
Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz

Neşe DÜRSÜNOĞLU¹, Dursun DÜRSÜNOĞLU²

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)'nda ardı sıra gelen apne atakları sempatik sistem aktivitesinde artışa, oksidatif strese, intratorasik basınç dalgalanmalarına, sistemik kan basıncında ani sıçramalara, hipoksi ve hiperkapniye yol açmaktadır. Hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalıkları, inme ve kalp yetersizliği gibi fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonun önemli rol oynadığı hastalıklar ile OUAS'ın birlikteliği sıktır. OUAS'da hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesinin yanı sıra, gelişen endotel disfonksiyonunun da vasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, OUAS'lı hastalarda endotel fonksiyonunun bozulduğu ve sendromun şiddeti ile endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede OUAS ile endotel disfonksiyonu ilişkisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), endotel disfonksiyonu, koroner ateroskleroz.

SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis

Dursunoglu N, Dursunoglu D

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey.

In obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), repetitive episodes of apnea cause increased sympathetic nerve activity, increased surges in arterial blood pressure, swings in intrathoracic pressure, oxidative stress, hypoxia and hypercapnia. The association of OSAS with some diseases, having endothelial dysfunction in their physiopathology, such as hypertension, diabetes mellitus, obesity, coronary artery diseases, stroke and heart failure is common. Increased sympathetic nerve activity and also endothelial dysfunction which are the results of hypoxia, have important roles in vascular complications of OSAS. When compared with healthy population, an important endothelial dysfunction in OSAS patients and relationship between OSAS severity and endothelial dysfunction have been shown. In this review, the relationship between OSAS and endothelial dysfunction was overviewed.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), endothelial dysfunction, coronary atherosclerosis.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Neşe DÜRSÜNOĞLU, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DENİZLİ - TÜRKİYE
e-mail: naydemir@yahoo.com

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları, bu tıkanmış hava yoluna karşı artırılan solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir tablodur. OUAS, genel popülasyonda %2-4 sıklıkta görülmektedir (1). Türkiye’de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bulunmuştur (2). Bu sendromun en sık başvuru semptomlarını gündüz aşırı uykululuk hali ve/veya horlama oluşturmaktadır. Tanıda polisomnografi altın standarttır ve sendromun ciddiyeti apne-hipopne indeksi (AHI) ile belirlenmektedir: AHI < 5 normal, AHI= 5-15 hafif, AHI= 15-30 orta ve AHI > 30 ağır OUAS. Ardı sıra gelen apne atakları sempatik sistem aktivitesinde artışa, oksidatif strese, intratorasik basınç dalgalanmalarına, sistemik kan basıncında ani sıçramalara, hipoksi ve hiperkapniye yol açmaktadır (3-5).

Hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalıkları, inme ve kalp yetersizliği gibi fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonun önemli oranda rol oynadığı hastalıklar ile OUAS’ın birlikteliği sıktır. Ayrıca günümüzde OUAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi’nin 7. raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir bir nedeni olarak ilk kez kabul edilmiştir (6). OUAS’ın artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (7-17). Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesinin yanı sıra, gelişen endotel disfonksiyonunun da vasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir (18,19). Son yıllarda, OUAS’da endotel disfonksiyonuna dikkat çeken çalışmalar yayınlanmıştır (20-22).

ENDOTEL FONKSİYONU ve KORONER ATEROGENEZ

Endotel, damar iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden oluşur ve kana geçirgen değildir. Pasif bir bariyer olmayıp son derece aktif olan endotel, endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonlara sahiptir ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynamaktadır (18). Endotel kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar. Normal fizyolojik koşullarda, sağlıklı endotel, vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi korumakta, damar tonusunu ayarlamakta ve kan hücreleri ile damar duvarı arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır (Tablo 1, 2). Bu denge bozulduğunda, endotel aktive olmakta ve proaterojenik ve proinflamatuvar bir rol üstlenmektedir (18,19). Endotel zedelenmesi, aterosklerozu tetikleyen temel mekanizmadır. Endotel hasarında salgılanan serotonin, histamin, adrenalın ve ADP damar geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. ADP reseptörleri, trombosit agregasyonunda rol almaktadırlar.

