

**T.C**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA APELİN**  
**DÜZEYLERİ İLE HİPERTANSİYON, ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK**  
**FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ**

**Dr. Cem ÇİL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mustafa AYDIN**

**ZONGULDAK**

**2012**

**T.C**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA APELİN**  
**DÜZEYLERİ İLE HİPERTANSİYON, ATEROSKLEROZ VE KARDİYAK**  
**FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ**

**Dr. Cem ÇİL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mustafa AYDIN**

**ZONGULDAK**

**2012**

## TEZ ONAY TUTANAĞI


**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi


**Tez Başlığı** : Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Apelin Düzeyleri İle Hipertansiyon, Ateroskleroz ve Kardiyak Fonksiyonların İlişkisi


**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Cem ÇİL

**Tez Savunma Tarihi:** 17/07/2012

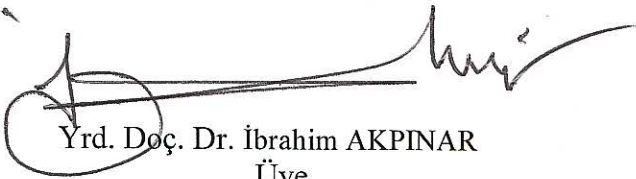
**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Mustafa AYDIN

  
Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Jüri Başkanı

  
Doç. Dr. Mustafa BÜYÜKATEŞ  
Üye

  
Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. Turgut KARABAĞ  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. İbrahim AKPINAR  
Üye

UYGUNDUR

19/09/2012

  
Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Dekan

## ÖNSÖZ

*Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, saygıdeğer hocam, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa AYDIN'a,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocalarım Doç. Dr. Sait Mesut DOĞAN, Yrd. Doç. Dr. İbrahim AKPINAR ve Yrd. Doç. Dr. Muhammed Raşit SAYIN'a,*

*Ayrıca, tezimin tasarımı ve gelişimi sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Turgut KARABAĞ'a,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım, hemşireler ve personellere,*

*Her zaman her koşulda yanımda olduklarını hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem ve babama, ayrıca bana her konuda destek olan sevgili abim Mehmet Ali ÇİL ve sevgili kızkardeşim Emine ÇİL'e,*

*Benden desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Sema ve ailemizin yeni üyesi biricik kızımız Ahsen'e verdikleri mutluluk için teşekkür ederim.*

*Dr. Cem ÇİL*

## ÖZET

**Cem ÇİL, Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Apelin Düzeyleri ile Hipertansiyon, Ateroskleroz ve Kardiyak Fonksiyonların İlişkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi, Zonguldak, 2012.**

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku sırasında üst hava yollarındaki tıkanıklıklar nedeni ile tekrarlayan solunumsal bozukluklar (apne, hipopne) sonucu gelişen ve vücut sistemini belirgin etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. OSAS gerek toplum sağlığı ve gerekse ekonomik açıdan ciddi sonuçlar doğuran, ülkemizde yeterince bilinmeyen önemli bir sağlık problemidir. Bu çalışmada amacımız OSAS tanısı alan hastalarda, ateroskleroz mekanizmasında rol oynadığı düşünülen apelin ile hipertansiyon, ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların ilişkisinin incelenmesidir.

Çalışmaya hastanemiz Göğüs Hastalıkları AD Uyku Laboratuvarında 1 Nisan 2011-1 Ekim 2011 tarihleri arasında; OSAS tanısı konulan 44 hasta ile OSAS öntanısı ile test edilip OSAS tanısı konulmayan 30 olgu dahil edildi. OSAS tanılı hipertansif 19 hasta ile non-hipertansif 25 hasta ve 30 olgudan oluşan kontrol grubu alındı. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak kardiyovasküler ve diğer sistemik muayeneleri yapıldı. Hastaların boy-kilo ölçümleri yapıldı, sistolik ve diyastolik kan basınçları ile nabızları kaydedildi. Kan basıncı ölçümleri brakial arterden ve eş zamanlı olarak ayak bileğinden ölçüldü. Ölçülen sistolik kan basıncı değerleri oranlanarak ayak bileği/brakial arter indeksi hesaplandı. Hastaların gündüz aşırı uykululuk halini belirlemek amacıyla hastalara Epworth Uykululuk Skalası uygulandı. Daha sonra ekokardiyografi ile rutin 2-D ve M-mod kardiyak çapların ölçümü yanında global sol ventrikül fonksiyonu, sol ventrikül sistolik fonksiyonları (5 boşluktan doku Doppler değerleri), sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları incelendi. Ekokardiyografi cihazının vasküler probu ile karotis-intima media kalınlığı da ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen OSAS ve kontrol gruplarının ayrıca OSAS'lı hipertansif ve non-hipertansif grupların apelin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde OSAS olan hastalarda, konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen diyastolik fonksiyon parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlılığa yakın değerler bulunmasına karşın anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0.05$ ). Doku Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonlarını

değerlendirdiğimizde OSAS ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). OSAS'lı hipertansif hasta grubu ile OSAS'lı non hipertansif hasta grubu sol-sağ ventrikül çapları, hacimleri, sol ventrikül duvar kalınlıkları karşılaştırıldığında ise HT olan grupta artış saptandı ( $p<0.05$ ). Doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde ise OSAS'lı hipertansif grupta hesaplanan Em ve Em/Am oranında azalma ve E/Em oranında artış öne çıkan parametreler olmuştur ( $p<0.05$ ). Hipertansif ve non-hipertansif OSAS'lı hastalar arasında apelin düzeyleri farklılık göstermedi. Apelin düzeyleri ile kardiyak fonksiyonlar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak OSAS'lı hastalarda apelin düzeyleri ile kardiyak fonksiyonlar arasında ilişki gözlenmedi. OSAS'lı hastalarda, apelin düzeylerinin kardiyak fonksiyonlar ve hipertansiyon gelişimine herhangi bir katkısı bulunamamıştır. Muhtemelen eşlik eden komorbid hastalıklar gibi birçok kompleks faktörün kardiyak fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu düşünülebilir. OSAS'lı hastalarda apelin düzeylerinin daha detaylı araştırılması için prospektif ve daha geniş kapsamlı takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** OSAS, apelin, hipertansiyon

## ABSTRACT

**Cem CIL, Association Between Apelin Levels with Hypertension, Atherosclerosis and Cardiac Functions in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Bulent Ecevit University, Medical Faculty, Cardiology Thesis, Zonguldak, 2012.**

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is an important health problem which is caused by obstruction of the upper airway. It is characterized by repetitive challenge in breathing (apnea or hypopnea) during sleep. OSAS often goes undiagnosed and not well known health condition in our country that may leads to serious economics results and community health problems. Our aim is to evaluate relations between hypertension, atherosclerosis, cardiac functions and apelin in patients diagnosed as OSAS. It is believed that apelin may have a role in atherosclerosis formation mechanisms.

We included 44 patients with OSAS and 30 patients with OSAS suspected but not diagnosed and confirmed as OSAS from 1 April 2011 to 1 October 2011 in the sleep laboratory of Department of Pulmonary Diseases in Bulent Ecevit University Hospital. Patients with OSAS grouped as hypertensive (19 patients) and non-hypertensive (25 patients) compared with the control group (30 patients). A detailed history was taken from all patients and also examined for cardiovascular and systemic disease. We measured patients' height-weights, pulse, diastolic and systolic blood pressures. Blood pressure was measured simultaneously from brachial artery and ankle. Ankle/brachial artery index was calculated by rating measured systolic blood pressures. The Epworth Sleepiness Scale (ESS) is a scale intended to measure daytime sleepiness. Echocardiography was performed to measure 2-D and M mode cardiac radius, global left ventricular functions, left ventricular systolic functions (tissue Doppler values from 5 spaces), right and left ventricular diastolic functions. Carotids-intima media thickness was measured by the vascular probe of Echocardiography.

There wasn't significant apelin values difference between OSAS and control patients ( $p>0.05$ ). And also there wasn't significant difference in the subgroup analysis of OSAS patients (hypertensive and non-hypertensive). When we compared conventional and tissue Doppler echocardiography results in OSAS patients with the control group, although the diastolic functions parameters measured by the conventional echocardiography between the groups was close to significance, but it wasn't reached

to the significant level ( $p>0.05$ ). When we compared the right ventricular functions by tissue Doppler echocardiography between the OSAS and the control groups, there wasn't significant difference between the groups ( $p>0.05$ ). In the OSAS subgroup analysis, when we compared for right-left ventricular radius, volumes and left ventricular wall thickness, there was a significant increase in the hypertensive group ( $p<0.05$ ). When we compared the measurements with the tissue Doppler echocardiography in the OSAS subgroups, while the calculated the  $E_m$  and the  $E_m/A_m$  ratios was decreased in the hypertensive group, but the  $E/E_m$  ratio increased ( $p<0.05$ ). There wasn't significant difference in the apelin values between hypertensive and non-hypertensive OSAS patients. There wasn't any relation between cardiac functions and apelin values.

There wasn't any relationship between apelin values and cardiac functions in OSAS patients. It's not found that apelin values may contribute to pathogenesis of hypertension and cardiac dysfunctions. We can suggest that multifactorial conditions such as comorbidity diseases may contribute to formation of cardiac dysfunctions. Further prospective and randomize extended clinical studies needs to research apelin values and the effects in the OSAS patients.

**Keywords:** OSAS, apelin, hypertension



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. OSAS .....	3
2.1.1. OSAS'ın Tanımı .....	3
2.1.2. OSAS'ın Epidemiyolojisi .....	3
2.1.3. OSAS'ın Risk Faktörleri .....	4
2.1.4. OSAS Fizyopatolojisi .....	5
2.1.5. OSAS'ın Tanısı .....	7
2.1.6. OSAS'ın Kardiyovasküler Etkileri .....	9
2.2. Sağ Ventrikül Fonksiyonunu Değerlendirme .....	11
2.2.1. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi .	11
2.3. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi .....	23
2.3.1. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi .....	23
2.3.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi .....	27
2.3.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonun Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi .....	28
2.3.4. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Doku Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi .....	31
2.4. Koroner Arter Hastalığı Riskinin Belirlenmesi .....	36
2.4.1. ABI (Ankle-Brakial indeks=Ayak Bileği Kol İndeksi) .....	36
2.4.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı .....	37
2.5. Apelin .....	37
2.5.1. Apelin Reseptörü (APJ) .....	38

2.5.2. Apelinin Biyolojik Etkileri.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	42
3.1. İstatistiksel Analiz .....	44
4. BULGULAR .....	45
4.1. Olguların Demografik Özellikleri .....	45
4.2. Olguların Kullandığı Antihipertansif İlaçlar .....	45
4.3. Olguların Polisomnografi Çalışması Uyku Evreleri Özellikleri .....	46
4.4. Olguların Ekokardiyografik Olarak Karşılaştırılması.....	47
4.5. Ekokardiyografi İle Ölçülen Konvansiyonel Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	48
4.6. Olguların Doku Doppler Ekokardiyografik Olarak Karşılaştırılması .....	49
4.7. Olguların Apelin Değerleri Karşılaştırılması.....	52
4.9. Olguların Epworth Uykululuk Skalası Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	52
4.10. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların PSG Değerleri Karşılaştırılması.....	53
4.11. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Ekokardiyografik Olarak Karşılaştırılması.....	53
4.12. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastalarda Ekokardiyografi İle Ölçülen Konvansiyonel Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	54
4.13. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik Olarak Karşılaştırılması .....	56
4.14. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ankle-Brakial İndekslerinin Karşılaştırılması .....	58
4.15. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Apelin Değerleri Karşılaştırılması.....	58
5. TARTIŞMA .....	59
6. KAYNAKLAR .....	65
7. EKLER.....	85
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	85

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
ABİ	: Ankle-brakial indeks
AF	: Atrial fibrilasyon
AHI	: Apne-hipopne indeksi
Am	: Geç diyastolik miyokardiyal hız
BMI	: Vücut kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CPAP	: Sürekli nazal pozitif havayolu basıncı
DZ	: Deselerasyon zamanı
EEG	: Elektroensefalogram
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
Em	: Erken diyastolik miyokardiyal hız
EMG	: Elektromyografi
EUS	: Epworth Uykululuk Skalası
EZ	: Ejeksiyon zamanı
GAUH	: Gündüz aşırı uykululuk hali
ICT	: İzovolümik kontraksiyon zamanı
IVA	: İzovolumik miyokardial akselerasyon zamanı
IVRT	: İzovolümik relaksasyon zamanı
İMK	: İntima media kalınlığı
MPI	: Miyokard performans indeksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PSG	: Polisomnografi
PW-DDG	: Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme
RDI	: Respiratory disturbance index, Solunum bozukluğu indeksi
RDDG	: Renkli Doku Doppler Görüntüleme
REM	: Rapid eye movement, Hızlı göz hareketleri
RERA	: Solunum çabasında artma ile ilişkili arousal

RNA	: Radyonüklid anjiyografi
RVEDA	: Sağ ventrikül diyastol sonu alan ölçümü
RVESA	: Sağ ventrikül sistol sonu alan ölçümü
RVFAC	: Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi
RVOT	: Sağ ventrikül çıkış yolu
Sm	: Sistolik miyokardiyal hız
TAPSE	: Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi
TÖE	: Transözofagiyal ekokardiyografi
UARS	: Üst solunum yolu direnci sendromu
VEGF	: Serum vasküler endotelyal büyüme faktörü
VTI	: Hız-zaman integrali

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 1: Sağ ventrikül diyastol sonu alan ölçümü (RVEDA) .....	13
Şekil 2: Sağ ventrikül sistol sonu alan ölçümü (RVESA) .....	13
Şekil 3: Apikal 4 boşluktan sağ ventrikül çaplarının ölçülmesi.....	14
Şekil 4: Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) ölçümü. ....	14
Şekil 5: Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) ve pulmoner arter (PA) çapı ölçümü.....	15
Şekil 6: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) Ölçümü. ....	16
Şekil 7: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) Ölçümü. ....	17
Şekil 8: Triküspit anüler PW doluş parametreleri.....	18
Şekil 9: Sağ ventrikül global performans indeksi (MPI) hesaplanması a:Triküspit kapağın kapanmasından yeniden açılmasına kadar geçen süre; b: pulmoner ejeksiyon zamanı. ....	20
Şekil 10: IVA'nın ekokardiyografik görüntülenmesi.....	22
Şekil 11: Doku Doppler kayıtlarında elde edilen dalgalar ve zaman aralıkları. ....	27
Şekil 12: Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması.....	31
Şekil 13: Apikal 4 boşluktan kaydedilen, posterior septum, bazal segmentine ait normal PWDD örneği .....	34

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. OSAS fizyopatolojisini etkileyen faktörler. ....	6
Tablo 2. OSAS tanısı için aşağıdaki kriterlerin varlığı gerekir (A+B ve D veya C ve D)...	7
Tablo 3. Sol ventrikül duvar hareketi genlikleri .....	25
Tablo 4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	45
Tablo 5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kullandığı Antihipertansif İlaçlar.....	46
Tablo 6. Çalışma ve Kontrol Gruplarının PSG Sonuçları .....	47
Tablo 7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografi Sonuçları.....	48
Tablo 8. Ekokardiyografi İle Ölçülen Konvansiyonel Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	49
Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Doku Doppler Ekokardiyografi Sonuçları.....	50
Tablo 10. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Apelin Değerleri .....	52
Tablo 11. Olguların Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ankle-Brakial İndeks Ölçümleri Karşılaştırılması.....	52
Tablo 12. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların PSG Değerleri .....	53
Tablo 13. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Ekokardiyografi Bulguları .....	54
Tablo 14. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastalarda Ekokardiyografi İle Ölçülen Konvansiyonel Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	55
Tablo 15. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik Sonuçları.....	56
Tablo 16. Olguların Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ankle-Brakial İndeks Ölçümleri Karşılaştırılması.....	58

## 1. GİRİŞ

OSAS; uyku sırasında üst havayolundaki tıkanıklıklar nedeniyle tekrarlayan solunumsal bozukluklar (apne, hipopne) sonucu gelişen, birçok vücut sistemini ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Hastalık; uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu hipoksemi, uyanma reaksiyonları (arousal: elektrofizyolojik olarak >3 saniye süresince EEG dalga frekansında ani artışla saptanan, uyanma reaksiyonu) sonucu sempatik sinir sistemi deşarjı oluşturmaktadır. Sonuçta hem uyku bozukluğuna hem de kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır. Günün ilk saatlerinde (sabah 6:00 ile 12:00 arası) artış gösteren akut myokard infarktüsü, ani ölüm, ritm bozuklukları ve hipertansif krizler OSAS'ın toplum sağlığı açısından önemini sergilemektedir (1).

