıldı. Tüm gece boyunca 4 kanal elektroensefalografi (EEG)

(C3A2, C4A2, O1A2, O2A1), 2 kanal elektrookülografi (EOG), nabız oksimetre ile oksijen satürasyonu, torako-abdominal hareketler, çene ve bacak elektromyografi (EMG), elektrokardiyografi (EKG), nazal hava akışı kaydedildi

Polisomnografi bulgularının değerlendirilmesi: EEG ve solunum bozukluklarının (apne, hipopne) skorlanması AUDÖ (Amerikan Uyku Derneği Önerileri) kurallarına uygun şekilde bu konuda eğitimli uzman araştırmacı tarafından yapıldı (13). Apne en az 10 saniye süren hava akım sinyalinin en az % 90 azalması ile solunum durması olarak tanımlanmıştır. Solunum çabası/ paradoksal hareket var ise tıkayıcı apne olarak kabul edilmiştir. Hipopne nazal basınç amplitüdünün en az % 50 azalması ve saturasyonda olayın başlangıcına göre en az % 3 düşme veya uyanma (arousal) olarak tanımlanmıştır. Tıkayıcı AHİ toplam tıkayıcı apne ve hipopne sayısının toplam uyku süresine (saat) bölünmesi ile elde edildi. PSG tetkiki ile saptanan uykuda solunum bozukluğuna göre olgular gruplandırıldı. Olgular TUAS, TUAS'lı KOAH ve basit tip horlama grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Basit tip horlama grubuna, horlaması olup da tüm gece PSG değerlendirmesi sonrasında TUAS tanısı konulmayan (Apne-hipopne indeksi (AHI) < 5 olan), basit tip horlaması olan olgular alındı. TUAS grubuna, 2005 yılında yayınlanan uluslararası ölçütlere göre, AHI ≥ 5 ve hastada uyku apne sendromuna ait ana semptomlardan biri olanlar alındı. TUAS'lı KOAH grubuna ise AHI ≥ 5 ile birlikte Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tanısı alan olgular alındı [14].

Polisomnografi uygulanacağı gün hastalara alkol almamaları, öğleden sonra uyumamaları ve herhangi bir yatıştırıcı (sakinleştirici) ilaç kullanmamaları söylendi.

CRP Ölçümü: Olgulardan alınan venöz kan örneklerinin serumları ayrılarak, günlük olarak mikrobiyoloji laboratuvarında Beckman coulter (Fullertone, CA, USA) Array 360 System rate nefelometrik yöntemle yüksek duyarlılık CRP ölçümleri yapıldı.

Olgular, koroner arter hastalığı riski açısından American Heart Association'ın hs-CRP düzeyleri sınıflaması kullanılarak, hs-CRP < 0.1 mg/dl olanlar düşük riskli, hs-CRP ≥ 0.1 mg/dl olanlar orta ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrıldılar [9]

İstatistiksel Analiz: Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak SPSS for windows v.13 ortamında bilgisa-

yara kaydedildi. İstatistik analizde parametrik veriler için varyans analizi ve t testi, parametrik olmayan veriler için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Varyans analizinin post-hoc analizinde varyansları homojen olan grup için Bonferroni ve homojen olmayan veriler için Games-Howell analizi kullanıldı. Değerler arasındaki ilişkiyi değerlendirmede lineer regresyon analizi kullanıldı. Analizlerde 0,05 den düşük farklılıklar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

78 olgu polisomnografi sonucuna göre TUAS, TUAS'lı KOAH ve basit tip horlama grubu olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Olgularının demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Demografik özelliklerden sadece vücut kitle indeksi (VKİ) açısından basit tip horlama grubu ile TUAS grubu ve TUAS'lı KOAH arasında anlamlı fark saptandı (p=0,042).