Ateroskleroz, vasküler olayların temelinde suçlanan, dinamik ve progresif inflamatuvar bir patolojidir (19). İnflamasyon süreci, “genetik kontrol” altındadır. Aterosklerotik süreçte endotelten, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır ve gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmektedir (Tablo 3) (18,19,23-25). Trombositler, glikoprotein Ib reseptörüyle zede-

Tablo 1. Sağlıklı ve zedelenmiş endotelde fonksiyonlar.

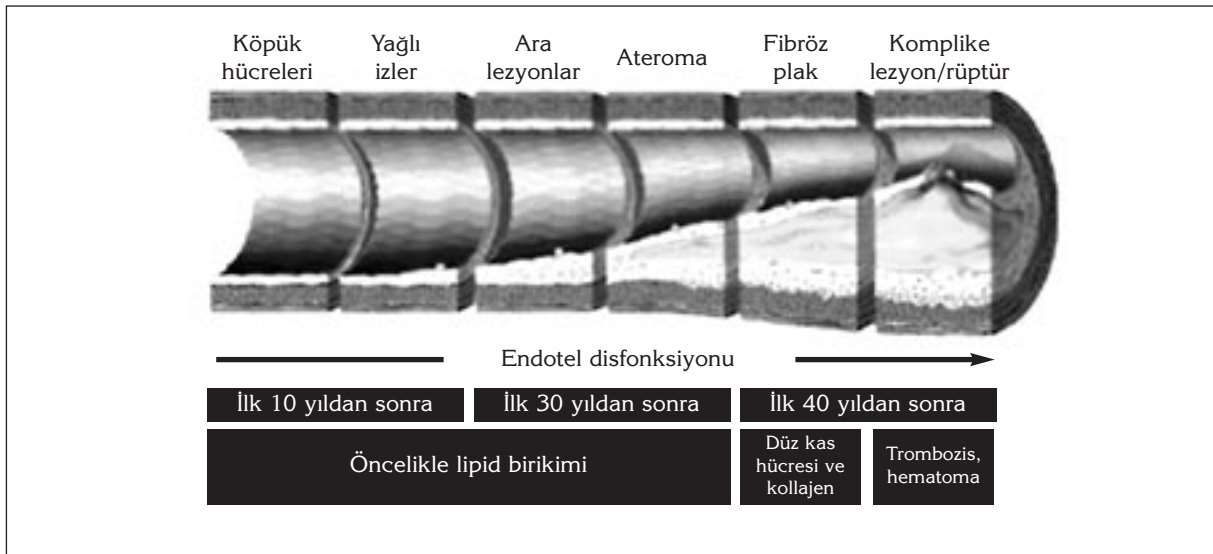
Normal endotel	Zedelenmiş endotel
Vazodilatasyona eğilim	Vazokonstrüksiyon
Trombosit ve lökosit adezyonu azalması	Trombosit ve lökosit adezyonu artışı
Düz kas hücre migrasyon/proliferasyon azalması	Düz kas hücre migrasyon/proliferasyon artışı
LDL kolesterole bariyer	Lipid depolanması artışı
Lipoprotein lipaz aktivitesi	Lipid klerensinde azalma

Tablo 2. Damar tonusunu etkileyen faktörler.

Vazodilatör sistem	Vazokonstrüktör sistem
Parasempatik sistem (asetil kolin)	Sempatik sistem (epinefrin, norepinefrin)
Nitrik oksit (NO)	Tromboksan A2 (TX-A2)
Prostasiklin (PG I2)	Endotelin
Kallikrein kinin sistemi (bradikinin)	Anjiyotensin II (A II)
Atrial natriüretik peptid (ANP)	Kalsiyum
	Vazopressin

Tablo 3. Aterosklerozda rol oynayan mediatörler.