Uyku kliniklerine uykunun başlaması ve sürdürülmesiyle ilgili yakınmalarla başvuran hastaların yaklaşık %4-14.5'inde uyku apne sendromuna rastlanmaktadır. Klinikteki horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk hali ile birlikte kesin tanı polisomnografik inceleme ile konur. Hastalık yine polisomnografi ile evrelendirilir (2). Obstrüktif uyku apnesi sendromu olan hastalarda en önemli komplikasyonlar gündüz aşırı uykululuğa bağlı oluşan kazalar ve kardiyovasküler sistemle ilgili olanlardır (3,4). Kardiyovasküler sistemle ilgili komplikasyonlar; sistemik arteryel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmi, pulmoner hipertansiyondur (5,6).

Apelin, yeni keşfedilmiş bir adipokin olup, obezite ilişkili adipokin olarak da bilinmektedir. Apelin, beyaz adipoz dokudan daha fazla üretilmekle birlikte, böbrek ve kalpteki kahverengi adipoz dokulardan da üretilmektedir. Apelin, 77 aminoasit içeren bir prepropeptid şeklinde sentezlenir. Değişik segmentlerinden parçalanarak apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi, aminoasit sayıları farklı, apelin fragmanlarına dönüşmektedir (7,8). Apelin reseptörü (APJ), 7 transmembran reseptörlü G proteinine bağlı endojen bir ligand şeklinde tanımlanmaktadır (8). Ratlarda yapılan çalışmalarda, apelinin kalp kontraktilesini artırdığı (9) ve kan basıncını düşürdüğü (10) gösterilmiştir. Ek olarak, apelinin glukoz homeostazını da etkilediği belirlenmiştir (11). Obezite çalışmalarda, plazma apelin düzeyi ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (12).

Bu tıpta uzmanlık tezinde obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan hastalarda ateroskleroz mekanizmasında rol oynadığı düşünölen apelin ile hipertansiyon, ateroskleroz ve kardiyak fonksiyonların ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OSAS

#### 2.1.1. OSAS'ın Tanımı

OSAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ile tanımlanan bir durumdur (13). Hastalık; uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu hipoksemi, uyanma reaksiyonları (arousal: elektrofizyolojik olarak >3 saniye süresince EEG dalga frekansında ani artışla saptanan, uyanma reaksiyonu) sonucu sempatik sinir sistemi deşarjı oluşturmaktadır. Sonuçta hem uyku bozukluğuna hem de kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır. Günün ilk saatlerinde (sabah 6:00 ile 12:00 arası) artış gösteren akut myokard infarktüsü, ani ölüm, ritm bozuklukları ve hipertansif krizler OSAS'ın toplum sağlığı açısından önemini sergilemektedir (1).

#### 2.1.2. OSAS'ın Epidemiyolojisi

Erişkinlerin %26'sının OSAS için yüksek risk altında olduğu düşünülmektedir (14). Uyku kliniklerine uykunun başlaması ve sürdürülmesiyle ilgili yakınmalarla başvuran hastaların yaklaşık %4-14.5'inde uyku apne sendromuna rastlanmaktadır (2). OSAS'ın genel prevalansı yaklaşık %1-5'tir (15). Ülkemizde ise bu %0.9-1.9 olarak bildirilmiştir (16). 18-45 yaşları arasında OSAS prevalansı yaşla orantılı olarak artmakta, 55-65 yaşları arasında plato çizmektedir. 65 yaş üzerinde ise prevalans 30-64 yaşa göre 2-3 kat olmaktadır (17).

Etnik köken muhtemelen kraniofasyal yapı farklılıklarına bağlı olarak önemli bir risk faktörü olabilir. 35 yaşından genç Afrikalı ve Amerikalılarda prevalans benzer yaş grubuna göre daha fazladır (18).

Erişkin erkeklerde prevalans kadınlara göre daha fazladır. Bu fark adölesan dönem ve 6. dekattan sonraki dönemde azalmaktadır (19). Sık görülen bu hastalığın tedavisiz bırakılmasının önemli klinik sonuçları mevcuttur. Apne hipopne indeksi (AHİ) 30/saatten fazla olan tedavi edilmemiş hastalarda kardiyovasküler mortalite riski artmıştır (20).

### 2.1.3. OSAS'ın Risk Faktörleri

**Yaş:** Yaşla beraber OSAS prevalansı artmaktadır. İleri yaşlarda üst solunum yollarının kas tonusu azalır ve değişen vücut yağ dağılımı da üst solunum yollarında tıkanmaya eğilimi artırır. Ayrıca yaşlanmanın doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri mevcuttur (21,22).

**Obezite:** Özellikle santral obezite üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OSAS'a eğilimi artırmaktadır. Obezitenin OSAS için majör risk faktörü olduğuna dair kanıt çoktur. Örneğin, Wisconsin çalışmasının verileri epidemiyolojik olarak obez hastalarda OSAS'ın arttığını göstermektedir (23). OSAS'lı olguların % 75'inin obez olduğu gösterilmiştir. Hafif ya da orta derecede kilo verme bile uyku apnesinde düzelme sağlamaktadır (24).

**Boyun çevresi:** OSAS'ta boyun çapı önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Bu olgularda boyun çevresi üst hava yolundaki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresi artmış olgularda cilt kalınlığının da artmış olması üst solunum yolunda adipoz doku kitlesinin göstergesi olup, cilt kalınlığı OSAS'lı olgularda OSAS saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (25). OSAS'lılarda lateral farengeal yağ yastıklarındaki artmış adipoz dokunun hava yoluna basısı nedeniyle lateral daralma meydana gelmektedir. Aynı zamanda nedeni bilinmemekle beraber bu olgularda lateral farengeal duvarların kalınlığı da artmaktadır.

**Genetik:** Ailesel faktörler OSAS patogenezinde rol oynayabilir. OSAS için genetik predispozisyon tesbit edilmiştir ancak henüz kesin faktör tanımlanamamıştır (26-30). Obesite ve kraniofasial patolojiler genetik özellik gösterebilir (30-32).

**Cinsiyet:** Erkek cinsiyet, BMI'nin yüksek olması, ileri yaşta olmak OSAS için anlamlı risk faktörleridir. Erkeklerde boyun çevresinde yağ doku birikimi kadınlardan daha fazla görülmektedir. Hormonal bazı mekanizmalarla solunum kontrolünde farklılıklar olabileceği düşünülmektedir (33-36).

**Anatomik patolojiler:** Büyük tonsiller ve adenoidler, kraniofasial anormallikler, yüksek ve dar damak, uzamış yumuşak damak, küçük çene OSAS için risk faktörleridir (37,38).

**Sigara ve Alkol:** Wetter yaptığı çalışmada sigara içicilerinde 3 kat daha fazla OSAS riski olduğunu tespit etmiştir (39). Deneysel çalışmalar alkolün AHİ'yi artırdığını göstermiştir. Uyumaya yakın alkol alımının, uykudaki apne sıklığı ve sayısını artırdığı tespit edilmişse de alkolün uyku üzerindeki uzun dönem etkileri halen bilinmemektedir (40).

#### **2.1.4. OSAS Fiziopatolojisi**

Üst solunum yollarının; solunumu, fonasyonu ve yutkunma işlevlerini sağlayabilmesi için doğal olarak kompliyansı yüksektir. Ancak bu yüksek kompliyans aynı zamanda kolayca kapanabilir bir yapı olmasına da neden olur. Özellikle de kemik veya kartilaj yapıları tarafından hiçbir desteğe sahip olmayan bu yapının açıklığı sadece nöral mekanizmalar ve kasların aktivasyonu ile sağlanmaktadır.

OSAS'lı olgularda üst solunum yolunda daralma abartılıdır (hipopne), hatta tam kapanmaya da yol açar (apne). Solunum kaslarındaki sonuçsuz kasılma ve oksijen satürasyonundaki düşüş hastada uyanma ya da uyanamazmaya (arousal) yol açar, böylece kas tonusu artmakta ve solunum yolu yeniden açılmaktadır. Bu döngü hastalarda yüzlerce kez yinelenir. Apneler sonlanırken ortaya çıkan oksijen satürasyonundaki artışlar solunum merkezi uyarısını azaltır bu da solunum dürtüsünü azaltıp üst hava yolunun daralmasına başka bir yoldan katkıda bulunur (41).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OSAS'da üst solunum yolu kollapsında hem anatomik hem fizyolojik değişkenlerin rol aldığı gösterilmiştir. OSAS fiziopatolojisinde yer alan faktörler genel olarak tablo 1'de gösterilmiştir.

Üst solunum yollarında obstrüksiyon ve kollapsın gelişiminde 3 önemli faktör vardır.

- 1 – Üst solunum yollarının anatomisi,
- 2 – İspirasyon sırasında oluşan negatif basınç,
- 3 – Farengeal hava yolunu dilate eden adalelerde aktivite kaybı.

Üst solunum yollarında daralma yapan hastalıklar ve bunların getirdiği daha fazla negatif inspiratuar basınç OSAS gelişiminde rol almaktadır. OSAS, farengeal hava yolunun orofarengeal ve hipofarengeal seviyelerde kollapsı ile karakterizedir. Spesifik olarak retroglossal ya da retropalatal bölgede olur (42-44). Oklüzyon tipik olarak orofarenkste dilin yumuşak damak ve posterior farengeal duvarla temasıyla başlar, devamında da alt farengeal havayolunda kollaps olur. Ayrıca lateral orofarengeal duvarda da kollaps olduğu gösterilmiştir.

**Tablo 1.** OSAS fizyopatolojisini etkileyen faktörler (45).

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Genel faktörler<ul style="list-style-type: none"><li>• Antropometrik özellikler (yaş, erkek cinsiyet, obezite)</li><li>• Horlama</li><li>• İlaçlar (etanol, hipnotikler)</li><li>• Genetik</li></ul></li><li>2. Üst solunum yolu açıklığını azaltan etkenler<ul style="list-style-type: none"><li>• Spesifik anatomik lezyonlar (büyümüş tonsiller, mikrognati)</li><li>• Boyun çapı</li><li>• Baş ve boyun pozisyonu (boyun fleksiyonu)</li><li>• Nazal obstrüksiyon</li></ul></li><li>3. Mekanik faktörler<ul style="list-style-type: none"><li>• Supin pozisyonu</li><li>• Artmış üst solunum yolu kompliyansı</li><li>• Artmış üst solunum yolu direnci</li></ul></li><li>4. Üst solunum yolu kas fonksiyonu<ul style="list-style-type: none"><li>• Anormal üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi</li><li>• Bozulmuş üst solunum yolu kas ve diyafragma ilişkisi</li></ul></li><li>5. Üst solunum yolu refleksleri<ul style="list-style-type: none"><li>• Negatif basınca bozulmuş cevap</li><li>• Solunum kontrolünde bozulma</li></ul></li><li>6. Santral faktörler<ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış kimyasal güdüler</li><li>• Artmış santral güdü periyodisite</li><li>• Solunum hacmine bozulmuş cevap</li></ul></li><li>7. Arousal (uyanma)<ul style="list-style-type: none"><li>• Bozulmuş arousal yanıtı</li><li>• Postapneik hiperventilasyon</li></ul></li></ol>
---

### 2.1.5. OSAS'ın Tanısı

OSAS çok sayıda semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığı %50-60 gibi düşük orandadır (46-49).

**Tablo 2.** OSAS tanısı için aşağıdaki kriterlerin varlığı gerekir (A+B ve D veya C ve D) (46).

<p>A. Hasta şu durumlardan en az birisini belirtmelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Uyanırken istem dışı uyku epizodları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk yakınmaları</li><li>• Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma</li><li>• Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi</li></ul> <p>B. PSG (polisomnografi)de aşağıdakilerin gösterilmesi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bir saatlik uykuda polisomnografik olarak 5 veya daha fazla başka nedenle açıklanamayan skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA (arousal ile ilişkili solunum olayı) olması</li><li>• Her solunum olayında, solunum çabası saptanmalıdır (RERA)</li></ul> <p>C. PSG (polisomnografi)de aşağıdakilerin gösterilmesi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne, RERA) olması</li><li>• Her solunum olayında, solunum çabası saptanmalıdır (RERA).</li></ul> <p>D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.</p>
---

Uykuda solunum bozukluklarında altın standart tanı yöntemi polisomnografidir (PSG) (50).

## **Tanımlar:**

**Apne:** Solunumun 10 saniye veya daha uzun süreyle durmasıdır. Apneler obstrüktif ve santral olmak üzere iki türlü olabilir. Obstrüktif tipte solunum eforuna karşılık, hava akımı yoktur. Santral apnede ise hem hava akımı hem de solunum eforu bulunmaz. Mikst tip apne ise santral başlayıp, daha sonra obstrüktif karakter kazanan apne türüdür.

**Hipopne:** Hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle %30 veya daha fazla azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'ten fazla düşme veya eşlik eden arousal olmasıdır (51). Apne tanımı tüm uyku laboratuvarları tarafından kabul edilen ve aynı şekilde skorlanan bir parametre olmasına karşılık hipopne tanımı ve uygulanımı tüm uyku laboratuvarları arası farklılık gösterir (52).

Tsai ve ark. (53) tarafından yapılan bir çalışmada tüm hipopne tanımları kullanılarak farklı skorlayıcılar ve aynı skorlama yapan kişinin farklı zamanlarda yaptığı skorlamalara bakıldığında en güvenilir, tekrarlanabilir ve birbirine yakın sonuçların hava akımı kısıtlılığı yanında oksijen desaturasyonu kriteri alındığında elde edildiği gözlenmiştir. Başka bir çalışmada (54) hastaları farklı hipopne kriterlerine göre skorlayıp baktıklarında arousal kriteri desaturasyon kriterine eklendiğinde hipopne sayısında yükselme görmelerine karşın ortalama AHİ'de çok belirgin bir değişiklik saptamamışlardır. OSAS tanısı sadece AHİ ile konmadığı ve klinik semptomlar göz önüne alınarak konulan tanılara bakıldığında hipopne tanım farklılıklarının tanıyı büyük oranda değiştirmedeği görülmüştür.

**RDI (Respiratory disturbance index): Apne-hipopne indeksi (AHİ)** bir saatlik uyku sırasında oluşan apne ve hipopne sayısının toplamıdır. RDI ise uyku sırasında solunumu bozan tüm olayları kapsar. AHİ yanısıra solunum çabasıyla ilişkili arousalları (RERA) da kapsar. Genelde RDI ile tablonun ağırlığı arasında korelasyon vardır.

**Arousal (uyanayazma):** Uykudan aniden uyanma ya da derin uykudan daha yüzeysel bir uyku evresine ani geçiştir. İlk olarak Remmers ve ark. tarafından önerilmiştir (55). Arousalın üst hava yolu patentliğinin apneyi takiben yeniden sağlanması için gerekli olduğuna inanılır. Halen tartışmalar olmasına karşın arousal oluşmasında birden fazla mekanizma rol oynuyor gibi gözükmektedir. Bunlar; hipoksi, hiperkarbi, artmış hava yolu direnci (56-58) ve plevra basıncındaki artıştır (59).

**Faz Açısı:** Üst solunum yolu obstrüksiyonu boyunca torasik ve abdominal hareketler arası faz açısı artar. Faz açısının azalması arousal için duyarlı bir belirleyicidir, çünkü üst solunum yolu kas tonusu artışı ile torakoabdominal asenkroni kaybolur. Saatte 10'dan fazla faz açısı artış-azalışı arousal için spesifik olmamakla beraber sensitiftir.

**Solunum çabasında artma ile ilişkili Arousal (RERA):** Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasındaki artış ile karakterize ve arousalla sonlanan bir durumdur. En az 10 sn. sürmelidir.

### 2.1.6. OSAS'ın Kardiyovasküler Etkileri

Obstrüktif uyku apne hastaları uykuda artmış solunum çabasına rağmen tekrarlayan apne veya inspiratuar hava akımı azalması yaşamaktadır. Uykuda yaşanan bu olaylar intermittan asfiksi ve arousal (uyanma reaksiyonu) ile ilişkilidir. İntermittan hipoksemi, sistemik ve pulmoner arteriyel kan basıncı, kalp hızı, kardiyak fonksiyonda meydana gelen dalgalanma ile ilişkili temel patofizyolojik faktördür (60). Apne sonrası sistolik kan basıncı 300 mmHg'ya çıkmasına rağmen hastalar sabah uyandıklarında normotansif olabilir. Bu bulgu tekrarlayan hemodinamik dalgalanmanın tam anlaşılamayan şekilde kardiyovasküler hastalığa neden olabileceğini düşündürmektedir (61).

