

Orijinal araştırma-Original research

Obstrüktif uyku apne sendromunun karotid arterler üzerine etkisi

Carotid artery on the effect of obstructive sleep apnea syndrome

Emrah Güney, Mübeccel Arslan, İsmail Şalk, Ömer Tamer Doğan, İbrahim Akkurt

Radyoloji Anabilim Dalı (Uzm. Dr. E. Güney, Prof. Dr. M. Arslan, Yrd. Doç. Dr. İ. Şalk) Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. Ö. T. Doğan, Prof. Dr. İ. Akkurt) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi TR-58140 Sivas

Özet

Amaç. Bu çalışma obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) karotid arterler üzerine olan etkilerini doğrudan gözlemek için planlanmıştır **Yöntem.** Çalışmaya uyku laboratuvarında uyku testi yapılan 90 olgu (56 erkek, 34 kadın) dahil edildi. Olgular uyku testinde saptanan apne-hipopne indekslerine (AHİ) göre OUAS ve kontrol grubu olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Olguların ana karotid arterleri (AKA) ve internal karotid arterleri (İKA) Doppler ultrasonografi ile incelendi. Tüm damarların pik sistolik hız (PSH), end diyastolik hız (EDH), rezistif indeks (RI) ve lümen çapları ölçüldü, akım miktarları hesaplandı. AKA ve İKA intima-medya kalınlıkları (İMK) ölçüldü. **Bulgular.** AKA ve İKA İMK ortalamaları sırasıyla OUAS grubunda $0,82\pm 0,1$ mm, $0,62\pm 0,1$ mm; kontrol grubunda ise $0,69\pm 0,1$ mm, $0,51\pm 0,08$ mm olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak önemliydi ($p<0,05$). **Sonuç.** Elde ettiğimiz veriler OUAS'ın karotid arterlerin İMK'sini arttırdığını, bunun da ateroskleroza zemin hazırladığını ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: uyku apnesi, karotid arter

Abstarct

Aim. This study is designed to evaluate the direct effects of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on carotid artery. **Method.** Study population consisted of 90 patients (56 male, 34 female) who had been evaluated for OSAS by sleep study in sleep laboratory for suspected symptoms. Patients were classified into 2 groups according to the apnea-hypopnea index (AHİ) reflecting the severity of obstructive sleep apnea syndrome. The common carotid arteries (CCA) and internal carotid arteries (ICA) were examined using Doppler ultrasonography. Peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), resistive index (RI), and luminal diameters of the vessels were measured, and flow volumes were calculated in all the arteries. The common and internal carotid arteries intima-media thickness (IMT) were measured. **Results.** The mean CCA and ICA IMT value were 0.82 ± 0.1 mm, 0.62 ± 0.1 mm in the OSAS patients; 0.69 ± 0.1 mm, 0.51 ± 0.08 mm in control patients. This difference was statistically significant ($p<0.05$). **Conclusion.** The result of our study, OSAS make increases at carotid artery intima-media thickness, atherosclerosis.

Key words: sleep apnea, carotid artery

Geliş tarihi/Received: 3 Şubat 2010; **Kabul tarihi/Accepted:** 26 Mart 2010

İletişim adresi:

Dr. Ömer Tamer Doğan, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140, Sivas. Eposta: tdogangs@gmail.com

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), solunumla ilgili uyku bozuklukları içerisinde incelenen ve vücuttaki pek çok sistemi de ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. OUAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmalarına bağlı olarak, hava akımının azalması ya da solunumun durmasıyla karakterize ve sıklıkla oksijen satürasyonunda azalmayla birlikte görülen bir sendromdur [1, 2].

Sistemik hastalıklar ile OUAS arasındaki ilişki farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. OUAS prevalansı inme için %60, hipertansiyon için %50, konjestif kalp yetmezliği için %30 olarak saptanmıştır. Önemli bir diğer nokta da OUAS olgularında kardiyovasküler hastalık için ana risk etkenlerinin (obesite, hipertansiyon vb.) sıkça eş zamanlı olarak bulunmasıdır. OUAS ile ateroskleroz ilişkisi için yaş, erkek cinsiyet, obesite, sigara, hipertansiyon gibi pek çok risk faktörü ortaktır. Son yıllarda OUAS'ın kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. OUAS'da oluşan hipoksinin, oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna yol açması ile ilgili ciddi veriler vardır[3-6]. Tekrarlayan hipoksilere ve uykunun kesintiye uğraması başta C-reaktif protein (CRP) olmak üzere selektin, endotelin-1 gibi sitokinlerin artımına neden olur. Ayrıca CRP, nitrik oksit sentezini inhibe ederek ve yapışma moleküllerinin hücre yüzeyindeki ekspresyonunu artırarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır [7-9]. Endotel fonksiyon bozukluğu, endotelin koagülasyonu engelleyen özelliklerini kaybetmesine, fibrin ve aterosklerotik plak oluşumuna da neden olur [10]. OUAS olgularındaki karotid arter intima-medya kalınlıkları (İMK) artışı, aterosklerozun bir göstergesidir ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Oluşan hipoksi ve sistemik enflamasyonun aterosklerozu arttırdığı, böylelikle serebrovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu saptanmıştır [11-14].