1. Kemotaktik faktörler Adenozin difosfat (ADP) Makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) Metalloproteinazlar Endoperoksidler	3. Adezyon molekülleri İnterselüler adezyon molekülü (ICAM) Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) Platelet-endotel hücresi adezyon molekülü (PECAM) Monosit adezyon molekülleri (CD15 ve CD11c)
2. Trombotik faktörler Platelet faktör 4 (PF-4) Tromboksan A2 (TX-A2) Endotelin Noradrenalin (NA) Anjiyotensin II (A II) Plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) Fibrinojen Beta-tromboglobulin (B-TBG) Serotonin Adenozin difosfat (ADP)	4. Sitokinler İnterlökin 1 ve 6 (IL-1 ve 6) Tümör nekrotizan faktör (TNF)- α Nükleer faktör (NF)-kappa B C-reaktif protein (CRP)
	5. Büyüme faktörleri Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) İnsülin benzeri büyüme faktörü (ILGF) Fibroblast büyüme faktörü (FGF) Doku büyüme faktörü (TGF) Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

**Şekil 1. Endotel disfonksiyonu ve koroner aterogenez.**

lenen endotel bölgesine (subendotelial bölgeye) ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörüyle de FVIII (Willebrand faktörü) ve fibrinojene bağlanarak alfa granüllerini boşaltırlar ve büyüme faktörü (PDGF) salgılanması ile aterosklerozu başlatan olayın tetiği çekilmiş olur. PDGF, düz kas hücre ve fibroblast reseptörlerine bağlanır, düz kas hücrelerinde fosforilasyon ve DNA yapımı sonucu düz kas hücre proliferasyonuna yol açar; kolajen, elastin, mukopolisakkarid salgılanmasını uyandır.

En erken ateroskleroz lezyonu yağlı çizgi (fatty streak) olup makroskopik olarak damar yüzeyinden hafif kabarık çizgilerdir, ancak lümeninde tıkanıklığa yol açmazlar. Lezyonun ilerlemesi ile makroskopik olarak görülebilen ve damar lümeninde kısmen obstrüksiyona yol açan fibröz plak oluşmaktadır. Plak fissüre veya rüptüre olduğunda üzerine trombüs binmesi ile oluşan ve asıl klinik olaylara yol açan ilerlemiş lezyonlar ise komplike lezyon olarak adlandırılmakta ve ateroskleroz sürecinde son evreyi oluşturmaktadır. Trombüs oluşumu, plak üzerindeki "endotel erozyonu"na ya da "fibröz kapsülün "yırılması"na bağlıdır. Oluşan trombüs, intramural/intralümenaldır.

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önceki ilk öncü ateroskleroz patolojik bulgusudur ve endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma ve/veya kayıp ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu, asetil koline koroner arterlerin reaktif cevabı gibi invaziv yöntemlerle değerlendirilebileceği gibi, brakial arter B-mode ultrasonografisi gibi noninvaziv yöntemlerle de değerlendirilebilmektedir (26,27).

Normalde sağlıklı kişilerde miyokarda oksijen sunusu (koroner kan akımı yoluyla özellikle diastolde sağlanır) ile miyokard oksijen tüketimi (kontraktilite, duvar gerilimi ve kalp hızı belirleyicidir) arasında bir denge vardır. Normalde miyokard, koroner kanındaki oksijenin tamamına yakınına kullandığından; hangi nedene bağlı olursa olsun miyokard oksijen tüketiminin artması durumunda gerekli olan oksijeni sağlamanın tek yolu koroner kan akımını arttırmaktır. Sağlıklı koronerlerin varlığında gerektiği zaman