#### 2.1.6.1. Sistemik Hipertansiyon (HT)

OSAS'da HT prevalans ve insidansı artar. Uyku apnesinde sempatik aktivitede artış meydana gelir, vazokonstrüksiyon arteriyel kan basıncında artışa neden olur. Apne sırasında vagal aktivite kalp üzerine sempatik aktiviteden daha etkilidir. Tekrarlayan apneyle oluşan stres nedeniyle endojen endotelin artar ve bu vazokonstrüksiyonu artırır (62). Nitrik oksit düzeyi OSAS'lılarda azalmış bulunurken serum vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyi ciddi hipoksemisi olan OSAS'lılarda yüksek olarak bulunmuştur (63,64). OSAS'lılarda hipertansiyon prevalansı %45 olarak rapor edilmiştir. Birçok çalışmada OSAS ciddiyeti ile sistemik hipertansiyon arasında doğrudan ilişki vardır. AHİ 5 ile 15 arasında olanlarda sistemik

hipertansiyon riski 2 kat, AHİ>15 olanlarda ise 3 kat fazladır (65). Farklı randomize çalışmalarda ve 2 metaanalizde OSAS'ın devamlı pozitif havayolu basınçla tedavi edilmesi ile kan basıncının düştüğü görülmüştür (66-71).

Gündüz uykululuk yakınması olmayan, AHİ yüksek hastaların değerlendirildiği randomize çalışmalarda CPAP (continuous positive airway pressure: sürekli pozitif havayolu basınç) tedavisi başlanması ile kan basıncı düşüşü izlenmiştir (72-74).

#### 2.1.6.2. Pulmoner Hipertansiyon

OSAS hastalarında eş zamanlı olarak gündüz hipoksemi olması durumunda hafif pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. Kor pulmonale sadece gece ve gündüz hipoksemisi olan hastalarda gelişir. OSAS hastalarında pulmoner hipertansiyon varlığının prognostik önemi vardır. Pulmoner hipertansiyon olan hastalarda 1-4-8 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla %93, %75, %43'tür (75). Pozitif hava yolu basınç tedavisi OSAS hastalarında pulmoner arter sistolik basıncı azaltır (76).

#### 2.1.6.3. Koroner Arter Hastalığı

Ciddi OSAS hastalarında koroner arter hastalığının önemli bir kardiovasküler morbidite nedeni olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. AHİ>30 olan ve tedavi edilmeyen hastalarda fatal veya nonfatal kardiyovasküler olay insidansının fazla olduğu görülmüştür (77).

#### 2.1.6.4. Kardiyak Aritmiler

Obstrüktif uyku apnesi sendromunda en sık rastlanan aritmi kalp hızının siklik değişkenliğidir (78). Sinüzal bradikardi ve sinüzal duraklama en sık görülen aritmilerdir (79). Bu aritmide apnenin erken dönemlerinde bradikardi varken, solunumun tekrar sağlanmasıyla taşikardi ortaya çıkar. Bradikardi apnenin başlamasıyla birlikte başlar ve derinliği hipoksinin şiddetiyle doğru orantılıdır. Bradikardi artmış vagal aktivite ile ilişkilidir ve atropin sonrası düzelmektedir;



ayrıca, bu durumla ilgili elektrofizyolojik çalışmalarda belirgin bir anormallik saptanmamıştır (80,81).

En sık görülen ventriküler aritmi ise ventriküler ektopik atım (VEA) olup, VEA ile uyku evreleri arasında tam bir ilişki kurulamamıştır. Apnenin sonunda uyanma döneminde daha sık VEA olduğunu (82) ve REM döneminde VEA sıklığının arttığını gösterir veriler vardır (83,84). Lown ve ark. (85) REM döneminde ventriküler fibrilasyon sıklığının arttığını, bu durumun artmış sempatik aktivite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda OSAS'lı hastalarda ventriküler taşikardi %3-13, VEA ise %20-67 oranında saptanmıştır (86,87).

Bir gözlemsel çalışmada RDI>30 olan grupta RDI<5 olan gruba göre gece atrial fibrilasyon (AF) prevalansı, ventriküler taşikardi, kompleks ventriküler ektopi daha sık gözlenmiştir (88). OSAS hastalarında AF prevalansı normal popülasyona göre fazladır (88-90).

## **2.2. Sağ Ventrikül Fonksiyonunu Değerlendirme**

Sol ventrikülde olduğu gibi sağ ventrikül performansı da, kalp hızı, ritm, kontraktilite ve yüklenme durumlarından etkilenir. Yüklenme ve kontraktilite sağ ventrikül fonksiyonunda büyük önem taşır. Fonksiyonel değerlendirme sistolik ve diyastolik fazları içerir. Normal sağ ventrikül sistolik fonksiyonu afterloada bağımlıdır. Bu bağımlılık akciğer hastalıklarıyla ilgili fizyopatolojik durumlarda belirginleşir. Sistolik faz ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile diyastolik faz izovolümik relaksasyon (İVR), kompliyans ve ventrikül diyastolik doluş özellikleri ile değerlendirilir. Değerlendirmede invaziv ve non-invaziv metodlardan yararlanılır. Ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi (RNA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi(BT), termodilüsyon ve anjiyografi günümüzde kullanılan metodlardır.

### **2.2.1. Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi**

Sağ kalp, anatomi ve fonksiyonunun karmaşıklığı nedeniyle mümkün olduğu kadar çok planda incelenmelidir. En çok parasternal sağ ventrikül inflow ve outflow, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk, subkostal dört boşluktan, tamamlayıcı

görüntüleme olarak transözofagiyal ekokardiyografik (TÖE) incelemeden yararlanılır. Transgastrik kısa aks ve transözofagiyal dört boşluk yararlanılan TÖE planlarıdır. İki boyutlu inceleme bulguları “pulsed wave” (PW), “continuous wave” (CW), renkli akım Doppler bulgularıyla birleştirilerek anatomik yapı yanında fonksiyonel bilgiler de elde edilir.

***M-Mod Ekokardiyografi:*** M-mod ekokardiyografik yöntemle gerek sağ ventrikül lateral duvarı, gerekse interventriküler septumun incelenmesi mümkündür. Parasternal uzun eksen görüntüde M-Mod ekokardiyografik yöntemle septumun paradoks hareketi izlenebilir. Bu durum genel olarak sağ ventrikül hacim yüklenmelerinde görülmekle birlikte basınç yüklenmesinde de gözlenebilir.

***Ekokardiyografi ile Sağ Ventriküler Fonksiyonların Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi:*** Sağ ventrikül fonksiyonları için geliştirilen bir dizi boyutlu ekokardiyografik parametre bulunmaktadır. Bunlar; biplane Simpson analizi (91,92), triküspit annüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) (93) ve sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi (RVFAC) (94)'dir (Şekil 1-2). İki boyutlu ekokardiyografi ile biplane Simpson sağ ventrikül hacim analizinin, in vitro su deplasmanı ile ölçülen kalıp hacimleri, in vivo akım metre veya invaziv kateterizasyon ile ölçülen atım hacmi (stroke volume) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ne var ki, trabekülasyonlar ve papiller kaslar tarafından deplase edilen sağ ventrikül hacimlerinin hesaba katılmaması ve konveks interventriküler septum nedeniyle hacimler yaklaşık %40 gereğinden fazla ölçülebilmektedir (95).



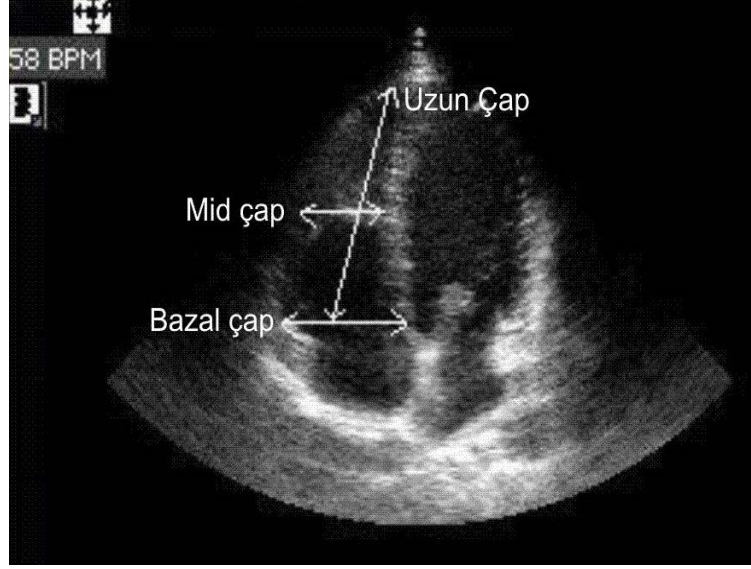
**Şekil 1:** Sağ ventrikül diyastol sonu alan ölçümü (RVEDA).



**Şekil 2:** Sağ ventrikül sistol sonu alan ölçümü (RVESA).

$$RVFAC=[(RVEDA-RVESA)/RVEDA]x100$$

**Sağ ventrikül boyutlarının ölçümü:** Septum-sağ ventrikül serbest duvar triküspit kapak düzeyinden, mid septum-mid serbest duvar arasından ve triküspit kapak düzeyi ile apeks arasından ölçüm yapılır (Şekil 3).

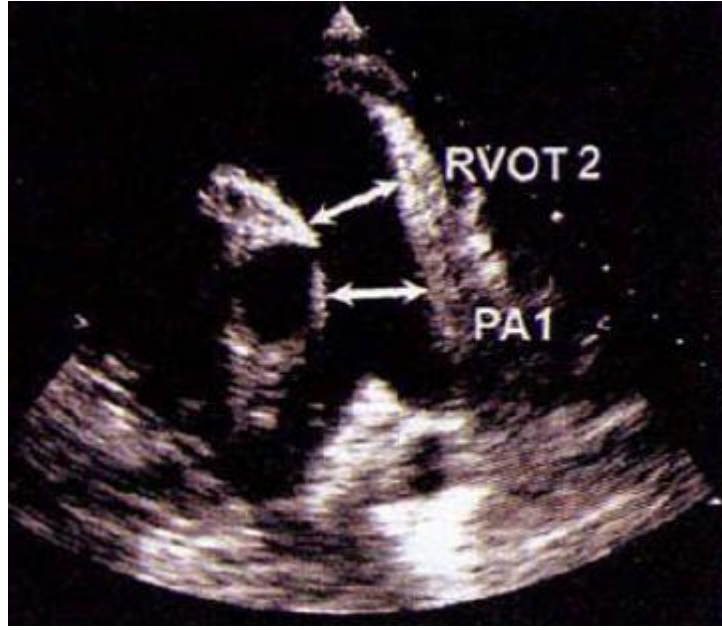


**Şekil 3:** Apikal 4 boşluktan sağ ventrikül çaplarının ölçülmesi.

Sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilirken sağ ventrikül çıkış yolu ve pulmoner arter çapları da değerlendirilmelidir. Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) parasternal kısa akstan aortik kapak düzeyinden (RVOT1) ve pulmoner kapak düzeyinden (RVOT2) değerlendirilir. Yine aynı pencereden pulmoner arter çapları ölçülür (Şekil 4,5).



**Şekil 4:** Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) ölçümü.



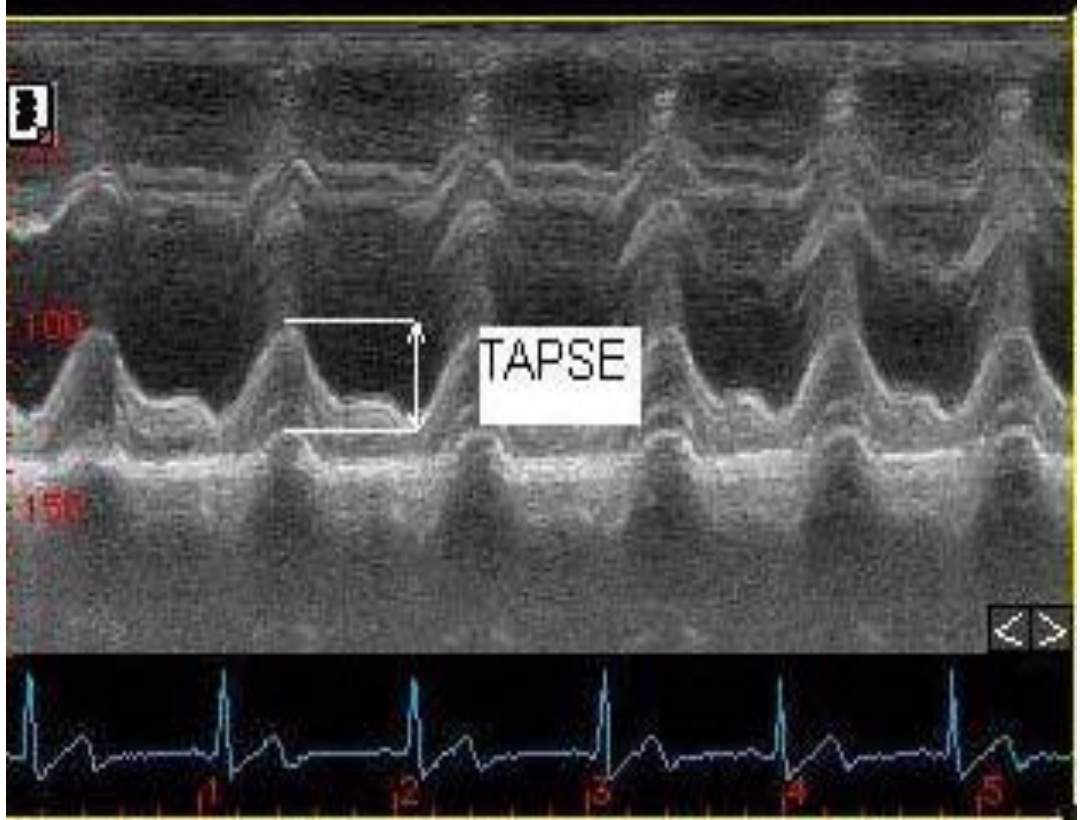
**Şekil 5:** Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) ve pulmoner arter (PA) çapı ölçümü.

***Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) ölçümü:***

Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anulus-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilir. Bu trasede apekse doğru iki hareket gözlenir. Birinci ileri hareket anulusun sistolik hareketini, ikinci pozitif dalga ise düşük amplitüdü olup atriyum sistolüne aittir. Yani diyastolik periyodu yansıtır. Triküspit anulusun ileri itmesi ile ilgili olduğundan atriyum kompliyansı ve fonksiyonu hakkında fikir verir. Bu iki harekette presistolik incelmeyi bazal seviye olarak alırsak bazal-tepe arasındaki mesafe, sistolik fonksiyon için sistolik hareketin büyüklüğünü verir (Şekil 6). TAPSE değerinin 2 cm'den büyük olması eğimi 4-5 cm/sn olarak gösterilmesi normal sayılır. Diyastolik fonksiyon içinde diyastolik hareketin genliği olan bazal çizgi ile ikinci hareket yüksekliği alınır. Mesafeler arası fark/sistolik büyüklük oranı atriyal katkıyı verir (96).

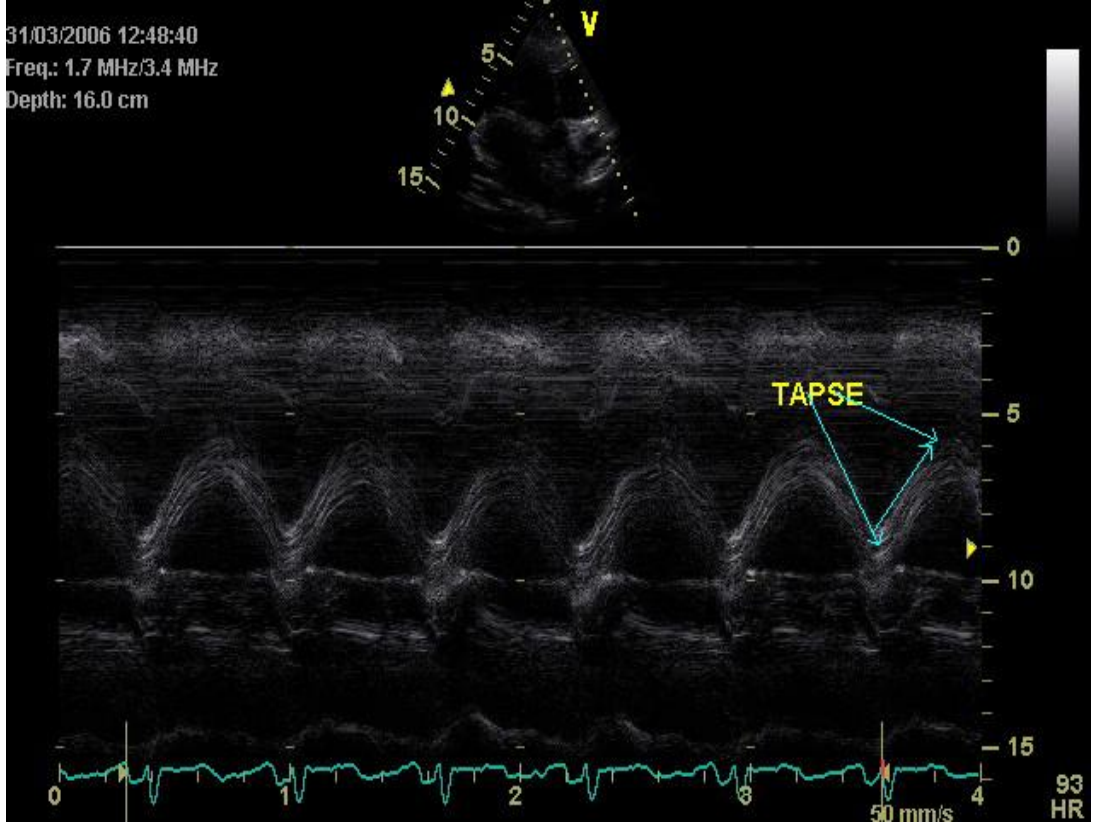
TAPSE ortalama  $25\pm 4$  mm, diyastolik hareket  $9\pm 2$  mm ve atriyal katkı  $\%37\pm 8$ 'dir. Triküspit anulus hareketleri mitral anulusunkinden büyük olmasına rağmen, atriyal katkı oranları aynıdır. Artan yaşla sistolik hareketin büyüklüğü değişmezken, diyastolik hareket ve atriyal katkı artar (97).