Bu çalışmada amacımız OUAS'lı hastalarda karotid arterlerin morfolojilerini, çaplarını renkli dopler ultrasonografi (RDUS) ile inceleyerek oluşturduğu etkileri ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma prospektif ve kontrollü bir çalışmadır. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olgulara Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak polisomnografik inceleme yapıldı. İnceleme öncesi olguların kimlik bilgileri, cinsiyetleri, boy uzunlukları, vücut ağırlıkları incelemeyi yapacak görevli teknisyen tarafından kaydedildi. Hastalara ait vücut kitle indeksi (VKİ)'leri bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak, 24 çift kanallı polisomnografi (PSG) cihazı (Somnostar alpha, Sensormedics, Amerika) ile polisomnografik inceleme yapıldı. PSG incelemesi esnasında 2 kanal EEG (C3A2 veya C4A1), 2 kanal EOG, EKG, EMG kayıtlaması (çene ve tibialis anterior kasından) oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, vucut pozisyonu, pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen saturasyon ölçümleri yapıldı. OUAS tanısı için International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) sınıflaması baz alınarak hastada horlama, tanıklı apne veya gündüz aşırı uykululuk semptomlarından biri veya birkaçının olması ve PSG'de apne-hipopne indeksinin (AHİ) 5 ve üzerinde olma kriterleri kullanıldı. AHİ= 5 ve üzeri olanlar hafif, AHİ=5-15 olanlar orta ve AHİ >30 olanlar ağır OUAS olarak kabul edildi [15].

Yapılan PSG sonuçları değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda OUAS'lı olan ve olmayan olgular saptandı. ICSD-2 sınıflamasına göre sırasıyla hafif, orta ve ağır OUAS'lı olduğuna karar verilen ilk 15'er olgudan oluşan toplam 45 olgu OUAS grubu olarak seçildi. Kontrol grubu olarak da aynı üniteye uyku testi sonuçlarına göre OUAS tanısı dışlanan 45 olgu seçildi. OUAS ve kontrol grubunu oluşturan toplam 90 olgu çalışmaya alındı.

Serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgulara Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Ultrasonografi ünitesinde bilateral karotid RDUS inceleme yapıldı. Gözlemciler arası ölçüm farklılıklarından kaçınmak için tüm ölçümler tek radyolog tarafından aynı cihaz (Logiq 9, General Electrics, Milwaukee, WI, ABD) ve transduser (9-14 MHz matriks lineer transduser) kullanılarak yapıldı.

Her olgunun incelenmesine supin pozisyonda 15 dakikalık dinlenmeden sonra başlandı. Karotid arter ölçümlerinde baş yaklaşık 10°, aksi yöne çevrildi. İnceleme klavikuların hemen üstünden başlanıp transduser kranial yönde hareket ettirilerek AKA (ana karotid arter), İKA (internal karotid arter), EKA (eksternal karotid arter) incelendi. Vasküler çaplar ve İMK hariç diğer tüm parametreler (Her bir damarın PSH, EDH, RI, kan akım hacmi), cihazda bulunan işletim sistemi yardımı ile otomatik olarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) programına girildi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ki-kare uygunluk testi kullanıldı. Aralarında ilişki aradığımız bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki değişken grubu arasında bu test uygulandı. Buna karşılık birden fazla bağımsız değişkenimiz olduğu durumda F testinden yani anova tablosundan faydalandık. Değişken gruplarının ortalamaları arasındaki farklılığı araştırma durumunda parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Independent samples t-test), sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bunların dışında çapraz tablolarla, frekans tablolarıyla araştırmamızı destekledik. Kullandığımız tüm testlerde yanılma düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışmamızda hasta grubunun 18'i (%40) kadın, 27'si erkek olup ortalama yaş $53,7 \pm 9,2$ yıl (en düşük yaş 26, en yüksek yaş 68), kontrol grubunun ise 16'sı (%35) kadın, 29'u (%65) erkek olup ortalama yaş $49,6 \pm 7,4$ (en düşük yaş 34, en yüksek yaş 65) idi. (Tablo 1). Yaş ortalaması yönünden karşılaştırma yapıldığında hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı ($p = 0,009$) şekilde yüksekti.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamaları.