Tablo 1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	TUAS Sayı (%)	TUAS'lı KOAH Sayı (%)	Basit Horlama Sayı (%)	p
Olgu sayısı	42	9	27	
Erkek	30	5	16	0.47
Kadın	12	4	11	
Yaş	53 ± 7	57 ± 8	52 ± 9	0.29
Sigara	10 (%12.8)	5 (%6.4)	11 (%14.1)	0.37
Ek hastalık	9 (%11.5)	2 (%2.6)	7 (%9.0)	0.96
VKİ	30.85 ± 4.61	39.54 ± 11.22	28.29 ± 5.62	0.042*

TUAS= Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu

KOAH= Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

VKİ= Vücut Kitle İndeksi

* TUAS grubu ve TUAS'lı KOAH grubu ile basit horlama grubu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur

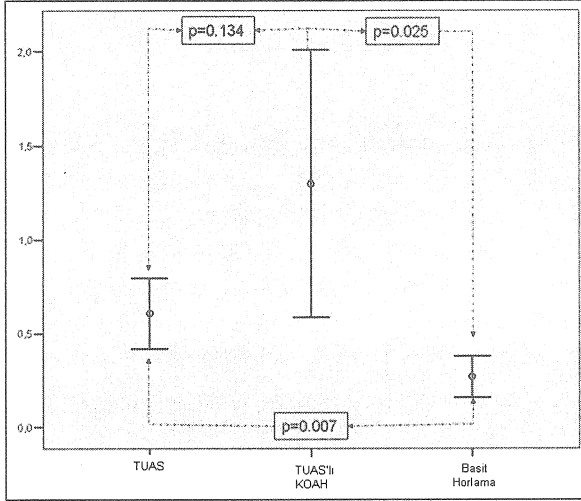
Değerler ortalama ± standart sapma cinsinden verilmiştir

Ek hastalık: Diabetes Mellitus ve hipertansiyon

CRP değerleri karşılaştırıldığında TUAS ve TUAS'lı KOAH olgularında basit tip horlama grubuna göre daha yüksek CRP düzeyleri saptandı (sırasıyla: 0.60±0.60mg/dl, 1.29±0.92mg/dl, p<0.001) (Şekil 1).

TUAS ve TUAS'lı KOAH olgularından, CRP değeri ≥0.1 olan olgular ve CRP değeri <0.1 olgular oksihemoglobin satürasyonunun %90'ın altında seyrettiği süre, AHİ ve en düşük oksihemoglobin satürasyonu (EOS) açısından karşılaştırıldı (Tablo 2). EOS'u CRP≥0.1 olan grupta CRP < 0.1 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Satürasyonun %90'ın altında seyrettiği süre, CRP ≥ 0.1 olan grupta

CRP < 0.1 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun saptandı. AHİ, CRP \geq 0.1 olan grupta CRP < 0.1 olan gruba göre daha yüksek bulundu. CRP değerleri ve satürasyonun % 90 in altında seyret-tiği süre arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($r^2=0,456$, $p<0,01$) (Şekil 2). CRP değerleri ve AHİ arasında da ilişki anlamlı bir ilişki saptandı ($r^2= 0,316$, $p< 0,01$) (Şekil 3).



Şekil 1. CRP değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 2. CRP değerleri ile hipoksi göstergeleri ve AHİ ilişkisi

	CRP \geq 0.1 (s=42)	CRP < 0.1 (s=9)	P
En düşük oksihemoglobin Satürasyonu (%)	74.02 \pm 11.24	83.44 \pm 7.82	0.008
Oksihemoglobin satürasyonunu %90 altında geçen süre (dk)	89.75 \pm 110.96	21.00 \pm 55.89	0.012
Apne+hipopne sayısı (AHİ)	42.67 \pm 26.91	20.63 \pm 18.35	0.024

TARTIŞMA

Bu çalışmada, TUAS ve TUAS'lı KOAH olgularında CRP düzeyleri basit horlama olgularına göre daha yüksek bulunmuştur. CRP düzeylerine göre kardiyovasküler hastalık açısından orta-yüksek riskli grubun gece boyunca daha uzun süre hipoksik kaldığı ve daha yüksek AHİ değerlerine sahip oldukları bulundu. Ayrıca CRP düzeylerinin oksihemoglobin satürasyonunun %90'nın altında geçirdiği süre ve AHİ ile ilişkili olarak arttığı saptanmıştır.

