
Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda homosistein düzeyleri

Zekiye YAVUZ¹, Ahmet ÜRSAVAŞ¹, Ercüment EGE¹, Yeşim OZARDA ILÇOL², Mehmet KARADAĞ¹, Esra ÜZASLAN¹, R. Oktay GÖZÜ¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda homosistein düzeyleri

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda, kardiyovasküler hastalıkların gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Homosisteinin ateroskleroz gelişimindeki rolü son 10 yılda iyi tanımlanmıştır. Bu çalışmadaki amacımız, OUAS ile kontrol grubunun serum homosistein düzeylerini karşılaştırmaktır. Bu prospektif çalışmaya, yaş, cinsiyet, sigara, beden kitle indeksi ve koroner arter hastalığı (KAH) açısından benzer özellikte, 62 OUAS ve 12 kontrol olgusu dahil edildi. Serum homosistein düzeyi, OUAS'ta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($13.5 \pm 6.0 \mu\text{mol/L}$, $10.2 \pm 2.9 \mu\text{mol/L}$, $p=0.03$). Lojistik regresyon analizinde, serum homosistein düzeyi yüksekliği için OUAS (Odds ratio: 9.08 %95 GA 2.347-35.120; $p=0.001$), yaş, sigara, diyabet ve KAH'dan bağımsız risk faktörü olarak saptandı. OUAS hastalarında kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde, homosisteinin önemli bir faktör olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, homosistein.

SUMMARY

Homocysteine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Zekiye YAVUZ¹, Ahmet ÜRSAVAŞ¹, Ercüment EGE¹, Yeşim OZARDA ILÇOL², Mehmet KARADAĞ¹, Esra ÜZASLAN¹, R. Oktay GÖZÜ¹

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey,

² Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ahmet ÜRSAVAŞ, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

16059 Görükle, BURSA - TURKEY

e-mail: ahmetursavas@gmail.com

The exact mechanism of development of cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) remains to be unknown. The role of homocysteine in atherosclerotic disease process has become well established over the past ten years. Our aim was to study to compare homocysteine levels between OSAS and control levels. Sixty-two subjects with OSAS and twelve similar controls in age, gender, body mass index, smoking and coronary heart disease were included in this prospective study. Serum levels of homocysteine ($13.5 \pm 6.0 \mu\text{mol/L}$ vs. $10.2 \pm 2.9 \mu\text{mol/L}$, $p=0.03$) in the OSAS group were significantly greater than those in the control group. Logistic regression analyses showed that OSAS (Odds ratio: 9.08 95% CI 2.347-35.120; $p=0.001$) was independent risk factors for high levels of serum homocysteine in age, smoking status, diabetes mellitus and coronary heart disease. We conclude that homocysteine may be an important factor for development of cardiovascular disease in patients with OSAS.

Key Words: Obstructive sleep apnea, homocysteine.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Toplumda prevalansı 20-100 yaş arası erkeklerde %3.9, kadınlarda %1.2 olarak belirlenmiştir (1,2). Çok sayıda çalışmada kardiyovasküler hastalıklar için OUAS'ın önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3,4).

OUAS'ta aterosklerozun gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. OUAS'ta tekrarlayan hipoksi ataklarının, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve bu yolla aterogenezin ilerlemesine yol açtığı ileri sürülmüştür. OUAS'lı hastalardaki sempatik aktivasyon, hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve dislipidemi gibi faktörlerin de bu sürece katkıda bulunduğu bildirilmiştir (5,6). Aterogenezin gelişiminde proinflamatuvar mediatörler [interlökin (IL)-1, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)] ve adezyon molekülleri (adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1) önemli rol oynamaktadır (7,8).

Homosistein diyetle alınan esansiyel bir aminoasit olan, metionin metabolizması sırasında ortaya çıkan, sülfür içeren bir aminoasittir. Kesin moleküler mekanizmasının bilinmemesine rağmen, homosisteinin birçok seviyede endotelial disfonksiyona neden olduğu saptanmıştır (9). Deneysel kanıtlar hiperhomosisteinemi ile bağlantılı ateroskleroz eğiliminin trombosit aktivasyonu, trombüs formasyonunu takip eden hasar ve endotelial disfonksiyondan ileri gelebileceğini öne sürmektedir (10). Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma, plazmadaki total homosisteinin hafif artışının, periferik arter oklüzyonu, koroner arter hastalığı (KAH) ve serebrovasküler hastalığında diğer konvansiyonel risk faktörleri

olan hiperlipidemi ve sigara içimi gibi yüksek risk faktörü olduğunu doğrulamıştır (11).