Grup (n)	Yaş ortalaması (yıl)	P
Hasta (45)	$53,7 \pm 9,2$	0,009
Kontrol (45)	$49,6 \pm 7,4$	

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarına ait cinsiyet dağılımı.

Grup (n)	erkek	kadın
Hasta (45)	27	18
Kontrol (45)	29	16
	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). (Tablo 2).

Çalışmamızda, VKİ (vücut kitle indeksi) ortalamaları hasta grubunda $34,8 \pm 8,1$ kg/m², kontrol grubunda $31,5 \pm 6,0$ kg/m² idi. VKİ ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,031$). (Tablo 3)

Çalışmaya alınan tüm olguların boyun çevresi ortalaması $40,8 \pm 4,3$ cm iken hasta grubunun ortalaması $42,0 \pm 4,4$ cm, kontrol grubunun ortalaması $39,6 \pm 3,9$ cm idi. Boyun çevreleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun boyun çevresi istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde genişti ($p = 0,006$). (Tablo 3)

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında VKİ, boyun değerleri.

Grup (n)	vki (kg/m ²)	Boyun çevresi (cm)
Hasta (45)	$34,8 \pm 8,1$	$42,0 \pm 4,4$
Kontrol (45)	$31,5 \pm 6,0$	$39,6 \pm 3,9$
	$p = 0,031$	$p = 0,006$
VKİ : Vücut kitle indeksi		

Çalışmamızdaki intima-media kalınlıkları Tablo 4. ve Grafik 1'deki gibidir. Hasta grubundaki olguların İKA İMK'leri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı

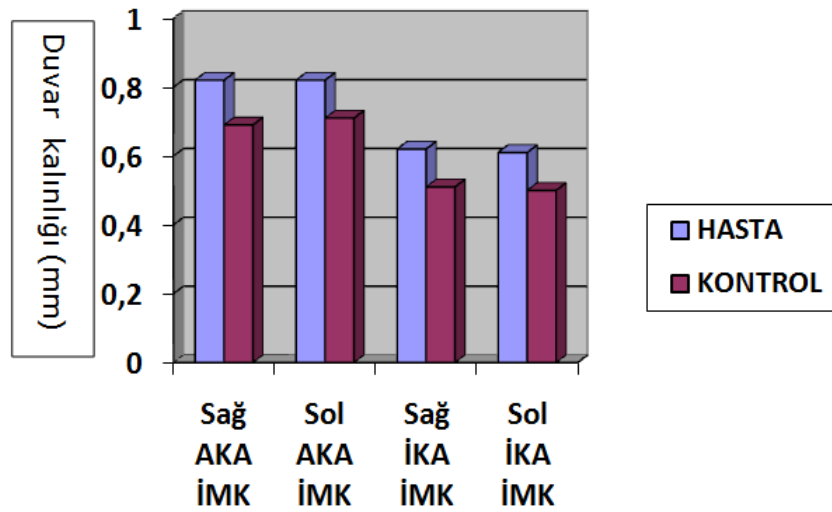
olacak şekilde artmıştı ($p<0.05$). Hasta grubundaki olguların İKA İMK'leri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde artmıştı ($p<0.05$).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının bilateral AKA ve İKA İMK'leri.

Grup (n)	Sağ AKA İMK (mm)	Sol AKA İMK (mm)	Sağ İKA İMK (mm)	Sol İKA İMK (mm)
Hasta (45)	0,82±0,14	0,82±0,13	0,62±0,11	0,61±0,12
Kontrol (45)	0,69±0,11	0,71±0,10	0,51±0,08	0,50±0,10
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

İMK: İntima-medya kalınlıkları, AKA: Ana karotid arter, İKA: İnternal karotid arter

Grafik 1 Hasta ve kontrol gruplarının bilateral AKA ve İKA İMK dağılımı.