CRP; insan serumunda <0.1 mg/dl konsantrasyonunda bulunan bir akut faz reaktanıdır. Akut inflamasyonda

100-500 katına çıkabilir. Yüksek CRP düzeyleri kararsız anjina ve akut miyokard infarktüsünde de görülmektedir. Yapılan çalışmalar kararsız anjinada >0.3 mg/dl CRP değerlerinin koroner olay gelişme riskinin artırdığını göstermiştir (5). Ayrıca sağlıklı insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, CRP düzeylerinde küçük bir artışın dahi ateroskleroza ve iskemik kalp hastalığı gelişme riskini artıracağı gösterilmiştir (15). Kararsız anjinada yapılan çalışmalarda ise CRP değerlerinin 0.36 mg/dl'nin üzerinde olması koroner olay gelişme riskini iki kat artırdığı gösterilmiştir (16). Bundan yola çıkarak TUAS'da kardiyovasküler riski saptamak için CRP düzeylerine baktığımızda, TUAS ve TUAS'lı KOAH olgularının çoğunda AHA sınıflamasına göre orta ve yüksek kardiyovasküler risk saptadık.

Çok yakın zamana kadar, TUAS ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların birlikteliğinden yaş, cinsiyet, şişmanlık ve hipertansiyon gibi ortak risk faktörlerinin sorumlu olduğu düşünülüyordu. Fakat özellikle son 10 yıldır yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, uykudaki solunum bozukluklarının büyük bir olasılıkla aralıklı hipoksi, hiperkapni, uyanma tepkisini, artmış sempatik tonus ve değişen baroreflaks kontrolü gibi birçok mekanizma aracılığıyla kardiyovasküler hastalıklara neden olduğunu ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (17-22). Bu çalışmada TUAS, TUAS'lı KOAH ve basit tip horlama grubu arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık ve sigara öyküsü açısından istatistiksel açıdan fark olmamasına rağmen CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Shamsuzzaman ve ark.'nın çalışmasında da demografik veriler, ek hastalıklar ve diğer faktörlerle açıklanamayacak şekilde CRP yüksekliği bulunmuştur (6). Bununla beraber bazı çalışmalarda CRP'nin yaş, sigara kullanımı, VKİ, LDL düzeyleri ve arteriyel kan basıncından etkilendiği gösterilmiştir (5). Guilleminault ve ark.'nın çalışmasında CRP düzeyleri ile VKİ arasında ilişki saptanmış ve VKİ ortalamaları TUAS lı grupta (29.39 \pm 7.05), basit tip horlama grubuna (24.74 \pm 5.34) göre daha yüksek bulunmuştur (5). Çalışmamızda ise VKİ ortalaması basit tip horlama grubunda bile normalin üzerinde idi. Shamsuzzaman ve ark.'nın çalışmasında ise VKİ değerleri TUAS ve basit tip horlama grubunda 25'in üzerinde bulunmuş. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ancak çalışmamızda olduğu gibi basit tip horlama grubunda

VKİ yüksekliğine rağmen CRP değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (6).

Bir çok çalışma sigara kullanımı, infeksiyon ve uyku yoksunluğunun, hipoksemik stres dışında CRP düzeylerinde yükselmeye neden olabileceğini göstermiştir (23-25). Bu çalışmada gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Olgularımızın uyku etkinlikleri %70'in üzerindeydi. Uyku yoksunluğu ve infeksiyonu olan olgular çalışmaya alınmadığından CRP düzeylerini etkileyecek diğer faktörler büyük ölçüde dışlanmıştı.