koroner kan akımı dört-altı kat artırılabilir (koroner rezerv). Koroner aterosklerozda ise koroner rezerv, lezyonun ciddiyetine bağlı olarak değişik derecelerde azalmıştır. Başlangıçta koroner damar duvarında gelişen ve büyüyen ateroskleroz plağı zamanla koroner lümeni daraltmaya başlar ve kritik darlık (\geq %50) oluşturan lezyonlar önceleri eforda ya da emosyonel strese (miyokarda oksijen sunusunun azalması ve/veya miyokard oksijen tüketiminin artması sonucu) semptomlara (kararlı anjina pectoris) yol açarken ilerleyen dönemde dinlenmede de semptomlar [kararsız anjina ya da miyokard infarktüsü (MI)] oluşturur (Şekil 1). Ancak akut koroner sendrom (AKS) gelişmesi için lezyonun her zaman kritik darlık oluşturması gerekmez. Plak yapısı önemli olup ince fibröz kapsüllü, büyük lipid çekirdekli ve yoğun inflamasyon (makrofaj ve T-lenfositleri) içeren hassas (vulnerable) plaklar yırtılmaya (plak rüptürü) çok uygundur. Hassas plak varlığında kritik darlık yaratmayan lezyonlar bile plak rüptürü sonucu subendotelial yapının kan içeriği (trombositler) ile temasa geçmesi sonucu trombotik süreç (adezyon, agregasyon, proliferasyon, trombosit tıkaçı oluşumu ve trombositler ile endotelden sitokinler, adezyon molekülleri ve büyüme faktörlerinin salgılanması: Atero-tromboz) başlamış olur ve AKS klinik tablosu (kararsız anjina, MI, ani ölüm) oluşur. ST elevasyonlu MI'da oluşan fibrinden zengin kırmızı trombüs, trombolitik tedavi ile eritilebilmektedir. Kararsız anjina ve ST elevasyonsuz MI'da ise daha çok trombosit zengin beyaz trombüs ön plandadır (trombosit yükü fazla) ve aspirin ile heparin tedavisine ilaveten, özellikle yüksek riskli hastalar, ADP reseptör blokerleri (klopidoğrel, tiklopidin) ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (tirofiban, absiksımab, eptifibatid) ile yoğun antitrombositler tedavi gerektirirler.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun "inflamatuvar" bir hastalık olduğunu ve bir inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein (CRP)'nin [özellikle yüksek duyarlıklı (HS) CRP] serumda yükselmesinin koroner ateroskleroz için bir ön belirleyici olduğunu göstermektedir (28,29).

Uyku Apne'de Endotel Disfonksiyonunun Potansiyel Mekanizmaları

OÜAS'da, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çok çeşitli proinflatuvar ve protrombotik faktörlerin salınımında artış vardır (Tablo 4). Hem aterosklerotik vasküler olaylarda hem de OÜAS'da önemli ölçüde endotel disfonksiyonu bulunmaktadır.

Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, OÜAS'lı hastalarda ön kol damarlarında endotel fonksiyonunun bozulduğu (asetil kolin uyarısına vazodilatör yanıtın azalmış olduğu) gösterilmiştir (20,21). Ayrıca OÜAS'ın şiddeti ile de endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu da saptanmıştır (22).

Apne ve hipoksi, endotel hasarı ile sonuçlanabilir (30). Endotel hücrelerinin hipoksik strese vereceği yanıt bu stresin süresine göre iki şekilde olmaktadır (31):

Tablo 4. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili vasküler hastalıklarda öne sürülen potansiyel mekanizmalar.

1. Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış
İstirahatte kalp hızının artması
R-R değişkenliğinin azalması
Kan basıncı değişkenliğinin artması
2. Endotel disfonksiyonu
NO biyoyararlanımında azalma
Endotelin-1 aktivitesinde artış
Kolinerjik uyarıya karşı vazodilatör yanıtın azalması
İnterselüler (ICAM) ve vasküler (VCAM) adezyon moleküllerinin artması
Lökositlerin vasküler endotele adezyonunun artması
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)
3. İnflamatuvar mediatörlerde artış
C-reaktif protein (CRP)
İnterlökin 6 (IL-6)
Tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α)
Serbest oksijen radikalleri
Monosit adezyon molekülleri (CD15 ve CD11c)
4. Protrombotik faktörlerde artış
Fibrinojen
Trombosit agregasyon ve adezyonunun artması
Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)'nde artma

1. Kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olacaktır.

2. Kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda, düz kas proliferasyonu ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açacaktır.