Bu çalışmanın amacı; OUAS'lı hastalarla kontrol grubunun homosistein düzeylerini karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Hastalar

Uyku laboratuvarında tüm gece polisomnografi yapılarak tanı konulan 62 OUAS, 12 kontrol olmak üzere toplam 74 olgu çalışmaya dahil edildi. Her bir hasta yatak partneri ile birlikte sorgulandı. Olgular horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali ve Epworth uykululuk skalası temel alınarak değerlendirildi. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı) ve antropometrik ölçümleri [boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), boyun çevresi] not edildi.

Olgulardan vitamin B₁₂, vitamin B₆, folik asit gibi vitamin replasman tedavisi almakta olanlar, vitamin eksikliği, hipotiroidi, malignansi, pernisiyöz anemi, kronik renal yetmezlik vb. hastalığı olanlar ile kemoterapötik ajan kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı ve tüm olgulara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Polisomnografi Uygulaması

Bütün hastalara Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics p-series: Compumedics, Melbourne, Avustralya) kullanılarak gece boyunca polisomnografi yapıldı. Bütün katılanlar yaklaşık olarak saat 20:30'da uyku laboratuvarında bulundu ve hastanın uykusu geldiğinde kayıt başlatıldı. Polisomnografi kaydı, iki elektroensefalografi (EEG) (C3/A2 ve O2/A1), iki elektrookülogram (EOG), bir submental elektromiyogram (EMG)

ve bir elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile oluşturuldu. Solunum monitörizasyonu oronazal hava akımı ölçümü (oronazal termistörle), pulseoksimetri ile hemoglobin oksijen satürasyonu (SaO₂ tırmak oksimetri yoluyla ölçülür), göğüs duvarı (pletismografiyle), karın solunum hareketleri ve vücut pozisyonunun takibiyle 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 saniye durma epizodunun izlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne de, termistör sinyal amplitüdünde en az 10 saniye 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 OÜAS, AHİ < 5 olan olgular kontrol grubu olarak alındı.

Serumda Homosistein Ölçümü

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

Serum homosistein düzeyleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yarışmalı immünoassay yöntemiyle kantitatif olarak ölçüldü. Ölçüm için alınan "S-adenosyl-L-Homosistein hidrolase (SAH)" ve "dithiothreitol (DTT)" içeren birinci tüpe serum ilave edildi. Otuz dakika inkübe edildi. Takiben SAH kaplı polistiren boncuklar içeren ikinci bir tüpe örnek aktarıldı. Üzerine SAH spesifik alkalın fosfataz ile işaretli antikor ilave edildi. Tekrar 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon esnasında örnekteki SAH ile boncuğa bağlı SAH, anti-SAH antikorlara bağlanmak için yarışmaya girdi. Bağlı olmayan enzim santrifügal yıkama ile ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama substrat eklendi ve oluşan reaksiyon IMMULITE 2000 Analyzer (DPC; Los Angeles, ABD) ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 versiyon Windows paket programı kullanılarak yapıldı. OÜAS ve kontrol grubuna ait veriler Student's t, ki-kare ve

Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. OÜAS'ı gösteren homosistein serum düzeyi ROC analizi ile belirlendi. Homosistein düzeyi ile OÜAS arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Değerler ± standart deviasyon (SD) olarak verildi. p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BÜLGÜLAR

Klinik ve Polisomnografi Bulguları

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, BKİ ve Epworth uykululuk skalası açısından fark görülmedi. OÜAS ve kontrol grubunun klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

OÜAS grubunda REM, non-REM 3 + 4 ve uykuda ortalama oksijen satürasyonu kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük, AHİ, apne-hipopnelerin toplam süresi, arousal indeksi, ortalama oksijen desatürasyonu ve oksijen satürasyonunun %90'ın altında geçirdiği süre anlamlı derecede yüksek saptandı. OÜAS ve kontrol grubunun polisomnografik bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Serum Homosistein Düzeyleri

Ortalama homosistein düzeyi OÜAS grubunda (13.5 ± 6.0 µmol/L), kontrol grubundan (10.2 ± 2.9 µmol/L) anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0.03). Her iki gruptaki homosistein düzeyi ölçüm sonuçları Şekil 1'de sunulmuştur.