TAPSE değerleri 2 cm'den küçükse çeşitli derecelerde bozulmuş sağ ventrikül ve/veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu, 2 cm'den büyük TAPSE değerleri her iki ventrikülünde normal fonksiyonunu gösterir. Diyastolik fonksiyonu değerlendirmede; yöntemin en önemli avantajı, atriyal fibrilasyon gibi Doppler akım hız eğrilerinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmasıdır. Sağ ventrikül hareketinin büyük kısmının, ince sağ ventrikül duvarında longitudinal olarak yerleşen subendokardiyal miyokardiyal lifler vasıtasıyla olduğu ve bu nedenle uzun eksenle annüler düzlem apeks arasında meydana gelen triküspit annulus hareketinin global sağ ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verdiği düşüncesine (98) dayanan bu ölçümün sağ ventrikül sistolik fonksiyonları hakkında doğrudan bilgi verdiği ve RVEF ile korelasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir (99).



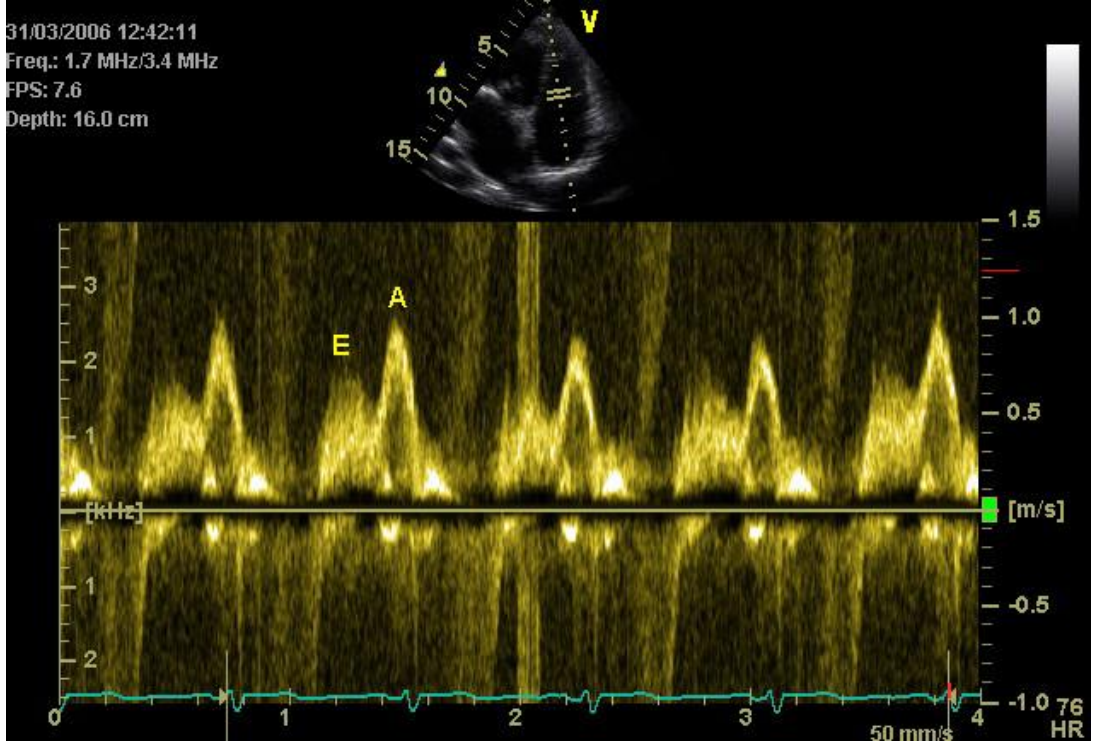
**şekil 6:** Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) Ölçümü.





Şekil 7: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketlerinin (TAPSE) Ölçümü.

***Triküspit Kapak Pulse Wave Doppler Kayıtları:*** Sağ ventrikül diyastolik doluş parametrelerini elde etmek için triküspit kapak uçlarına PW Doppler'in örnekleme volümü konulur ve elde edilen Doppler trasesinden erken hızlı doluş dalga (E) hızı, azalma zamanı (DZ) ve atriyal kontraksiyon dalga (A) hızı ölçülebilir (Şekil 8). E hızı, pasif olarak gerçekleşen erken doluş akımının hızını yansıtır. Normal olarak 30 ile 60 cm/sn arası alınabilir ve bu parametre yaş ve solunumdan en fazla etkilenir. A hızı ise atriyum kontraksiyonu ile oluşan geç doluş akım hızını gösterir. Normali 30 ile 50 cm/sn arasındadır ve aynı şekilde kalp hızı, yaş ve solunumdan etkilenir. E hızının azalma zamanı ise miyokardın esnekliği ile ilişkilidir ve en fazla yaş ve kalp hızından etkilenir. DZ için üst sınır 300 msn alınabilir. Sağ ventrikül izovolümik gevşeme süreci, pulmoner kapağın kapanışı ile başlar ve triküspid kapağın açılışına kadar sürer. Bu sürecin zamanı sağ ventrikül gevşemesinin bir göstergesidir. 30 ile 90 msn arasında değişir. En fazla yaştan etkilenir.



Şekil 8: Triküspit anüler PW doluş parametreleri.

### *Sağ Ventrikülün Diyastolik Fonksiyonu*

**RV doluş özellikleri:** Ventrikülün diyastolik fonksiyonunun dolaylı bilgilerini verir. Apikal 4 boşlukta PW Doppler'in 2-3 mm sample volümü kapakçık uçlarının arasına yerleştirilerek inceleme yapılır. Bilinen doluş anormallikleri:

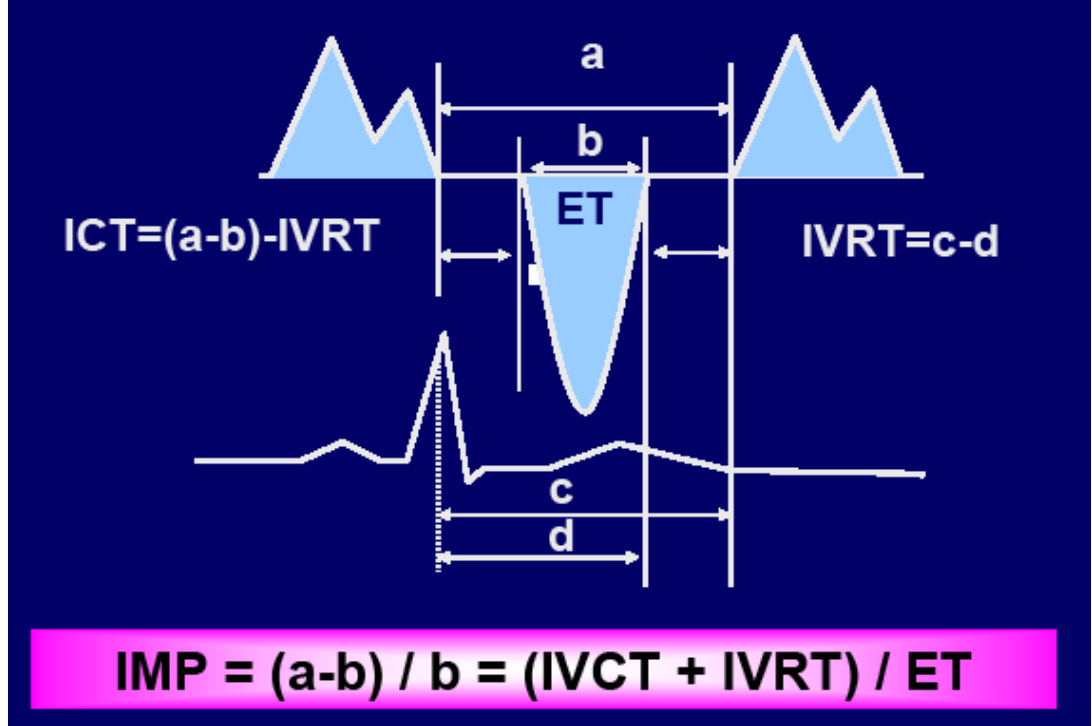
**Relaksasyon bozukluğu:** E amplitüdü azalmış, A amplitüdü artmış,  $E/A < 1$  dir. Hepatik ven (HV) ve vena cava akımlarında sistolik komponent artmış, diyastolik komponent azalmıştır.

**Restriktif doluş bozukluğu:** E dalga amplitüdü artmış, A dalga amplitüdü azalmış,  $E/A > 2$  dir. HV ve vena cava akımlarında sistolik komponent azalmış, diyastolik komponent artmıştır. Apne sırasında HV ve vena cava superior (VCS) akım özellikleri de diyastolik fonksiyon için değerli bilgiler verir. Apne sırasında tersine akımın HV'de %20, VCS'de %10'dan fazla artışı sağ kalp doluş basıncının arttığını düşündürür (100). İspirasyon veya ekspirasyona cevap olarak tersine akımın artışı restriktif veya konstrikatif kardiyomiyopatili hastalarda görülür.



**Sağ ventrikül izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT):** Bazı araştırmacılar sağ ventrikül için sol ventriküle benzer bir ölçüm metodu ortaya koymuşlar ve IVRT'yi pulmoner arter ve triküspit kapak akımlarından hesaplamışlar (101). Buna göre pulmoner arter Doppler akım örneğinden R dalga başında pulmoner arter (RPA) ejeksiyon sonu süresi ile triküspit kapak Doppler akım örneğinden R dalgasından triküspit kapak akım başlangıcı (R-TV) süresi ölçölmüştür.  $IVRT = (R-TV \text{ akım başlangıcı}) - (R-PA \text{ akım sonu})$  olarak hesaplanmıştır. Normal yetişkinlerde IVRT, 50 yaş ve altındakilerde  $21 \pm 7$  msn, 50 yaş üzerinde ise  $33 \pm 19$  msn değerinde bulunmuştur.

**Sağ Ventrikül Global Performans İndeksi (Tei-İndeksi):** İlk kez Tei (102) ve arkadaşları tarafından tanımlanan global performans indeksi (MPI) ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonunu gösterir (103). İndeks izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına oranı ile PW Doppler traselerinden elde edilir (şekil 9). Ancak triküspit ve pulmoner arter ileri akım kayıtlarının birlikte alınması mümkün olmadığından kayıtlar ayrı ayrı alınarak birleştirilmek zorundadır. Buna karşın Doku Doppler kayıtlarında MPI değerini daha kolay hesaplanır. İndeksin normal değerini LV için  $0.39 \pm 0.05$  iken sağ ventrikül için  $0.28 \pm 0.04$  olarak bildirilmektedir (104). Konjenital kalp hastalığı (105), primer pulmoner hipertansiyon (106), kronik obstruktif akciğer hastalığında (107,108) prognozunu iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.



**Şekil 9:** Sağ ventrikül global performans indeksi (MPI) hesaplanması a: Triküspit kapağın kapanmasından yeniden açılmasına kadar geçen süre; b: pulmoner ejeksiyon zamanı.

***Tei indeksinin bazı avantajları vardır:***

- 1-Hem sağ (109) hem de sol ventrikül (103,110) fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir.
  - 2-Hem sistolik hem de diastolik performansı gösterir.
  - 3-Klasik Doppler kayıtlarına göre daha kolay elde edilir.
  - 4-Arteriyel kan basıncından etkilenmez (110).
  - 5-Kalp hızı 50 ile 120 atım/dk da düzeltme gerekmez (102, 104, 111).
  - 6-Ventrikül geometrisine bağlı değildir.
  - 7-Yüklenme durumundan ve triküspit regürjitasyonundan etkilenmez.
- Dezavantajları ise; kalp hızı 120/dk üzerinde güvenilirliği belli değildir, atriyal fibrilasyonlu hastalarda test edilmemiştir.

***Sağ Ventrikülün Doku Doppler İle Değerlendirilmesi:*** Erken diyastolik triküspit anulus velosite (Em), geç diyastolik triküspit anulus velosite (Am) ve Em/Am oranı diyastolik fonksiyon değerlendirilmesine imkan sağlar. Sağ ventrikül doku Doppler (DD) görüntüsünü almak için, apikal dört boşluk görüntüde PW

örnekleme volümü triküspit lateral lifletine komşu sağ ventrikül serbest duvar köşesine yerleştirilir. Alet ayarları; kazanç, filtre ayarı en düşük konumda, kompres ve rejekt ayarı en yüksek düzeyde, hız ayarı genellikle -30 ve +30 cm/sn arasında tutulacak şekilde ve örnekleme volüm genişliği 5 mm olacak şekilde ayarlanır. Ölçümlerin solunumdan etkilenmemesi için ekspiryum sonundaki apne döneminde alınan kayıtlar ölçüm için kullanılır. Bu şekilde elde edilen Doppler trasesinde esas olarak pozitif bir dalga Sm ve iki tane negatif diyastolik dalga Em ve Am görülür (Şekil 10). Kukulski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ ventrikül miyokard velositeleri yaklaşık olarak sistolik  $12,2\pm 2,6$ , erken diyastolik  $12,9\pm 3,5$ , geç diyastolik  $11,6\pm 4,1$  saptanmıştır. Pik sistolik velositeler yaşla beraber düşerken, mitral akım velositelerinde olduğu gibi yaşla beraber erken diyastolik hızlar azalırken, geç diyastolik hızlar artar. Sağ ventrikül erken diyastolik hareket lateral duvarda septuma göre daha erken başlar. Normal bireylerde sağ ventrikül sistolik ve diyastolik pik velositeleri solunumsal değişim gösterirler (112).

Doku Doppler görüntüleme ile sağ ventrikül sistolik fonksiyonları göreceli ön ve ard yükten bağımsız olarak değerlendirilmektedir (113). Triküspit anulus hareketinin zaman intervallerinin ölçülmesi, izovolümik kontraksiyon zamanı ile izovolümik relaksasyon zamanının toplamının ejeksiyon zamanına bölümüyle sağ ventrikül global performans indeksi hesaplanabilir (114).

***İzovolümetrik Akselerasyon Zamanı:*** Son yıllarda yapılan çalışmalarda DD ile belirlenen triküspid kapak annular izovolümik miyokardial akselerasyon (IVA) zamanının sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ön ve ard yük değişikliklerinden bağımsız, güvenilir bir parametre olduğu ortaya çıkmıştır. IVA zamanının kısalmasının sağ ventrikül sistolik disfonksiyonun erken belirteci olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (115,116). Vogel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IVA'nın sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu göstermede; ön ve ard yükten bağımsız, sağ ventrikül basınç volüm yüklenmesinden ise etkilenmediğini göstermişlerdir (117). Bunu konjenital kalp hastalıklarından düzeltilmiş büyük arter transpozisyonunda yaptığı çalışma ile de desteklemiştir (113,117). Tayyareci ve arkadaşları mitral darlıklı olgularında sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun erken teşhisinde IVA'nın önemine dikkat çekmişlerdir (118).

Apikal dört boşluk görüntüde PW DD örnek volüm sağ ventrikül serbest duvar triküspit anulus bileşkesine konularak DD kaynaklı hız parametreleri ile ölçülür (frame rate 120-180Hz).