Önceleri endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO), L-argininden nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi ile oluşmaktadır ve biyosentezi oksijen bağımlı bir reaksiyondur. Bu nedenle, hipoksi direkt olarak dokularda NO sentezini etkilemektedir (32,33). NO, endotel üzerinde birçok koruyucu fonksiyona sahiptir (Tablo 5): cGMP üzerinden vasküler gevşeme (vazodilatasyon) sağlar, trombosit adezyon ve agregasyonunu önleyerek intravasküler trombozisi azaltır ve düz kas hücre proliferasyonunu sınırlandırır, sitokinler ile endotelin salgılanmasını azaltır, lökosit adezyon moleküllerinin ortaya çıkışını engeller ve varsa aterosklerotik plağın yırtılmasını önler.

Aterojenik süreçte endotel hücrelerine lökosit adezyon ve agregasyonu önemli bir rol oynamaktadır. OÜAS'da tekrarlayan hipoksi atakları, adezyon moleküllerinin salınımını ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), CRP gibi inflamatuvar belirteçleri artırmakta, lipid peroksidasyonuna ve lökositlerden serbest radikallerin oluşumuna yol açarak NO sentezini azaltmakta ve yıkımını artırmakta, böylelikle

Tablo 5. Nitrik oksit (NO)'ün etkileri.

- Vazodilatasyon: Kan basıncında düşme
- Adezyon moleküllerinde azalma
- İnflamatuvar hücrelerin damar duvarına geçişinde azalma
- TNF- α ve diğer sitokinlerde azalma
- Trombosit adezyon ve agregasyonunda azalma
- LDL oksidasyonunda azalma
- Endotelin-1 üretiminde azalma
- Düz kas hücre proliferasyonunda azalma
- İntimal hiperplazinin önlenmesi
- Aterogenezden koruma

NO biyoyararlanımı azalmaktadır (5,34-37). Bu azalmış NO biyoyararlanımı, OÜAS hastalarında, serum nitrit/nitrat konsantrasyonlarının ölçümleri ile çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (38-40). Ayrıca, nazal “Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)” tedavisi ile NO seviyelerinin düzeltildiği de bulunmuştur (40). OÜAS’lı hastalarda, ekspresyonunun arttığı gösterilen CD15 ve CD11c monosit adezyon moleküllerinin CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (34). Uzun etki süresine sahip ve en güçlü vazokonstriktör bir mediatör olan “endotelin-1” düzeylerinin OÜAS hastalarında arttığı ve nazal CPAP tedavisinden sonra da düzeldiği gösterilmiştir (41). Tekrarlayan apne ve hipoksi atakları, vasküler endotelde oksidatif stresi artırarak serbest oksijen radikallerinin salınımına ve dolayısıyla vasküler olaylara yol açmaktadır (5). Nazal CPAP tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerinde azalmanın ve NO seviyelerinde iyileşmenin olduğu da gösterilmiştir (35,36,38,40).

OÜAS’da gelişen kardiyovasküler olaylarda, ayrıca anormal koagülasyon olaylarının da rol oynadığı düşünülmektedir. OÜAS’da serum fibrinojen seviyeleri ve plazma vizkozitesi artmıştır (42). Ayrıca bu hastalarda nazal CPAP tedavisi ile normale dönen artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu da vardır (43). Öte yandan, bu sendromda, fibrinolitik aktivite bozulmuş, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) düzeyleri artmıştır (44).