OÜAS için en anlamlı olabilecek homosistein düzeyini saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı, OÜAS'ta homosistein için ROC eğrisi altında kalan alan 0.698 (p= 0.031) olarak belirlendi. Homosistein için eşik değer 10.3 µmol/L alındığında OÜAS için özgüllük ve duyarlılık sırasıyla %66.7 (%95 GA: %34.9-89.9) ve %74.2 (%95 GA: %61.5-84.5) bulundu. ROC analiz sonuçları Şekil 2'de görülmektedir.

Lojistik Regresyon Analizi

Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı, diyabet ve OÜAS'ı içeren çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir. OÜAS (Odds ratio: 5.45 %95 GA: 1.21-24.45; p= 0.027) ve yaş (Odds ratio: 1.06 %95 GA: 1.00-1.11; p= 0.038) serum homosistein yüksekliği için cinsiyet, sigara, diabetes mellitus (DM) ve KAH'dan bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Tablo 1. OUAS ve kontrol grubunun klinik özellikleri.

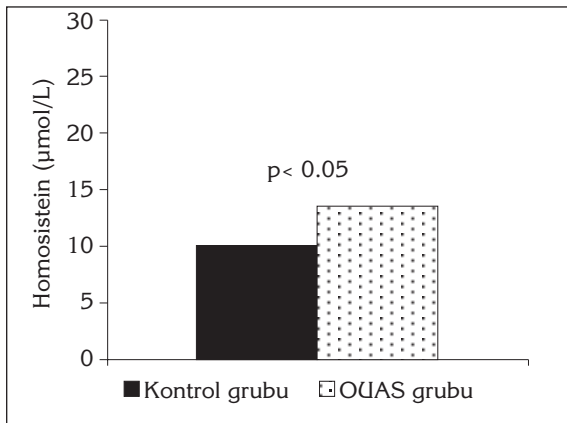
	OUAS (n= 62)	Kontrol (n= 12)	p
Yaş (yıl)	49.8 ± 10.9	48.3 ± 12.9	0.38
Erkek/kadın	49/13	6/6	0.06
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	32.1 ± 6.0	30.7 ± 7.0	0.19
Sigara içen/içmeyen	30/31	6/6	0.60
Sigara paket yılı	9.5 ± 13.5	15.2 ± 23.1	0.06
KAH	8/62	0/12	0.06
Hipertansiyon	16/62	3/12	0.06
DM	5/62	0/12	0.40
Epworth skoru	9.6 ± 6.2	6 ± 3.5	0.08

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus.

Tablo 2. OUAS ve kontrol grubunun polisomnografik özellikleri.

	OUAS (n= 62)	Kontrol (n= 12)	p
Uyku etkinliği (%)	82.0 ± 10.6	72.3 ± 16.2	0.30
Non-REM 3 + 4 (% uyku süresi)	10.1 ± 8.2	22.0 ± 18.1	0.01
REM (% 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 (dakika)	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 (dakika)	70.8 ± 97.2	7.5 ± 20.1	< 0.001

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu.