1-İzovolümik kasılma sırasında zirve miyokard hızı (IVV m/sn)

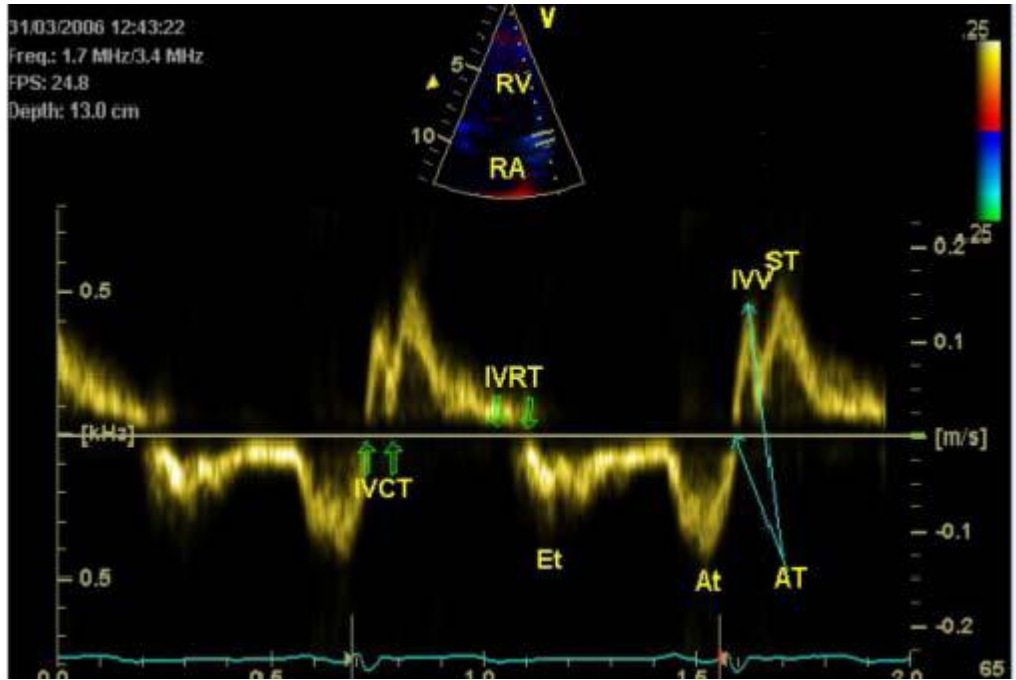
2-İzovolümik kasılma sırasında akselerasyon (IVA m/sn<sup>2</sup>)

3-Zirve sistolik akım (Sm m/sn)

4-İzovolümik kasılma sırasında bazal çizgi-pik velosite zamanı (AT)

IVA, elektrokardiyogramda (EKG) R dalgasının pikinden hemen önce ortaya çıkan ve DD trasesindeki sistolik dalganın önünde yer alan dalganın maksimum hızının zirve hıza ulaşmaya kadar geçen zaman aralığına bölünmesiyle hesaplanır.

$$IVA=IVV/AT$$



Triküspit Lateral Anülüs Doku Doppler Velositeleri ve Zaman Aralıklarının Ölçümü. Sm: Sistolik miyokardiyal velosite, Em: Erken diyastolik miyokardiyal velosite, Am: Geç diyastolik miyokardiyal velosite, IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon süresi, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon süresi, AT: İzovolümetrik kasılma sırasında bazal çizgi-pik velosite zamanı, IVV: İzovolümetrik kasılma sırasında zirve miyokard hızı.

**Şekil 10:** IVA'nın ekokardiyografik görüntülenmesi.

## 2.3. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi

### 2.3.1. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

M-mod, iki boyutlu (2D) ekokardiyografi, Doppler ve doku Doppler teknikleri kullanılarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirilebilir (119). Sol ventrikül atım hacmi ve duvar skor indeksi, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan diğer parametrelerdir. Pulsed wave doku Doppler (PWDD) aracılığıyla elde edilen sistolik miyokardiyal hareket hızı (Sm) da sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

#### 1) M-mod Ekokardiyografi

Sol ventrikül boşluğunun boyutları ve duvar kalınlıklarının ölçümü M-mod yöntemi ile elde edilebilir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda ölçümler, diyastol sonunda QRS kompleksinin başlangıcında, sistol sonunda sol ventrikül arka duvar endokardının yukarı yöndeki hareketinin en fazla olduğu noktadan yapılır. M-mod ile ölçülen ventrikül boyutları ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. M-mod ekokardiyografi ile hem SVEF'si (Teicholtz metodu) hem de FK'sı hesaplanabilir (120). M-mod yöntemi ile FK aşağıdaki formülle hesaplanır;

$$FK = \frac{\text{Diyastol sonu çap} - \text{Sistol sonu çap}}{\text{Diyastol sonu çap}} \times 100$$

Normal FK, %18–42 arasındadır. Bu yöntemin kısıtlılığı sadece bir hat üzerinden tüm sol ventrikülün değerlendirilmesidir. Ayrıca sinerji bozukluğuna yol açan durumlar da (sol dal bloğu, pacemaker vs.) hatalı sonuçlara sebep olabilmektedir (121).

#### 2) İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi, sol ventrikül ve çevresini birçok düzlemde görüntüleyebildiğinden odacık hacimlerinin ve EF'nin hesaplanmasında M-moddan belirgin olarak daha üstündür. İki boyutlu ekokardiyografi ile hacim hesaplanmasında birçok metot olsa da bugün için en çok kullanılan Simpson kuralı veya diğer adıyla diskler kuralıdır. Burada sol ventrikül birçok düzlemde kesitlenerek

ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve hacim buna göre hesaplanır. Bu yöntemin en önemli avantajı, sol ventrikül geometrisi hakkında herhangi bir varsayıma gerek olmamasıdır. Modifiye Simpson yönteminde ise ventrikülün gövde kısmının hacmi, Simpson disk hacim toplamıdır. Burada farklılık sadece apikal bölgenin hacminin elipsoid olarak hesaplanarak gövde hacmine eklenmesidir. Bu sayede ayrı ayrı sistol ve diyastol sonu hacimler hesaplanarak aşağıdaki formülle EF hesaplanır (119).

$$EF = \frac{\text{Diyastol sonu hacim} - \text{Sistol sonu hacim}}{\text{Diyastol sonu hacim}} \times 100$$

Ejeksiyon fraksiyonunun normal değeri  $\geq$  %60 olarak kabul edilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu vücut veya ventrikül hacminden etkilenmezken, önyük ve ardyükteki değişimlerden etkilenir. Atriyal fibrilasyon ve sık ventriküler ekstrasistol gibi ritm bozuklukları, sol dal bloğu, kalıcı veya geçici kalp pili gibi senkronizasyon bozukluğuna neden olan durumlar EF hesaplanmasında hatalı sonuçlara sebep olabilmektedir. MI geçiren hastalarda veya bazı durumlarda görülen hiperkinezi de EF'nin olduğundan yüksek çıkmasına sebep olabilmektedir (121).

### **3) Sol Ventrikül Atım Hacmi**

Sol ventrikül atım hacmi ve EF ölçümü 2D ekokardiyografi ile hesaplanabilirse de Doppler ekokardiyografi, sistolik fonksiyonun tek başına ve noninvaziv bir şekilde değerlendirilmesine imkan sağlar. Doppler ekokardiyografinin en önemli uygulama alanlarından biri atım hacminin hesaplanmasıdır (122). Bu konudaki teori göreceli olarak basittir. Herhangi bir açıklık veya tüpten geçen hacim, akımın geçtiği kesitsel alan ve o akımın hızı ile hesaplanabilir. Anatomik kesitsel alan ölçümleri ekokardiyografik görüntülerden elde edilebilirken, hız Doppler ile saptanabilir. Aortik kapağın anülüsü hemen hemen çember şeklinde olduğundan, kesitsel alanı, çapının ölçümüyle hesaplanabilir. Açıklıktan geçen ortalama akım hızı, hızın zamana integrali (Doppler eğrisinin altında kalan alanın ölçülmesi) ile hesaplanır. Genellikle atım mesafesi olarak adlandırılan hız-süre integrali atım hacmini hesaplamak için kesitsel alan ile çarpılır. Atım hacmi (normal değeri: 40-70 ml) ve kalp hızının çarpımı ise kardiyak outputu (normal değeri: 4000-6000 ml/dakika) verir (122).

$Atım\ hacmi = \pi \times (\text{sol ventrikül çıkış yolu yarıçap})^2 \times (\text{sol ventrikül çıkış yolu hız-zaman integrali})$

#### **4) Sol Ventrikül Duvar Skor İndeksi**

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu ve bunun yaygınlığını göstermede önemlidir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin standardize ettiği 16-segment modeli ile duvar hareketi her segment için ayrı ayrı puanlandırılır (123). Normal miyokardiyal kalınlaşma ve hareket = 1 puan olarak değerlendirilirken, hipokinezi= 2 puan, akinezi= 3 puan, diskinezi= 4 puan ve anevrizma= 5 puan olarak değerlendirilir. Duvar hareket bozuklukları ile ilgili hareket genlikleri tablo 3’de gösterilmiştir. Tüm puanların toplamının segment sayısı olan 16’ya bölünmesi ile skor indeksi hesaplanır. Skor indeksi artıka sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi de artmaktadır. Bu değerlendirmenin EF ile uyumlu olduğu belirtilmiştir (124).

**Tablo 3.** Sol ventrikül duvar hareketi genlikleri

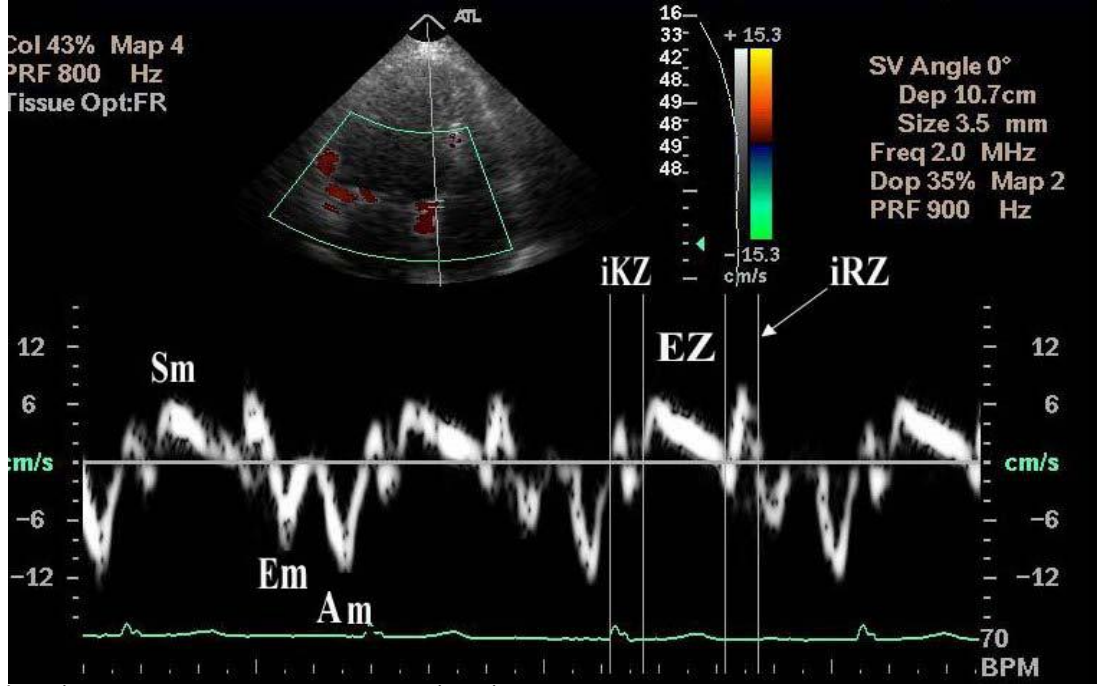
Normal/Hiperkinezi	1	Sistolik kalınlaşma >%40
Hipokinezi	2	Sistolik kalınlaşma <%30
Akinezi	3	Sistolik kalınlaşma <%10
Diskinezi	4	Sistolik duvar incelmeleri ile beraber duvarın dışı hareketi
Anevrizma	5	Sabit defekt

#### **5) Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme**

Sistolde ve diastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. İncelemede sistol sırasında ventrikül merkezine yönelen bir sinyal ( $S_m$ ) ve erken-geç diastolde merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal ( $E_m$  ve  $A_m$ ) alınır (Şekil 11). Sistolde kaydedilen  $S_m$  değeri, SVEF’yi yansıtmaktadır ve SVEF’si normal olsa bile hafif bozulmuş sol ventrikül sistolik

fonksiyonlarının en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ortalama sistolik mitral anüler Sm değeri  $>7.5$  cm/sn ise yaklaşık SVEF  $>50$  olduğu gösterilmiştir (duyarlılık %79, özgüllük %88) (125). Sm dalgasının süresi ejeksiyon süresine tekabül eder (126). Sm dalgası semilunar kapakların açılması ile başlar ve  $S_2$  ile sonlanır. Sm değerleri, ölçüm yapılan duvara göre de değişiklik gösterebilmektedir. Sm normal değeri lateral duvar için  $10.6 \pm 2.3$  cm/sn ile en yüksek iken, bu değer anterior duvar için  $9.0 \pm 1.8$  cm/sn olarak tanımlanmıştır (127). Sm değerleri, iskemik kalp hastalığı, valvuler kalp hastalığı ve hipertrofik kardiyomyopatiye azalmaktadır (128). PWDD tekniği, sağ ventrikül (RV) fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de oldukça iyi sonuçlar veren bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Triküspit anülüsünden elde edilen sistolik ve diyastolik hızlar, RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yeni parametrelerdir. Benzer şekilde RV triküspid anülüsünden elde edilen Sm, RV ejeksiyon fraksiyonunu yansıtmaktadır. Sağ ventrikül fonksiyonlarının diğer ekokardiyografik parametrelerle değerlendirilmesi güçtür ama PWDD yöntemi ile kolaylıkla değerlendirilebilmektedir (129-131). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, RV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma, bu yöntemle tespit edilmektedir (132). RV infarktüsüne bağlı olarak gelişen RV'nin sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde de PWDD kullanılabilir bir yöntemdir (133).





İKZ: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, İRZ: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı.

**Şekil 11:** Doku Doppler kayıtlarında elde edilen dalgalar ve zaman aralıkları.

### 2.3.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

#### Diyastolik fazlar

**İzovolümetrik Gevşeme Fazı:** Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden döneme izovolümetrik veya izovolümetrik gevşeme fazı denir. Mitral kapağın tam açılmasına kadar süren bu dönem normal insanlarda 90–110 msn arasındadır.

**Hızlı Doluş Fazı:** Erken diyastolik hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu doluş birkaç mmHg atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına/esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı

olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır.

Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncı da kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80'i bu safhada olmaktadır.

**Diyastazis:** Bu fazda sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriya gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir.

**Geç Dolum Fazı:** Sinüs ritminde sol atriyal elektriksel uyarı sonrası sol atriyal kasılma oluşur. Atriyal kasılma yeni bir transmitral basınç farkı oluşturur, diyastazis fazında yarı açık konuma geçişini sağlar. Bu dönem geç dolum fazı olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun %15-20'si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar.

### **2.3.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonun Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi**

#### **2.3.3.1. Diyastolik Disfonksiyon**

Diyastolik disfonksiyon için değişik tanımlamalar vardır.

- a) Ventrikülün doluş kapasitesinin sol atriyum basıncında kompensatuar artış olmadan sağlanamaması.
- b) Ortalama pulmoner kapiller basıncının 12 mmHg'nın altında olması durumunda ventrikül doluşunun bozulmasına bağlı kardiyak debide azalma.

c) Bir veya her iki ventrikülün doluşuna rezistans varlığı ile birlikte basınç-volüm eğrisinin yukarıya doğru kayması (aynı volümün dolması için daha yüksek basıncın gerekmesi).

Bu tanımlamaların ortak özelliği, ventrikül doluşunun engellenmesi ve ventrikül içi basıncın artarak konjesyona neden olmasıdır. Diyastolik disfonksiyon ventrikülün gevşemesinin bozulması (erken diyastolü kapsar), kompliansın azalması (erken ve geç diyastol boyunca doluşu etkiler) ve perikardiyal sınırlama ile olmaktadır (134).

Konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu progresyonuna göre başlıca 4 evreye ayrılır. Bu evreler sırası ile şu şekilde tarif edilir:

**Evre 1 (Uzamış Relaksasyon):** Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokard iskemisi. Uzamış gevşeme örneğinde izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) ve deselerasyon zamanı (DZ) uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1'den küçük olur (Şekil 13). A hızındaki artma atriyum katkısının arttığına göstergesidir. E/A<1 olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir.