Bir glikoprotein olan ve anjiyogenezde rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri uyku apnedeki oksijen desatürasyonunun şiddeti ile orantılı bir şekilde artmakta ve nazal CPAP tedavisi ile de anlamlı derecede azalmaktadır (45,46). Ateroskleroz gelişiminde suçlanan vasküler adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) de OÜAS hastalarında yüksek seviyelerde bulunmuş ve CPAP tedavisi ile başarılı bir şekilde azalmıştır (47).

Fiziksel egzersiz ve kilo verme, antihipertansif ve antidiyabetik tedavi, statinlerle lipid düşürücü tedavi ve antioksidanlar endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinde rol oynarlar. OÜAS’lı hastalarda temel tedavi ilkesini oluşturan ve endotel disfonksiyonunu düzeltmede etkinliği gösteril-

miş olan nazal CPAP uygulamasının yanı sıra; kardiyovasküler komplikasyonları önlemede, hastaların sigara, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, insülin direnci (metabolik sendrom) gibi global aterosklerotik (özellikle koroner) risk faktörlerinin de değerlendirilmesi önem taşımaktadır. OÜAS’lı orta yaşlı erkeklerin oluşturduğu bir kohortun yedi yıllık takip çalışmasında, koroner arter hastalığı sıklığı %36.7 olarak bulunmuş ve etkin CPAP tedavisi alanlarda bu sıklığın %6.7 olduğu ve OÜAS’ı olmayan grupla benzerlik (%6.6) gösterdiği saptanmıştır (48). Endotel disfonksiyonunun giderilmesinde ya da aterosklerotik sürecin/lezyonların yavaşlatılmasında/durdurulmasında/ve hatta geriletilmesinde nazal CPAP tedavisine ilaveten yaşam tarzı değişiklikleri ile uygun ve etkin ilaç tedavisi de gerekebilmektedir. Böylelikle uyku apneli hastalarda gelecekteki kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi, ancak global risklerin azaltılması ya da kontrol altına alınması ile mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27: 465-84.
2. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemalioğlu Y ve ark. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 7-11.
3. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-14.
4. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360: 237-45.
5. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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: 2560-72.
7. Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019-22.
8. Weitzblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-9.

9. Malone S, Liu PP, Holloway R, et al. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP. *Lancet* 1991; 338: 1480-4.
10. Guilleminault C, Connolly S, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
11. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, et al. Nasal-CPAP in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. In: Sandberg O (ed). *Delirium, Psychiatric Symptoms and Treatment of Sleep Apnea in Older Patients*, 2000.
12. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti I, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology* 1992; 42: 75-82.
13. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-4.
14. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 41-5.
15. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Kılıç M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Respiration* 2005; 72: 278-84.
16. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Çuhadaroğlu Ç, Kılıçaslan Z. Acute effects of automated CPAP on blood pressure in patients with sleep apnea and hypertension. *Respiration* 2005; 72: 150-5.
17. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnoea syndrome patients without hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 677-81.
18. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III27-32.
19. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
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, Phillips 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, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119: 1085-91.
23. Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3-8.
24. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
25. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20:11-7.
26. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
27. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilatation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989; 80: 458-65.
28. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
29. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1876-90.
30. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 15-22.
31. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74-84.
32. Sprague RS, Thiernemann C, Vane JR. Endogenous endothelium-derived relaxing factor opposes hypoxic pulmonary vasoconstriction and supports blood flow to hypoxic alveoli in anesthetized rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8711-5.
33. Leeman M, de Beyl Vz Biarent D, et al. Inhibition of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in hypoxic vasoconstriction and oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1383-90.
34. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-9.
35. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-34.
36. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
37. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27: 123-8.
38. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivative in obstructive sleep apnoea: response to nCPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-51.
39. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-71.
40. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003; 21: 57-64.
41. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-6.

42. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972-6.
43. Bokinsky G, Miller M, Ault K, et al. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995; 108: 625-30.
44. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18: 188-94.
45. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70.
46. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1624-8.
47. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-7.
48. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-65.