Bu çalışmada ve Shamsuzzaman ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada basit tip horlama grubu CRP değerleri TUAS ve TUAS'lı KOAH grubuna göre anlamlı düşük olmakla birlikte kardiyovasküler açıdan orta riskli CRP değerlerine sahiptiler (6). Basit tip horlamanın da kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını gösteren çalışmalarla da bu sonuç örtüşmektedir (26-28).

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. İkinci kısıtlılığı kardiyak hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı ancak kardiyak hastalıkları ekarte etmek için koroner anjiyografi, efor testi yapılmadı. Ayrıca devamlı pozitif hava yolu basınç tedavisi (CPAP) tedavisi sonrası CRP düzeylerindeki değişikliğe bakılmadı.

CRP \geq 0.1 grubunda oksihemoglobin saturasyonun %90'ın altında geçirdikleri süre daha uzundu. Yani hastaların hipoksida kaldıkları süre uzadıkça CRP değerleri de yüksek bulunuyordu. Guillemineault ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada da CRP yüksekliği hastalığın ağırlığını gösteren bir veri olan AHİ ile ilişkili bulunmuştur. Ancak CRP değerleri ile hipoksik seyrettikleri süre ilişkisi araştırılmamıştır (5). Bu çalışma hipoksi ile CRP değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ve aralarında ilinti bulabildiğimiz ilk çalışmadır.

Sonuç olarak; bu çalışma TUAS'da, kardiyovasküler risk göstergelerinden biri olan CRP düzeyinin hastalık şiddetiyle artırdığını düşündürmektedir. TUAS'da CRP ölçümünün kardiyovasküler hastalık riskinin ve tedavi başarısının izleminde yol gösterici olup olamayacağını saptamak için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328 (17): 1230-5.
2. Moore T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P: Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109 (3): 659-63.
3. Moore T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P: Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996; 101 (3): 251-6.
4. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H: Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7 (7): 541-5.
5. Guillemineault C, Kirisoglu C, Ohayon MM: C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27 (8): 1507-11.
6. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105 (21): 2462-4.
7. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT: Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009; 64 (7): 631-6.
8. Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103 (13): 1813-8.
9. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107 (3): 499-511.
10. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-97.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560-72.
12. Bloomgarden ZT: American Diabetes Association Annual Meeting, 1997. Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20 (11): 1791-5.
13. Iber C A-IS, Chesson AL, Quan SF: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications Westchester; 2007.
14. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual., 2nd edn. Westchester; 2005.
15. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342 (12): 836-43.
16. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349 (9050): 462-6.

17. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J: Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994; 120 (5): 382-8.
18. Lindberg E, Janson C, Gislason T, Svardsudd K, Hetta J, Boman G: Snoring and hypertension: a 10 year follow-up. *Eur Respir J* 1998; 11 (4): 884-9.
19. Lindberg E, Janson C, Svardsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G: Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax* 1998; 53 (8): 631-7.
20. Davies RJ, Crosby J, Prothero A, Stradling JR: Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnoea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86 (4): 417-24.
21. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C: Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16 (6): 545-9.
22. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16 (6): 539-44.
23. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96 (2): 404-7.
24. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311 (7007): 711-4.
25. Palosuo T, Husman T, Koistinen J, Aho K: C-reactive protein in population samples. *Acta Med Scand* 1986; 220 (2): 175-9.
26. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkila K, Sarna S: Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294 (6563): 16-9.
27. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkila K: Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1 (8434): 893-6.
28. Waller PC, Bhopal RS: Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review. *Lancet* 1989; 1 (8630): 143-6.

İLETİŞİM

Dr. Zeynep Zeren Uçar
Tepecik Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Araştırma ve Eğitim Hastanesi
Yenişehir/İZMİR
Faks no: 0 232 4587262
e-posta: zeynepzucar@yahoo.com

Başvuru : 29.09.2009
Kabul : 03.11.2009