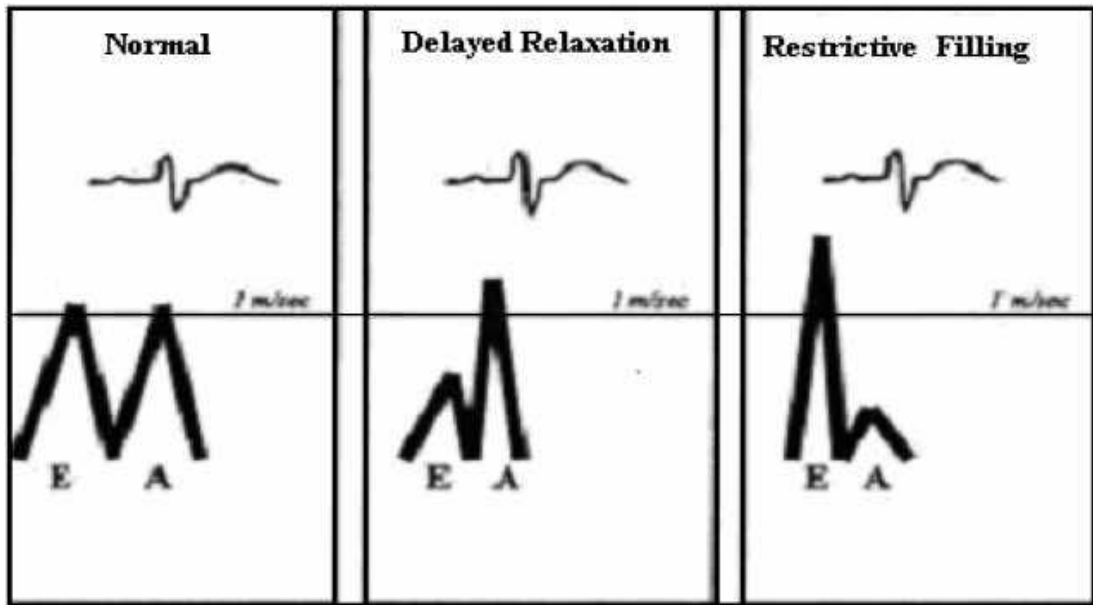
**Evre 2 (Psödonormal Patern):** Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım pulsed wave Doppler analizinde normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1.5 arasındadır ve DZ normaldir (160- 200msn). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte SV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nın üstü olarak belirlenmiştir (135). Yalancı normal örneğin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılarından biri pulmoner ven akımı PW Doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncındaki artma durumunda pulmoner ven sistolik (pvs) dalga hızı azalır, pulmoner ven diastolik (pvd) dalga hızı artar ve pvs/pvd oranı tersine döner. Pulmoner ven geri akım (Pv-ra) dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Hastalarda SV anormal boyutları, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir.

İlave olarak ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı <1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysa gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyreder.

**Evre 3 (Geri dönüşümlü restriktif patern):** Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomyopatiden ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol atriyum basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliğine ilerlemiş restriktif kardiyomyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği örnek sayılabilir. Sol atriyum basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, IVRT kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, esneyemeyen sol ventriküle olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DZ'ye neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını arttırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (>1 m/sn), azalmış A hızı (A<E) ve kısalmış DZ (<160) ve IVRT (<70 msn) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı >2'dir ve bazen 5'den büyük olabilir, bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diyastolik disfonksiyonu gösterir (Şekil 13).

**Evre 4 (Geri dönüşümsüz restriktif patern):** Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem grade 4 diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognoz işaretidir. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg'nın

üzerinde tespit edilmiştir (136). Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyum basıncı belirgin olarak azalmış sol ventrikül kompliyansında hızlı ve kısa süreli doluşa neden olur ve yükselen sol ventrikül basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle pv-ra kaybolması da izlenir. Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir. Bazen sağlıklı gençlerde hızlı gevşeme ve hızlı emme nedeniyle yüksek sol ventrikül doluş basıncı restriktif örneği taklit eden normal örneklere rastlanabilir.



A: Geç diyastolik dalga, E: Erken diyastolik dalga

**Şekil 12:** Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması

#### 2.3.4. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Doku Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Doku Doppler ekokardiyografi, ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilen bir tekniktir (137). Doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir: renkli doku Doppler ve pulsed wave doku Doppler görüntüleme.

#### 2.3.4.1. Renkli Doku Doppler Görüntüleme (RDDG)

İki boyutlu RDDG ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır (138). Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (139).

#### 2.3.4.2. Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme (PW-DDG)

Sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerinde pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (139).

##### 2.3.4.2.1. Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni

PW-DDG tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anterior septum ve posterior duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PW-DDG ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir (140). Şekil4'de apikal pencereden elde edilen, posterior septum bazal segmentine ait olan normal bir PW-DDG kaydı görülmektedir. PW-DDG ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1- İzovolümik kontraksiyon (IVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (141). İzovolümik kontraksiyon PW-DDG ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “Bölgesel IVK” olarak ifade edilir.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

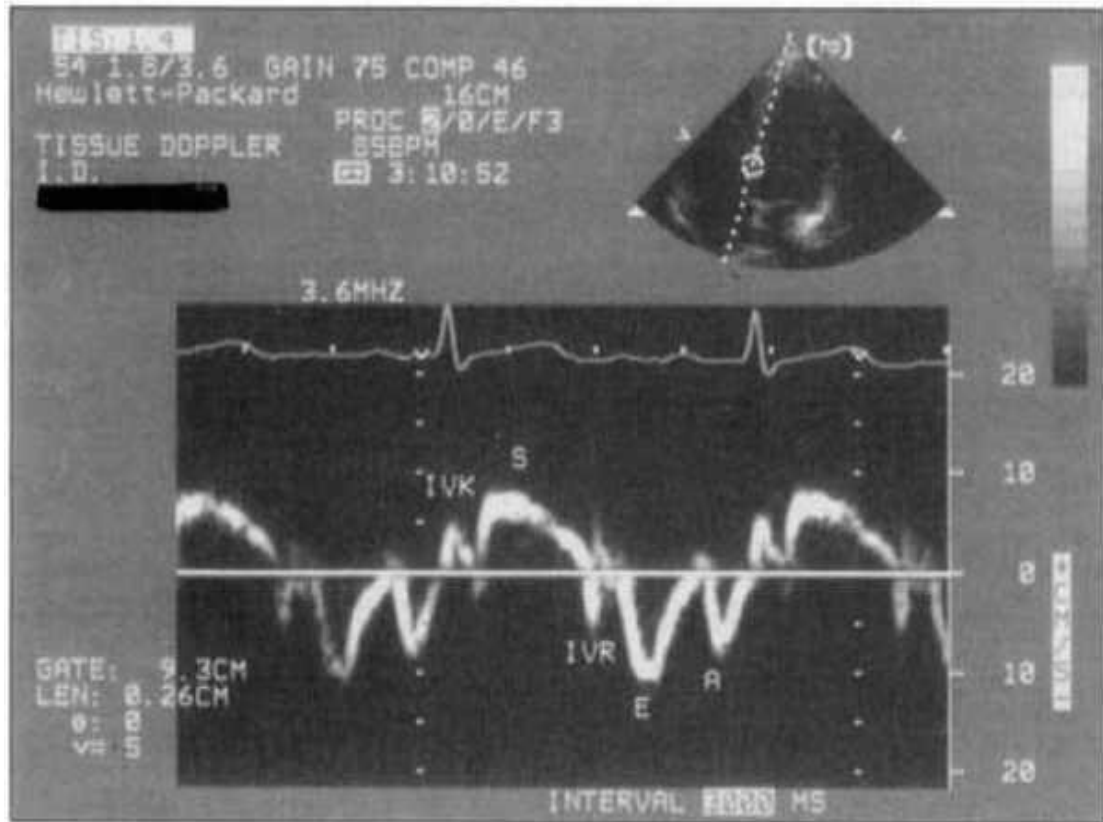
Diyastolde ise PW-DDG ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (IVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PW-DDG ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “bölgesel IVR” olarak isimlendirilir. Bölgesel IVRT, mitral akımdan ölçülen global IVRT’den daha kısadır (142). Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel IVRT global IVRT’den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel IVRT farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (142).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı EKG’de T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. Em dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan Em dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (143).

3- Geç diyastolde EKG’deki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (Am) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (140). Am dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu

ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple PW-DDG ile elde edilen Am dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar. Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen Sm hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda  $10.6 \pm 2.3$  cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda  $9.2 \pm 1.8$  cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak Sm değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. Em hızı ise bazal segmentlerde  $14.3 \pm 3.6$  cm/sn ile posteriorda en yüksek ve  $11.5 \pm 2.6$  cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. Am hızı bazal segmentlerde  $11.6 \pm 2.6$  cm/sn ile yine posteriorda en yüksek ve  $9.5 \pm 2.4$  cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksten elde edilenler ise en düşüktür (139).



(A; Geç diyastolik miyokardiyal hız, E; Erken diyastolik miyokardiyal hız, IVK; İzovolümik kontraksiyon, IVR; İzovolümik relaksasyon, S; Sistolik miyokardiyal hız)

**Şekil 13:** Apikal 4 boşluktan kaydedilen, posterior septum, bazal segmentine ait normal PWDD örneği (139).



#### 2.3.4.2.2. Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme ile Diyastolik Disfonksiyon

Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinmektedir. PW-DDG ile elde edilen sol ventrikül miyokardiyal hareket hızları da transmitral akım hızları gibi artan yaşla birlikte değişir. Yaşlanmaya bağlı sol ventrikül diyastolik fonksiyon azalması, aktif miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağlı olduğu gibi, sol ventrikül miyokardiyal katılığındaki artışa da bağlıdır.

Yaşlanmayla birlikte PW-DDG ile elde edilen Em ve Em/Am'nin küçüldüğü, bölgesel IVRT'nin uzadığı gösterilmiştir (144). Diyastolik fonksiyonun incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Ancak transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan E hızının ve E/A oranının belirleyicileri, sadece sol ventrikül relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda önyük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değişiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı değildir. Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında sol atriyum basıncının yükselmesi, doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir (145,146).

Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografinin bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Em normalden önemli ölçüde daha düşüktür. Em hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (147). Em/Am oranı da sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progresif olarak küçülür. Em hızının, erken diyastolde sol ventrikül basıncı azalma hızı ile doğrusal ilişkili

olduğu gösterilmiştir. Bu da Em hızının direkt olarak sol ventrikül relaksasyonu ile ilişkili olduğu anlamına gelmektedir (148). Em hızı, atriyal fibrilasyon varlığında dahi sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesinde değerli bulunmuştur (149).

PW-DDG tekniği ve transmitral akım incelemesi birlikte değerlendirilerek sol ventrikül diyastol sonu basıncı hesaplanabilmektedir. Mitral akım erken diyastolik hızının, mitral annulustan PW-DDG ile elde edilen erken diyastolik hıza oranı (E/Em), invazif olarak ölçülen sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile korele bulunmuştur. E/Em oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı %85 duyarlılık ve %77 özgüllekle 15 mmHg'dan büyük bulunmuştur (150).

## **2.4. Koroner Arter Hastalığı Riskinin Belirlenmesi**

### **2.4.1. ABI (Ankle-Brakial indeks=Ayak Bileği Kol İndeksi)**

Periferik damar hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılabileceği gösterilmiş olan ayak bileği kol indeksi (ABI), bacadan (tibial arter) ve koldan (brakial arter) ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin oranının alınması ile hesaplanan kolay ve ucuz bir yöntemdir.

Hastalar sırtüstü pozisyonda iken 10 dakika dinlendirildikten sonra her iki bacak ve her iki koldan sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülür. Elde edilen her iki bacak sistolik kan basıncı ortalamasının her iki koldan elde edilen sistolik kan basınçları ortalamasına bölünmesiyle ABI (ankle brakial index) hesaplanır (151).

#### **A-Periferik damar hastalıklarında ABI**

Periferik damar hastalıklarının tanı ve taramasında kullanılabileceği gösterilmiş

<b>ABI</b>	$\geq 1.2$ Rijid ve/veya kalsifiye damar yapısı
	0.9-1.1 Normal (veya olası kalsifiye)
	$< 0.9$ İskemi
	$< 0.6$ Ciddi iskemi ile ilişkilidir.

0.9'luk bir sınır değeri, anjiyografi ile karşılaştırıldığında %95 sensitif, %100 spesifik olarak belirtilmiştir.

## **B-Koroner arter hastalığında ABI**

Yapılan çalışmalarda KAH olanlarda olmayanlara göre ABI düşük bulunmuş. KAH'da tutulan damar sayısı arttıkça ABI'nin düştüğü saptanmıştır (151). Birçok çalışma ABI düşüklüğünün ilerde gelişebilecek ciddi vasküler olayların habercisi olabileceğini göstermiştir (152).

### **2.4.2. Karotis İntima-Media Kalınlığı**

Ultrasonografi ile her iki karotis arterden farklı seviyelerden intima başlangıcından mediaya kadar olan mesafe ölçülür. Ölçülen intima media kalınlıklarının en yüksek ve ortalama değerleri saptanır. Yapılan çalışmalarda anjiyografik olarak KAH tespit edilen hastalarda en yüksek ve ortalama KİMİK (karotis intima-media kalınlığı) değerleri KAH olmayan kişilere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, ayrıca karotis intima-media kalınlığının KAH yaygınlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (153).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003 yılında yayınladığı kılavuzda, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMİK'nin  $>0.90$  mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (154). Geleneksel yaklaşım risk tahmini için kestirim değerini  $0.90-1.00$  arasında alınmasıdır (155,156).

## **2.5. Apelin**

Apelin, orfan reseptör APJ'nin ilk endojen ligandı olarak tanımlanan 36 aminoasitten oluşmuş peptid yapıları bir hormondur (157). Orjinal olarak ilk defa sığır midyesinden izole edilmiştir (158). Bu peptide APJ-reseptör ligandı olmasından dolayı 'apelin' adı verilmiştir (157,159). İnsanlarda apelin ekspresyonu ilk olarak kaudat nükleus, hipokampus, talamus, paraventriküler nükleus, preoptik alan, periventriküler hipotalamus, ventromedial ve dorsomedial nükleuslar ve frontal kortekste belirlenmiştir (160). Daha sonraki çalışmalarda, apelin mRNA, özellikle spinal kord, korpus kallozum, amigdala, substansiya nigra, hipofiz bezinin yanısıra böbrekler, kalp, akciğerler, plasenta ve meme bezleri gibi insan merkezi sinir sistemi ve birçok periferik dokularda gösterilmiştir (161-163).

### **2.5.1. Apelin Reseptörü (APJ)**

İnsandaki apelin reseptör genleri 11. kromozomda lokalize olup fare, rat ve maymun ile benzerlik gösterir. Apelin reseptörü santral sinir sisteminde; serebral korteks, hipotalamus ve hipofiz bezinde bulunmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak talamus ve hipotalamusda fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. Beyin hücrelerinin korteks striatumunda ayrıca dalak, bağırsak ve overde de in situ hibridizasyon ile apelin mRNA'ları tespit edilmiştir. Apelin reseptörleri nöronlarda, oligodendrositlerde, astrositlerde bulunurken, makrofaj ve mikrogliyalarda tespit edilemedi. Apelin reseptörünün, Anjiotensin-I reseptör genine benzer aminoasitleri vardır. Ancak buna rağmen, Anjiotensin-II reseptörleri, normalde Anjiotensin-I'e bağlanırken benzer olan apelin reseptörüne bağlanmaz. Apelin reseptörü G-inhibitör proteine bağlanarak cAMP oluşumunu inhibe eder. Apelin-13 en potent cAMP inhibitörü iken apelin-36 en potent yarışmalı inhibitördür (164).

### **2.5.2. Apelinin Biyolojik Etkileri**

Apelin peptidleri birçok biyolojik fonksiyonları etkilemektedir. Özellikle nöroendokrin, kardiyovasküler ve immün sistem üzerine etkileri vardır. Otokrin, parakrin ve endokrin etkileri de bulunmaktadır. Apelin birçok sistemi etkilese de en önemli etkilerini kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve renin anjiotensin sistemi üzerinde göstermektedir. Apelin kronik kalp yetmezliğinde de önemli bir role sahiptir. Apelinin sıvı elektrolit dengesini düzenlemedeki etkileri belirlenmiştir. Aynı zamanda, HIV ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında koreseptör olarak önemli bir role sahip olduğu Zhou ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir (165).

Apelin kan beyin bariyerini doyunluk transportu veya basit difüzyonla geçebilir. Bu sayede iştah düzenleyen hipotalamik bölgelerde etkilidir. Ratların hipotalamusunda yeme alışkanlığını kontrol eden alanlarda, ventromedial nükleus ve paraventriküler bazı alanlarda da apelin mRNA tesbit edilmiştir. Apelin-13'ün intraserebroventriküler enjeksiyonu, beslenmede yiyecek alınımını azaltır. Ancak ratların açlığını azaltmaz. Fakat gündüz verilen apelin-12 ile beslenme stimüle edilir. Bu nedenle apelinin fizyolojik etkileri henüz net değildir. Farelerle yapılan

çalışmalarda apelinin yiyecek üzerindeki etkisi açık değildir. Fakat apelinin mide beyin adipoz doku gibi doyum kontrolündeki organlara etkisi açıktır. Son zamanlarda hem insan hem fare adipoz dokularında apelin mRNA seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında apelin yeni bir adipokin olarak adlandırılmıştır.

Obez hastalardaki bazal apelin plazma konsantrasyonu önemli ölçüde yüksektir (166). Plazma apelin seviyeleri, BMI ile korelasyon gösterir. Földes ve arkadaşları normal insan plazmasında apelin seviyelerini 89,8 pg/ml bulmuştur. Çalışmada obez hastalardaki apelin seviyesi ise 736 pg/ ml gibi yüksek değerlere sahiptir (167).