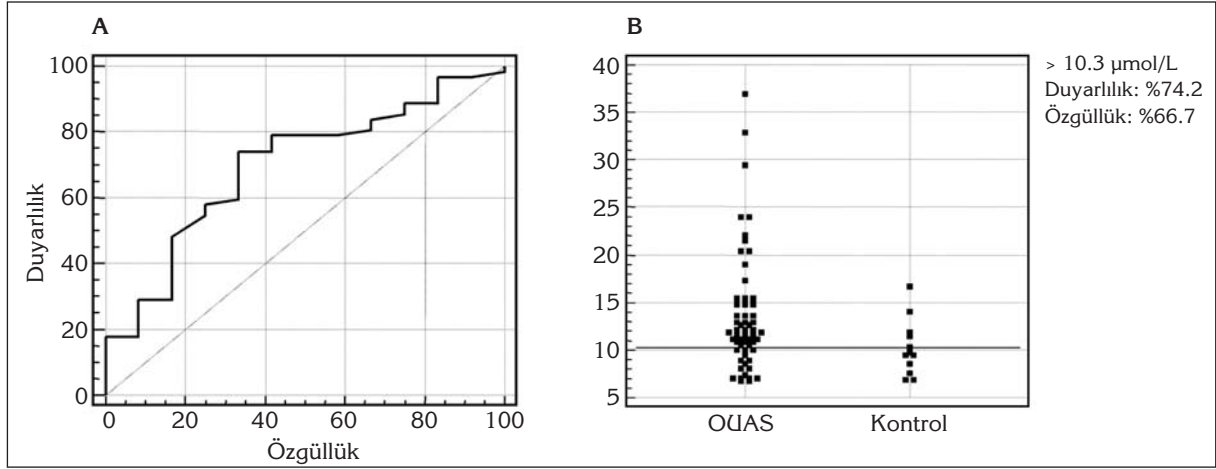
Şekil 1. OUAS ve kontrol grubunda homosistein düzeyleri.

TARTIŞMA

OUAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki geniş serili epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. OUAS kardiyovasküler hastalıklar için

yaş, cinsiyet, obezite ve sigara alışkanlığından bağımsız bir risk faktörüdür (3,4,12). OUAS prevalansı, anjiyografi ile verifiye edilmiş KAH olan erkekler arasında %37, kadınlar arasında %30 olarak saptanmıştır (13,14). Tekrarlayan hipoksi, hiperkapni, arousallar, sempatik tonus artışı, azalmış baroreseptör duyarlılığı, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazma fibrinojen düzeyleri ve hiperhomosisteinemi, OUAS'ta aterosklerozun sıklığındaki artışın olası mekanizmaları olarak ileri sürülmektedir (15).

Homosistein diğer tiol grupları gibi reaktif bir moleküldür. Plazmada homosisteinin otooksidasyonu ile ortaya çıkan hidrojen peroksit ve serbest oksijen radikalleri damar endoteline zarar vererek, ateroskleroz gelişiminde rol oynar (16). Ateroskleroz ile homosistein arasındaki güçlü ilişki daha önce yapılmış çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Nadir görülen konjenital yüksek plazma homosistein düzeyleri olan olgularda postmor-



Şekil 2. ROC analizinde elde edilen OÜAS için belirleyici homosistein seviyeleri.

Tablo 3. Çok değişkenli analiz sonuçları.

Değişkenler	Odds ratio	%95 GA	p
Yaş	1.06	1.00-1.11	0.038
KAH	-	-	0.990
DM	0.39	0.04-3.58	0.400
Sigara alışkanlığı	2.01	0.60-6.77	0.250
OÜAS	5.45	1.21-24.4	0.027

OÜAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus.

tem ciddi ateroskleroz varlığı tespit edilmiştir (17). Miyokard infarktüslerinin %7'sinin hiperhomosisteinemiye bağlanabileceği bildirilmiştir (18). Nygard ve arkadaşlarının çalışmasında, anjiyografik olarak doğrulanmış KAH olan hastalarda serum homosistein düzeyi 15 µmol/L ve üzerinde olan olgularda, 10-15 µmol/L arasında olan olgulara göre ölüm riskinin 1.6 kat artmış olduğu saptanmıştır (19).

OÜAS, ateroskleroz ve homosistein arasındaki ilişkiyi araştıran daha az sayıdaki çalışmada ise OÜAS'lı hastalarda ateroskleroz gelişiminde homosisteinin de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Lavie ve arkadaşlarının çalışmasında, KAH'ın eşlik ettiği uyku apne sendromlu olgularda homosistein seviyesi sadece KAH olan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (20). Ayrıca, bu artışın OÜAS ile iskemik kalp hastalığı birlikteliği olanlarda, OÜAS ve hipertansiyon birlikteliğine göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Köktürk ve arka-