İMK: İntima-medya kalınlıkları, AKA: Ana karotid arter, İKA: İnternal karotid arter

Çalışmamızdaki İKA çapları bilateral olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde genişledi ($p<0.05$). Hasta grubunun alt gruplarındaki olguların İKA çapları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarındaki İKA çapları

Grup (n)	Sağ İKA çap (mm)	Sol İKA çap (mm)
Hasta (45)	4,89±0,31	4,90±0,30
Kontrol (45)	4,59±0,30	4,54±0,26
	$p < 0,05$	$p < 0,05$

İKA: İnternal karotid arter

Tartışma

OUAS'da apnenin yol açtığı hipoksi serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmakta ve süreç ateroskleroza ilerlemektedir. Bu süreç vasküler endotel fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres artışı, enflamasyon bozukluğu, koagülasyon bozukluğu, metabolik bozukluklar da eşlik eder. OUAS'lı olgularda İMK artışı çoğu zaman kaçınılmazdır ve zamanla ateroskleroza neden olmaktadır. Beyin kan akımını sağlayan karotid arterler de bu değişikliklerden etkilenmektedirler. İMK artışı ile başlayan değişiklikler ilerleyen dönemlerde ateroskleroza, lümen daralmaya hatta oklüzyona neden olmaktadır [16-19].

Serebrovasküler hastalıklar ve beyin kan akım değişiklikleri ile OUAS arasındaki ilişki son yıllarda ilgi konusu olmuştur [20]. OUAS ve serebrovasküler hastalıkların prevalansı yaşla beraber artış gösterdiğinden çalışmaya alınan hastaların yaş gruplarının seçimi

önemlidir. Genellikle 48-63yaş gruplarında çalışmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da OUAS'lı olguların yaş ortalaması $53,75\pm9,21$, kontrol grubunun yaş ortalaması 50 ± 7 olup literatür ile uyumlu bulunmuştur [12, 13, 21].

Değişik çalışmalarda VKİ, OUAS'lılarda $30-32 \text{ kg/ m}^2$ arasında, kontrol grubunda $27-32 \text{ kg/ m}^2$ arasında olduğunu bildirmişlerdir [12, 13, 22]. Bizim çalışmamızda VKİ ortalaması hastalarda $35\pm8 \text{ kg/ m}^2$, kontrol grubunda $32\pm6 \text{ kg/ m}^2$ idi. OUAS'lıların VKİ'leri kontrol grubunun VKİ'lerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0,031$). Literatürdeki diğer yayınlarda da çalışmamızda olduğu gibi VKİ, OUAS'lılarda kontrol grubuna nazaran daha fazlaydı [23-26].

Fleetham ve ark. [26] yaptıkları MR incelemeleri sonucunda boyun bölgesinde biriken yağ miktarı dolayısıyla boyun çevresi ile AHİ arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Rubinstein ve ark. [27] ise yaptıkları çalışmada genel obeziteden ziyade farengial duvar çevresinde, lateral farengial yağ yastıklarında aşırı yağ birikiminden bahsedilmektedir. Uyar ve ark.[28] yapmış oldukları çalışmada boyun çevresini OUAS'lı olgularda $45,50\pm3,86 \text{ cm}$, kontrol grubunda ise $41,00\pm3,94 \text{ cm}$ olarak bulmuşlardır ($p=0,009$). Bizim çalışmamızda boyun çevresi ortalaması hasta grubunda $42,0\pm4,4 \text{ cm}$, kontrol grubunda $39,6\pm3,9 \text{ cm}$ idi. Hasta grubunun kontrol grubuna göre daha geniş boyun çevresine sahip olması literatür bulguları ile uyumlu idi [26-28].

Baguet ve ark.[29] bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan OUAS olguları üzerinde yaptıkları çalışmalarında uyku sırasındaki düşük oksijen saturasyonu değerlerinin karotis plak oluşumuna (diğer plak oluşturan nedenlerden bağımsız olarak) neden olduklarını göstermişlerdir. OUAS'ın ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkisi genel aterosklerozun bir göstergesi olan karotis İMK'nin ölçüldüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Silvestrini ve ark.[12] ağır OUAS hastalarındaki karotid İMK değerlerinin kontrol grubunun İMK değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Altın ve ark.[13] ağır OUAS olgularının karotid İMK'lerinin hafif OUAS ve kontrol olgularına göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. Kaynak ve ark.[30] yaptıkları çalışmada, OUAS gruplarının kontrol grubuna göre karotis İMK'lerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Suzuki ve ark.[31] ise AHİ'nin, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin etkileri dışlandığında dahi karotis İMK ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada ateroskleroz gelişiminde OUAS ile ilişkili hipoksi şiddetinin obstruktif epizod sıklığından daha önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda da hasta ve kontrol gruplarındaki olguların AKA İMK ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı ($p<0,05$) olarak intimal kalınlaşma saptandı. Aynı şekilde olguların sağ ve sol İKA İMK ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak intimal kalınlaşma saptandı. İMK ortalamaları ile ilgili bulgularımız literatür ile uyumludur [12, 13, 31].