#### 2.5.2.1. Apelinin Kardiyovasküler Etkisi

Kardiyovasküler sistemde 4 çeşit etkisi vardır.

- a- Endotel bağımlı vazodilatatör
- b- Endotel bağımlı vazokonstriksiyon
- c- Pozitif inotropik etkisi
- d- Kan basıncına etkisi

Kardiyovasküler sistemde farmakolojik dozlarda kardiyak kontraktiletiyi arttırıcı etkisi vardır. Apelinin endotel bağımlı vazodilatasyon ve (+) inotropik etkileri vardır. Apelinler vazodilatör ajanların salınımını uyararak vazodilatasyona yol açarlar. Apelin c-GMP üzerinden etki ederek nitrik oksit salınımını uyararak bu etkisini oluşturmaktadır. Böylece nitrik oksit damarlarda vazodilatasyona yol açmakta ve bunun sonucunda da kan basıncı düşmektedir.

İshida'nın ratlarla yaptığı çalışmasında apelin reseptörü olmayan vasküler düz kasta, nitrik oksit aktivasyonunun olmadığı görüldü. Bu bize apelinin APJ üzerinden etki ettiğini gösterebilir. Endotel fonksiyonunun olmadığı hücrelerde APJ reseptörleri burada, direkt olarak vasküler düz kasta vazokontraksiyona neden olmaktadır (168).

Apelinin farklı bir etki mekanizması ile vazodilatasyon oluşturma etkisi ise şöyle açıklanabilir; Renin karaciğerde sentez edilen bir alfa-2 globülin olan anjiotensinojenin etkisi ile amino ucundaki lösin-valin bağını hidroliz eder. Böylece anjiotensin-I oluşur. Bir dekapeptid olan anjiotensin-I birçok dokuda; özellikle pulmoner vasküler endotelde bulunan dipeptidilkarboksiptidaz tarafından bir oktapeptid olan anjiotensin-II'ye çevrilir. Çünkü bir vazoaktif madde olan

anjiotensin-II arterioler vazokontrüksiyona neden olarak kan basıncını artırmaktadır. Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ADE) bir karboksipeptidazdır. Apelinin C-terminal fenilalanin kısmı, ADE-2 için alternatif bir substrat olur. Bu karboksipeptidaz apelindeki C-terminal fenilalanin rezidülerini parçalar. Yani anjiotensinojen yerine apelin moleküllerini kullanır. Çünkü apelin reseptörünün, Anjiotensin-I reseptörüne benzer aminoasitleri vardır. Böylece aktif anjiotensin-II oluşamaz ve bunun sonucunda vazodilatasyon ile kan basıncı düşer. Apelin düşük dozlarda arterial basıncı çok fazla etkilemez. Ancak yüksek dozda apelin ile bifazik arterial basınç cevabı oluşur. Yani önce hipertansiyon sonra da hipotansiyon meydana gelir. Bu bifazik etkisini barorefleksler aracılığı ile kalp hızını değiştirerek gerçekleştirir.

Bu bilgilere dayanarak apelinin damar üzerine etkileri;

- 1-NOS aktivasyonuna,
- 2-Apelin dozuna,
- 3-Apelin türüne,
- 4-Deneysel faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir.

Kalpdeki reseptörler üzerinde, ayrıca damarların endotel hücrelerinde etkileri vardır. Yani apelin kardiyak fonksiyonların düzenlenmesinde, hemostaz üzerinde ve damarların proliferasyonunda etkilidir.

#### 2.5.2.2. Sıvı Elektrolit Dengesine Etkisi

ADH hedef doku olan böbreğin distal ve kollektör tüplerinin suya geçirgen olmasını sağlar ve suyun geri emilimini hızlandırmaktadır. Hormon bu etkisini cAMP üzerinden gösterir. Atılan idrarda Na, Cl, fosfor, total azot miktarının fazla olması hormonun natridiüretik etkisi olarak değerlendirilmektedir.

Apelin sıvı elektrolit dengesini düzenler. Santral sinir sisteminden salınan apelin vazopressini ve başka mediatörler yoluyla da çevre dokuları ve böbreği etkilemektedir. Paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda bulunan apelin reseptörleri sinyal yayarak bu etkilerini göstermektedir. Apelinin diüretik etkisi vardır. Apelin 13 plasma ADH seviyelerini % 47'ye kadar düşürmektedir. Reaux ve ark. (169) yaptığı çalışmada apelin-13'ün sıvı hemostazını düzenleme olayları gözlemlendi.

### 2.5.2.3. Apelin ve Solunum Sistemi

Apelin solunum fizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Sıçan akciğerlerinde yüksek miktarlarda apelin ve APJ mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (170,171). Apelin-13'ün traktus solitarius mikroyenjeksiyonu apneyle sonuçlanmıştır (172). Plazma apelinini kronik parankimal akciğer hastalığında azalmıştır (173). Kronik hipoksik pulmoner hipertansiyonu olan sıçan modelinde, akciğer dokusundaki apelin konsantrasyonu azalmıştır ancak pulmoner doku kitlesinin artması sonucu toplam pulmoner apelin içeriği aynı kalmıştır (174). Pulmoner apelin içeriği hipoksiyle değişmez ve plazma apelin seviyesiyle aralarında bir korelasyon yoktur. Apelin normoksik sıçan arterinde vazokonstriktör tonusu düzenler ve bu etkisi hipokside görülmemiştir (174).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD Uyku Laboratuvarında 1 Nisan 2011-1 Ekim 2011 tarihleri arasında; OSAS tanısı konulan 44 hasta ile OSAS öntanısı ile test edilip OSAS tanısı konulmayan 30 hasta dahil edildi. OSAS tanılı hipertansif 19 hasta ile non-hipertansif 25 hasta ve 30 olgudan oluşan kontrol grubu (OSAS nedeniyle polisomnografi yapılmış ancak OSAS tespit edilmemiş) alındı. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak kardiyovasküler ve diğer sistemik muayeneleri yapıldı. Hastaların boy-kilo ölçümleri yapıldı, beden kitle indeksleri [Body Mass Index (BMI)]  $\text{ağırlık}/(\text{boy})^2 \text{ kg/m}^2$  formülünden hesaplandı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ile nabızları kaydedildi. Kan basıncı ölçümleri brakial arterden ve eş zamanlı olarak ayak bileğinden ölçüldü. Ölçülen sistolik kan basıncı değerleri oranlanarak ayak bileği-kol indeksi hesaplandı. Hastaların gündüz aşırı uykululuk halini belirlemek amacıyla hastalara Epworth Uykululuk Skalası uygulandı. Daha sonra ekokardiyografi ile rutin 2-D ve M-mod kardiyak çapların ölçümü yanında global sol ventrikül fonksiyonu (EF), sol ventrikül sistolik fonksiyonları (5 boşluktan doku Doppler değerleri), sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları incelendi. Ekokardiyografi cihazının vasküler probu ile karotis-intima media kalınlığı da ölçüldü.

#### *Laboratuvar testleri*

Tüm hastalara 8 saat açlığı takiben alınan venöz kan örneğinden rutin laboratuvar testleri (AKŞ, lipid paneli, tam kan sayımı) araştırıldı. Hastalardan fizik muayene sonucunda telekardiyogram ve solunum fonksiyon testleri, gerek görülmüşse diğer kompleks akciğer testleri uygulandı.

Sigara içen olgulara çalışmaya alınacakları gün sigara içmemeleri önerildi ve tüm olgulara ekokardiyografi ve karotis arter Doppler'i yapıldı. Karotis intima media ölçümü için birey sırtüstü yatırılıp boyun ekstansiyonda ve çene incelenen tarafın karşısına döndürülerek ölçüm yapıldı. Tarama sırasında karotid arterler transvers ve longitudinal düzlemlerde incelendi. İntima media kalınlığı (İMK), karotis bulbus dilatasyonunun sagittal olarak 1 cm altındaki proksimal segmentinde ölçülmüştür. Ortalama İMK değerlendirilirken plak kalınlığı hesaplama katılmamıştır.



Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarından 8 saatlik açlıktan sonra EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrılıp -80°C'de hastanemiz immünoloji bölümünde saklandı. Alınan kan örneklerinden ELİSA yöntemi ile apelin kitleri (Apelin-36 Human EIA kit, PHOENIX PHARMACEUTICALS, INC., USA) çalışıldı.

Çalışmayı etkileyecek hemodinamik değişiklikleri olanların ve fizik muayene ve laboratuvar testleri (akciğer testleri, rutin biyokimya, tam kan sayımı, EKG ve EKO) ile değerlendirilerek kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalığı, aritmi, renal ve hepatik disfonksiyon ya da herhangi bir sistemik hastalığa sahip olanlar çalışmadan dışlandı.

Hastalar göğüs hastalıkları kliniği tarafından öncelikle değerlendirilerek, uyku testleri yanında gerek görülen akciğer testleri yapıldı.

Bu çalışmada PSG çekimleri uyku laboratuvarında teknisyen gözetiminde ve hastaların spontan uykusunda yapılmıştır. Video kamera sistemi ile tüm gece boyunca ses ve görüntü kaydı sağlanmıştır. Hastalar normal yatağa gitme sürelerinden iki saat önce odalara alınarak, uyuması istenilen odaya alışmaları sağlanmıştır. Hastalara elektrot bağlama işleminden sonra, tüm elektrodların bilgisayardan kontrol edilmesini takiben hastalar yalnız bırakılmışlardır.

### ***Polisomnografi***

PSG ile EEG, mentalis ve submentalis EMG, sağ anterior tibial kastan EMG, ağız-burun, göğüs ve karın solunumu ve oksimetre ile tüm gece uyku incelemesi yapılmıştır. Solunum monitorizasyonu ana alete entegre edilmiş pulse oksimetre ve oro-nazal hava akımı ölçümü ile sağlanmıştır (oro-nazal kanül). Boyuna yerleştirilen mikروفon yardımıyla solunum sesleri kaydedilirken, piezoelektrik bantlar ile toraks ve abdomen hareketleri izlenerek solunum çabası tetkik edilmiştir. Arka, ön, sağ ve sol olmak üzere vücut pozisyon sensörü ile hastaların uyku esnasında pozisyonları kaydedilmiştir. Ayrıca EKG elektrotları ile gece boyunca kalp ritmi alınmıştır. Bütün işlem ve kayıtlar teknisyenin gözetimi altında olmuştur. PSG kayıtları Twin polisomnografik analiz programı kullanılarak uluslararası uyku bozuklukları kriterlerine göre (AASM 2007) skorlanmıştır. Çalışmada elde edilen PSG sonuçları ve antropometrik ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Cihazın markası Compumedics e-

serisi olup 24 kanaldır. Bilgisayar programı ile skorlanıp daha sonra hekim kontrolü ile manuel olarak değerlendirilip, raporlar sorumlu hekim tarafından açıklanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen AASM 2007 kriterlerine göre OSAS tanısı konulan 44 olgunun tamamı çalışma hakkında önceden bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'ndan 08.03.2011 tarih ve 201-11-08/03 protokol no'lu yazı ile onay alınmıştır.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 13.0 paket programı kullanılmış. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle test edilmiş, normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi (independent samples t test), normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değer alan değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları ile yorumlanmıştır. Çalışmada p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri Tablo 4’de karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları, vücut-kitle indeksleri (BMİ), diabetik, hipertansif, hiperlipidemik olgu sayıları ve olguların nabız değerleri benzer özellikte idi ( $p>0.05$ ). Diastolik ( $p=0.026$ ) ve sistolik tansiyon değerleri ( $p=0.023$ ) açısından OSAS’lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sigara içen olgu sayısı ( $p=0.009$ ) ise kontrol grubunda daha yüksek tespit edildi.

**Tablo 4.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	<b>OSAS (n:44)</b>	<b>KONTROL (n:30)</b>	<b>p</b>
Yaş (yıl)	49.8±11.5	43.03±10.89	0.164
Cins (E)	30	25	0.241
BMİ (kg/m <sup>2</sup> )	34.0±6.7	30.8±4.6	0.145
Diabetes Mellitus (n)	6	4	0.970
Hipertansiyon (n)	19	8	0.147
Sigara içen (n)	7	13	<b>0.009</b>
Hiperlipidemi (n)	9	3	0.231
Diastolik kan basıncı (mmHg)	90.0±11.8	80.0±10.7	<b>0.026</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	140.0±16.0	132.5±15.3	<b>0.023</b>
Nabız (vuru/dk)	75.9±9.8	72.7±12.2	0,214

( $p<0.05$  istatistiksel anlamlı) (BMİ: Body Mass index=Vücut Kitle İndeksi)

### 4.2. Olguların Kullandığı Antihipertansif İlaçlar

Çalışmaya dahil edilen olguların kullandığı antihipertansif ilaçlar Tablo 5’de karşılaştırılmıştır.

**Tablo 5.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Kullandığı Antihipertansif İlaçlar

	<b>OSAS (n:19)</b>	<b>KONTROL (n:8)</b>
Anjiyotensin reseptör blokeri (n)	7	2
Anjiyotensin-çevirici enzim inhibitörü (n)	5	2
ARB ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (n)	2	1
$\beta$ -bloker ve DH-KKB (n)	1	1
$\beta$ -bloker ve ACEİ (n)	1	1
ARB ve $\alpha$ -bloker (n)	1	-
Düzensiz ilaç kullanan (n)	2	1

Anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), Anjiyotensin-çevirici enzim inhibitörü (ACEİ), dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (DH-KKB)

### 4.3. Olguların Polisomnografi Çalışması Uyku Evreleri Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen olguların polisomnografi (PSG) sonuçları Tablo 6'da karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubu arasında PSG kayıtlarında uyku yeterliliği, REM, NREM Evre 1,2,3 uyku süreleri, apne-hipopne indeksi, minimum O<sub>2</sub> satürasyonu ve arousal indeksi sonuçlarına göre karşılaştırıldığında; uyku yeterliliği, REM, evre 1 ve 2 uyku süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. OSAS grubunda evre 3 uyku süresi ve minimum O<sub>2</sub> satürasyonu düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken, apne-hipopne ve arousal indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi.

**Tablo 6.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının PSG Sonuçları

	<b>OSAS (n:44)</b>	<b>KONTROL (n:30)</b>	<b>p</b>
Uyku Yeterliliği (%)	67.45±19.60	74.05±17.37	0.617
REM (%)	14.20±11.25	13.80±10.39	0.987
NREM Evre 1 (%)	2.50±8.01	2.90±8.93	0.366
NREM Evre 2 (%)	71.45±18.40	63.90±14.95	0.067
NREM Evre 3 (%)	7.55±11.20	15.30±9.90	<b>0.012</b>
Apne-Hipopne İndeksi	28.05±28.82	1.35±2.94	<b>0.000</b>
Minimum O <sub>2</sub> sat. (%)	77.00±16.05	86.00±5.50	<b>0.000</b>
Arousal İndex	19.65±20.05	13.20±11.11	<b>0.031</b>

(p<0.05 istatistiksel anlamlı), REM: rapid eye movement (hızlı göz hareketleri), sat: satürasyon.

#### 4.4. Olguların Ekokardiyografik Olarak Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olguların ekokardiyografik verileri Tablo 7’de karşılaştırılmıştır. Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çaplar, arka duvar kalınlıkları, sol atrium çapları, sol atrium maksimal ve minimal hacimleri, sol atrium sistol sonu çapları, sol ventrikül end diastolik ve sistolik hacimler, sağ ventrikül diastol ve sistol sonu çapları, aort ve pulmoner velositeler ve sağ ventrikül triküspit anüler düzlem sistolik hareket (TAPSE) değerleri her iki grup arasında benzer özellikte saptandı. Gruplar arasında interventriküler septum kalınlıkları ve aort çapları karşılaştırıldığında OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla 1,10±0,12cm’ye karşın 1,05±0,09; p=0.021, 3,07±0,25’e karşın 2,97±0,20; p=0.012).