daşlarının çalışmasında, benzer yaş ve kilodaki obez OÜAS'lı erkekler alınarak, kardiyovasküler morbiditeye etki eden cinsiyet, yaş ve BKİ gibi parametreler elimine edilerek, serum homosistein seviyeleri incelenmiştir (21). OÜAS'ın KAH'a eşlik ettiği grupta, OÜAS ve KAH'ın tek başına olduğu gruplara göre anlamlı derecede yüksek homosistein seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca, KAH olmayan OÜAS grubunda da tek başına KAH grubuna göre homosistein düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OÜAS + KAH grubunda %68, sadece OÜAS grubunda %46.8, sadece KAH grubunda %16.7 oranında hiperhomosisteinemi tespit edilmiştir. Can ve arkadaşları çalışmalarında, OÜAS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış gösteren homosistein ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri elde etmişlerdir (22). Bununla birlikte total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri her iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu çalışma da herhangi bir kalp hastalığı ve hipertansiyonu olmayan OÜAS'lı olgularda, serum CRP ve homosistein düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olması nedeniyle, yüksek serum homosistein düzeylerinin OÜAS ve kardiyovasküler hastalıkların uzun dönem prognozunu belirleyicisi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise daha OÜAS grubunda anlamlı derecede yüksek homosistein düzeyleri saptandı. Ayrıca, çok değişkenli analiz ile OÜAS ve yaşın, yüksek homosistein dü-

zeyleri için cinsiyet, sigara, DM ve KAH'dan bağımsız risk faktörü olduğunu saptadık.

OÜAS'ın tedavi edilmesi ile apnelerin ve hipopnelerin önlenmesi sayesinde, kardiyovasküler komplikasyonlarda da düzelme olduğu bildirilmiştir. Endikasyonu olan hastalarda uygulanan CPAP tedavisi ile noradrenalin sekresyonu ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu azalmakta, bozulmuş olan vazodilatör yanıt düzelmekte böylece hipertansiyon, anjina ve aritmiler kontrol altına alınmakta ve kalp yetmezliğinde de düzelme sağlanmaktadır (23). Jordan ve arkadaşlarının çalışmasında, OÜAS'lı, hipertansiyonu ve diyabeti olan küçük bir grupta uzun süre CPAP tedavisinden sonra serum homosistein seviyesinde %30'luk azalma saptanmıştır (24). Ancak bunun tersine CPAP tedavisinin homosistein düzeyleri üzerine etkili olmadığını ifade eden bir çalışma da mevcuttur (25).

Sonuç olarak, OÜAS'lı hastalarda ateroskleroz gelişiminde rol oynayan faktörlerden birisi de homosisteindir. OÜAS yüksek serum homosistein düzeyleri için KAH'dan bağımsız bir risk faktörüdür. CPAP tedavisinin homosistein düzeyleri üzerine etkisinin açıklanması için daha geniş serili ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep disorders breathing in women; effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
2. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227-65.
3. Andreas S, Schulz R, Werner G, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 541-5.
4. 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: 159-65.
5. Wilcox I, Mcnamara SG, Collins FL, et al. "Syndrome Z": The interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53(Suppl 3): 25-8.
6. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 2): 419-20.
7. Ciftci TU, Kopturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004; 28: 87-91.
8. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, et al. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121: 1541-7.
9. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke LP. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* 1996; 94: 1682-9.
10. Hanker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia: Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 537-43.
11. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, van Bockxmeer FM. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *MJA* 2004; 181: 314-8.
12. Ursavaş A, Gökteş K, Sütçügil L, Özgen F. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004; 5: 79-83.
13. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-63.
14. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. *Am J Med* 1996; 101: 251-6.
15. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: A working hypothesis. *Respiration* 2003; 70: 665-71.
16. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine* 2003; 7: 35-51.
17. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
18. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: Role of asymmetric dimethylarginin. *Circulation* 2003; 108: 933-8.
19. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-7.
20. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001; 120: 900-8.
21. Köktürk O, Çiftçi TU, Mollarecep E, Çiftçi B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2006; 100: 536-41.
22. Can M, Açıkgöz Ş, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006; 129: 233-7.
23. Otake K, Delaive K, Walid R, et al. Cardiovascular medication use in patients undiagnosed obstructive sleep apnea. *Thorax* 2002; 57: 417-22.
24. Jordan W, Berger C, Cohrs S, et al. CPAP- therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004; 111: 683-9.
25. Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, et al. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnea. *European Heart Journal* 2004; 25: 1325-9.