Labropoulos ve ark. [32], Hort ve ark. [33] arterlerin farklı uyaranlara yapılarını ve büyüklüklerini modelleyerek yanıt veren dinamik yapılar olduğunu belirtmişlerdir. Böylelikle ateroskleroza sekonder oluşan damar lümenindeki daralmayı telafi etmek için çap artışı gösterdiklerini tartışmışlardır. Labropoulos ve ark. [32] ateroskleroza bulunan ve bulunmayan olgularda tüm vasküler sistem damar çaplarını değerlendirmeye alarak arter dilatasyonunun lümen alanını korumak için gerçekleştiğini savunmaktadırlar. Bizde benzer şekilde hasta grubundaki kişilerin AKA ve İKA çaplarının kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde arttığını saptadık. Çalışmamızdaki hasta olguların AKA ve İKA İMK'lerindeki artış damar lümeninde daralmaya neden olmaktadır. Damarların çaplarındaki artışın ardındaki mekanizmanın; damar lümen alanını daralmaya karşı korumak için oluşturulan kompanzatuvar genişleme olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, obstruktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu son yıllar içinde giderek anlaşılır hale gelmiştir. OUAS ile ekstrakranial karotid arterlerin, yapıları ve morfolojileri arasında bir ilişkinin olduğuna dair ciddi kanıtlar bulunmakla birlikte konunun kesin olarak açıklığa kavuşturulabilmesi için daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. A report of National Commission on Sleep Disorders Research. Wake Up America: A National Sleep Alert. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1995.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1217-39.
3. Jo-Dee LL, David S, Wilcox I. State of the Art Paper Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1429 -37.
4. Demir AU, Şahin A. Obstruktif uyku apnesi (OUAS) tanısı. Oto A (editör). *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 574-82.
5. Gencbay M. OUAS ve koroner arter hastalığı. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 615-20.
6. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With OSAS are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation.* 2003; 107: 1129-34.
7. Woollard KJ, Phillips DC, Griffiths HR. Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2002;130:256-62.
8. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, Hautmann H, Endres S, Toepfer M. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin- 1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000; 12: 246-52.
9. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
10. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJ. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121:1541-7
11. Nachtmann A, Stang A, Wang YM, Wondzinski E, Thilmann AF. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis.* 2003; 169: 301-7
12. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid Artery Wall Thickness in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Stroke.* 2002; 33: 1782-1785
13. Altın R, Özdemir H, Mahmutyazıcıoğlu K, Kart L, Uzun L, Ozer T, Savranlar A, Aydın M. Evaluation of Carotid Artery Wall Thickness with High-Resolution Sonography in OSAS. *J Clin Ultrasound.* 2005; 33: 80-6
14. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 625-30
15. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2:The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2 nd ed. Westchester, Illinois: AASM,2005.
16. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endotheliumdependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens.* 1996; 14: 577-84
17. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 15-21.
18. Dursunoğlu N, Durdunoğlu D. Obstruktif uyku apnesi sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53 : 299-306.
19. Elmasry A, Lindberg E, Berne CI. Sleep disorder breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-61.
20. Fischer A, Chaudhary B, Taormina M, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 1402-6.
21. Yaman M, Yücel Altan B, Bölük A, Sezer M, Ünlü M. Nöroloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Obstruktif Uyku Apne Sendromu Semptom Taraması, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27: 513-7.
22. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Yazici M, Tuncer M, Doğan Y, Can G, Rasche K. OSAS is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance *Sleep Breath* 2007; 11: 23-30.
23. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.

24. Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and moto control. *Adv in Physiology Edu* 2001; 25: 29-44.
25. Aiman K, Ehab K, Guha K. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex. *Sleep Medicine* 2007; 11: 47-58.
26. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13: 399-16.
27. Rubinstein I, Colaptino N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 1192-95.
28. Uyar M, Elbek O, Aydın N. Clinical Profiles of Apnea Syndrome. *Türk Toraks Derneği* 2008; 9: 113-6.
29. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pepin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 307-12.
30. Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol* 2003; 10: 487-93.
31. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid artery intima media thickness. *Sleep* 2004; 27: 129-33.
32. Labropoulos N, Zarge J, Mansour MA, Kang SS, Baker WH. Compensatory arterial enlargement is a common pathobiologic response in early atherosclerosis. *Am J Surg* 1998; 176:140-3.
33. Hort W, Lichti H, Kalbfleisch H, Köhler F, Frenzel H, Milzner-Schwarz U. Causes of Sudden Cardiac Death in Young Athletes: The Role of Hypoperfusion. *Histol* 1982; 397: 37-59.