**Tablo 7.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografi Sonuçları

	<b>OSAS (n:44)</b>	<b>KONTROL (n:30)</b>	<b>p</b>
Sol ventrikül diastol sonu çap (cm)	4.82±0.30	4.70±0.26	0.108
Sol ventrikül sistol sonu çap (cm)	3.00±0.25	2.91±0.17	0.078
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1.10±0.12	1.05±0.09	<b>0.021</b>
Arka duvar kalınlığı (cm)	1.00±0.12	1.00±0.10	0.201
Sol atrium çapı (cm)	3.80±0.36	3.70±0.19	0.096
Aort çapı (cm)	3.07±0.25	2.97±0.20	<b>0.012</b>
Sol atrium maksimum hacimleri (ml)	55.10±16.10	52.40±9.89	0.176
Sol atrium minimum hacimleri (ml)	28.50±9.10	26.70±5.69	0.143
Sol atrium sistol sonu çap (mm)	44.40±13.10	40.80±8.07	0.071
Sol ventrikül end diastolik hacimler(ml)	110.90±26.07	105.90±13.25	0.136
Sol ventrikül end sistolik hacimler (ml)	54.20±14.10	52.60±10.50	0.530
Sağ ventrikül diastol sonu çapları (cm)	3.23±0.31	3.13±0.26	0.261
Sağ ventrikül sistol sonu çapları (cm)	1.99±0.32	1.94±0.31	0.186
Aort velositesi (m/sn)	1.30±0.13	1.30±0.08	0.059
Pulmoner velosite (m/sn)	0.80±0.12	0.80±0.09	0.641
TAPSE (cm)	3.01±0.43	3.01±0.48	0.282

(p<0.05 istatistiksel anlamlı), TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketleri

#### **4.5. Ekokardiyografi İle Ölçülen Konvansiyonel Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen olguların konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen diyastolik fonksiyon parametreleri Tablo 8’de karşılaştırılmıştır. Ekokardiyografi ile ölçülen mitral A dalgası, izovolümik relaksasyon zamanı, izovolümik kontraksiyon zamanı, ejeksiyon zamanı, sağ ventrikül e ve a dalgası, sağ ventrikül e ve a dalgası hız-zaman integrali, sağ ventrikül e deselerasyon zamanı, aort ve pulmoner velositeler, sağ ventrikül izovolümik relaksasyon zamanı, sağ ventrikül izovolümik kontraksiyon zamanı ve sağ ventrikül ejeksiyon zamanı her iki grup arasında benzer özellikler gösteriyordu. Kontrol grubunda mitral E dalgası ve E/A oranı ile OSAS

grubundaki EDZ'deki yükseklik anlamlılığa yakın olmasına rağmen benzer özellikte idi (sırasıyla p=0.088, p=0.086, p=0.076).

**Tablo 8.** Ekokardiyografi İle Ölçülen Konvansiyonel Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

	<b>OSAS (n:44)</b>	<b>KONTROL (n:30)</b>	<b>p</b>
Mitral E dalgası (m/sn)	0.61±0.16	0.76±0.14	0.088
Mitral A dalgası (m/sn)	0.71±0.17	0.65±0.14	0.155
Mitral E/A	0.77±0.36	1.21±0.36	0.086
EDZ (msn)	280.1±58.3	184.5±55.5	0.076
IVRT (msn)	102.9±13.3	100.0±22.3	0.746
ICT (msn)	58.80±13.71	58.8±11.3	0.084
ET (msn)	291.1±30.3	294.1±44.0	0.494
Sağ ventrikül e dalgası (m/sn)	0.51±0.09	0.50±0.09	0.996
Sağ ventrikül a dalgası (m/sn)	0.50±0.15	0.46±0.12	0.266
Sağ ventrikül e dalgası VTI (cm)	9.27±1.44	9.83±2.88	0.338
Sağ ventrikül a dalgası VTI (cm)	7.69±3.00	9.38±3.08	0.207
Sağ ventrikül EDZ (msn)	214.0±53.4	190.7±50.1	0.582

(p<0.05 istatistiksel anlamlı), EDZ: e deselerasyon zamanı, IVRT: izovolümik relaksasyon zamanı, ICT: izovolümik kontraksiyon zamanı, ET: ejeksiyon zamanı, VTİ: hız-zaman integrali

#### 4.6. Olguların Doku Doppler Ekokardiyografik Olarak Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olguların doku Doppler ekokardiyografik verileri Tablo 9'da karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen interventriküler septum sistolik (Sm), erken diastolik (Em), geç diastolik (Am) dalga hızları, interventriküler septum izovolümik kontraksiyon zamanı (ICT), interventriküler septum ejeksiyon zamanı (ET), interventriküler septum izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT), lateral duvar sistolik ve geç diyastolik dalga hızları, lateral duvar ejeksiyon zamanı, lateral duvar izovolümik relaksasyon zamanı, lateral duvar izovolümik miyokardiyal akselerasyon zamanı, sağ ventrikül sistolik, erken diyastolik, geç diyastolik dalga hızları, sağ ventrikül izovolümik kontraksiyon zamanı, sağ ventrikül ejeksiyon zamanı, sağ ventrikül izovolümik relaksasyon

zamanı, sağ ventrikül izovolümik miyokardiyal akselerasyon zamanı, anterior duvar sistolik dalga hızları, anterior duvar izovolümik kontraksiyon zamanı, anterior duvar ejeksiyon zamanı, anterior duvar izovolümik relaksasyon zamanı, inferior duvar sistolik ve geç diastolik dalga hızları, inferior duvar izovolümik kontraksiyon zamanı, inferior duvar ejeksiyon zamanı, inferior duvar izovolümik relaksasyon zamanı, sol ventrikül miyokard performans indeksleri (MPI), interventriküler septum EMD, lateral EMD, sağ ventrikül EMD, septum, lateral, inferior, anterior, sağ ventrikül Em/Am değerleri, lateral ve septum E/Em değerleri her iki grup arasında benzer özellikler gösteriyordu. OSAS grubunda kontrol grubuna göre lateral, inferior, anterior Em ve lateral Em/Am, inferior Em/Am, anterior Em/Am değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken, kontrol grubunda ise OSAS grubuna göre lateral duvar ICT, anterior duvar Am ve lateral E/Em değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

**Tablo 9.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Doku Doppler Ekokardiyografi Sonuçları

	<b>OSAS (n:44)</b>	<b>KONTROL (n:30)</b>	<b>p</b>
İVseptum Sm (cm/sn)	6.86±1.58	6.86±1.20	0.947
İVseptum Em (cm/sn)	6.66±1.85	7.34±2.51	0.072
İVseptum Am(cm/sn)	8.59±1.77	9.05±1.80	0.969
İVseptum ICT(msn)	52.94±17.01	52.94±10.92	0.360
İVseptum ET(msn)	282.4±33.5	294.1±26.5	0.121
İVseptum IVRT(msn)	88.20±18.74	88.20±16.43	0.837
Lateral Sm(cm/sn)	8.28±2.33	8.68±2.09	0.420
Lateral Em(cm/sn)	8.40±3.24	10.80±3.24	<b>0.001</b>
Lateral Am(cm/sn)	10.60±2.70	9.90±2.25	0.163
Lateral ICT(msn)	52.90±13.92	47.00±16.64	<b>0.010</b>
Lateral ET(msn)	282.40±45.70	285.30±37.36	0.251
Lateral IVRT(msn)	88.20±20.21	82.30±15.69	0.280
Lateral IVA (m/sn <sup>2</sup> )	1.61±0.43	1.74±0.51	0.239
RV Sm(cm/sn)	12.50±3.40	12.80±2.21	0.956



**Tablo 9.** (devamı)

	<b>OSAS (n:44)</b>	<b>KONTROL (n:30)</b>	<b>p</b>
RV Em(cm/sn)	9.60±3.18	11.40±2.30	0.074
RV Am(cm/sn)	13.40±3.71	13.00±3.64	0.690
RV ICT(msn)	52.90±17.12	47.00±20.14	0.161
RV ET(msn)	252.90±39.25	258.80±32.27	0.362
RV IVRT(msn)	94.10±18.13	88.20±16.71	0.766
RV IVA (m/sn <sup>2</sup> )	2.15±0.65	2.40±0.72	0.131
Anterior Sm(cm/sn)	7.50±2.66	7.70±2.20	0.917
Anterior Em(cm/sn)	7.90±2.68	8.90±2.73	<b>0.006</b>
Anterior Am(cm/sn)	9.22±3.84	7.80±2.91	<b>0.047</b>
Anterior ICT(msn)	52.90±14.80	50.00±13.36	0.558
Anterior ET(msn)	276.50±41.14	288.20±27.73	0.189
Anterior IVRT(msn)	91.30±18.68	88.20±15.31	0.372
İnferior Sm(cm/sn)	8.00±1.67	7.60±1.46	0.939
İnferior Em(cm/sn)	7.50±2.60	9.00±2.51	<b>0.009</b>
İnferior Am(cm/sn)	10.40±2.22	10.00±2.09	0.729
İnferior ICT(msn)	52.90±12.08	50.00±14.60	0.288
İnferior ET(msn)	279.40±36.57	285.30±43.52	0.372
İnferior IVRT(msn)	88.20±16.58	82.30±14.91	0.115
MPI	0.47±0.14	0.46±0.12	0.619
IVS atrial EMD	141.20±23.53	132.30±20.02	0.485
LAT atrial EMD	147.00±22.36	152.90±27.22	0.889
RV atrial EMD	135.30±30.55	135.30±29.07	0.783
Septum Em/Am	0.78±0.24	0.80±0.46	0.202
Lateral Em/Am	0.73±0.47	0.92±0.56	<b>0.000</b>
İnferior Em/Am	0.72±0.33	0.81±0.45	<b>0.035</b>
Anterior Em/Am	0.78±0.41	1.30±0.52	<b>0.000</b>
RV Em/Am	0.74±0.24	0.76±0.28	0.194
Lateral E/Em	7.57±3.20	6.44±1.55	<b>0.023</b>
Septum E/Em	9.69±2.94	9.21±2.80	0.415

(p<0.05 istatistiksel anlamlı),**İV**:İnterventriküler septum, **Am**:Geç diyastolik miyokardiyal hız, **Em**:Erken diyastolik miyokardiyal hız, **Sm**:Sistolik miyokardiyal hız, **ICT**:izovolümik kontraksiyon zamanı, **ET**:ejeksiyon zamanı, **IVRT**:izovolümik relaksasyon zamanı, **IVA**:izovolümik akselerasyon zamanı, **RV**:sağ ventrikül, **MPI**:Miyokard performans indeksi

#### 4.7. Olguların Apelin Değerleri Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olguların apelin değerleri Tablo 10’da karşılaştırılmıştır. OSAS ve kontrol gruplarının apelin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $15.1\pm 14.3$ ’e karşın  $13.6\pm 18.4$ ;  $p=0.982$ ).

**Tablo 10.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Apelin Değerleri

	<b>OSAS</b>	<b>KONTROL</b>	<b>p</b>
Apelin değeri	$15.1\pm 14.3$	$13.6\pm 18.4$	0.982

( $p<0.05$  istatistiksel anlamlı)

#### 4.8. Olguların Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ankle-Brakial İndeks Ölçümleri Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olguların karotis intima media kalınlığı ve ankle-brakial indeks ölçüm verileri Tablo 11’de karşılaştırılmıştır. Gruplar karotis intima media kalınlığı açısından benzer özellik gösteriyordu. Ankle-brakial indeks açısından ise OSAS grubu istatistiksel olarak anlamlı düşük ( $p=0.038$ ) bulunmasına rağmen her iki grupta da değerler normal sınırlarda idi.

**Tablo 11.** Olguların Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ankle-Brakial İndeks Ölçümleri Karşılaştırılması

	<b>OSAS</b>	<b>KONTROL</b>	<b>p</b>
KAROTİS İMK(mm)	$0.62\pm 0.14$	$0.56\pm 0.11$	0.138
ABİ	$1.23\pm 0.16$	$1.35\pm 0.15$	<b>0.038</b>

( $p<0.05$  istatistiksel anlamlı), İMK: intima media kalınlığı, ABİ: ankle-brakial indeks

#### 4.9. Olguların Epworth Uykululuk Skalası Sonuçlarının Karşılaştırılması

Gündüz aşırı uykululuk halinin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem olan Epworth Uykululuk Skalası sonuçlarının OSAS grubu ve kontrol grubu

karşılaştırılmasında OSAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla 10.0±4.10, 5.50±3.35; p=0.000).

#### 4.10. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların PSG Değerleri Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen OSAS'lı hipertansif ve non-hipertansif hastaların PSG sonuçları Tablo 12'de karşılaştırılmıştır. OSAS'lı hipertansif ve non-hipertansif hastaların uyku yeterliliği, REM, NREM evre 1,2,3 uyku süreleri ve arousal indeks değerleri her iki grupta benzer özellikte bulundu. OSAS'lı hipertansif hasta grubunda OSAS'lı non-hipertansif hasta grubuna göre apne-hipopne indeksi istatistiksel anlamlı yüksek, minimum O<sub>2</sub> satürasyonu ise istatistiksel anlamlı düşük olarak bulundu (sırasıyla p=0.008, p=0.046).

**Tablo 12.** OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların PSG Değerleri

	OSAS'lı HT (+) (n:19)	OSAS'lı HT (-) (n:25)	p
Uyku Yeterliliği	64.9±16.08	76.70±21.53	0.167
REM	12.4±10.12	15.10±11.76	0.104
NREM Evre 1	2.6±6.22	2.3±9.25	0.740
NREM Evre 2	75.6±21.14	69.7±16.37	0.515
NREM Evre 3	8.20±10.76	6.90±11.73	0.618
Apne-Hipopne indeksi	44.6±28.72	18.8±25.95	<b>0.008</b>
Minimum O <sub>2</sub> sat. (%)	69.0±17.83	80.0±13.08	<b>0.046</b>
Arousal İndex	28.70±20.69	18.9±19.69	0.441

(p<0.05 istatistiksel anlamlı) REM: rapid eye movements ( hızlı göz hareketleri ), sat: satürasyon

#### 4.11. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Ekokardiyografik Olarak Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen OSAS'lı hipertansif ve non-hipertansif hastaların ekokardiyografik sonuçları Tablo 13'de karşılaştırılmıştır. OSAS'lı hipertansif ve non-hipertansif hastaların aort çapı, aort velositesi, pulmoner velosite ve TAPSE

değerleri her iki grupta benzer özellikte idi. OSAS'lı hipertansif grupta non-hipertansif gruba göre sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, sol atrium çapları, sol atrium maksimal ve minimal hacimleri, sol ventrikül end diastolik ve end sistolik hacimler, sağ ventrikül diastol ve sistol sonu çapları istatistiksel anlamlı yüksek idi.

**Tablo 13.** OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Ekokardiyografi Bulguları

	<b>OSAS'lı HT (+)</b> <b>(n:19)</b>	<b>OSAS'lı HT (-)</b> <b>(n:25)</b>	<b>P</b>
Sol ventrikül diastol sonu çap (cm)	5.00±0.29	4.75±0.26	<b>0.002</b>
Sol ventrikül sistol sonu çap (cm)	3.10±0.26	2.90±0.22	<b>0.027</b>
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1.20±0.08	1.05±0.11	<b>0.000</b>
Arka duvar kalınlığı (cm)	1.10±0.10	1.00±0.10	<b>0.000</b>
Sol atrium çapı (cm)	3.90±0.43	3.70±0.20	<b>0.001</b>
Aort çapı (cm)	3.10±0.24	3.00±0.24	0.091
Sol atrium maksimum hacimleri (ml)	63.95±18.52	52.82±9.45	<b>0.000</b>
Sol atrium minimum hacimleri (ml)	35.77±9.59	26.03±5.76	<b>0.000</b>
Sol ventrikül end diastolik hacimler (ml)	115.10±24.68	100.90±21.89	<b>0.001</b>
Sol ventrikül end sistolik hacimler (ml)	58.93±16.36	51.02±9.85	<b>0.006</b>
Sağ ventrikül diastol sonu çapları (cm)	3.30±0.32	3.10±0.30	<b>0.029</b>
Sağ ventrikül sistol sonu çapları (cm)	2.10±0.31	1.93±0.30	<b>0.002</b>
Aort velositesi (m/sn)	1.30±0.13	1.30±0.13	0.145
Pulmoner velosite (m/sn)	0.80±0.10	0.80±0.13	0.854
TAPSE (cm)	3.10±0.48	3.01±0.41	0.539

(p<0.05 istatistiksel anlamlı), TAPSE: triküspit anüler düzlem sistolik hareketleri

#### **4.12. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastalarda Ekokardiyografi İle Ölçülen Konvansiyonel Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması**

Çalışmaya dahil edilen olguların konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen diyastolik fonksiyon parametreleri Tablo 14'de karşılaştırılmıştır. Her iki grup

hastada ekokardiyografi ile ölçülen mitral E, A dalgaları ve E/A oranı, e deselerasyon zamanı (EDZ), izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT), izovolümik kontraksiyon zamanı (ICT), ejeksiyon zamanı (ET), sağ ventrikül e dalgası, sağ ventrikül e ve a dalgası hız-zaman integrali (VTI), sağ ventrikül EDZ, sağ ventrikül IVRT, sağ ventrikül ICT ve sağ ventrikül ET benzer özellikte idi. OSAS'lı hipertansif grupta mitral A dalgası ve sağ ventrikül a dalgası OSAS'lı non-hipertansif gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.

**Tablo 14.** OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastalarda Ekokardiyografi İle Ölçülen Konvansiyonel Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

	OSAS'lı HT (+) (n:19)	OSAS'lı HT (-) (n:25)	P
Mitral E dalgası (m/sn)	0.60±0.16	0.70±0.16	0.830
Mitral A dalgası (m/sn)	0.80±0.17	0.70±0.15	<b>0.030</b>
E/A	0.75±0.30	0.80±0.38	0.184
EDZ (msn)	285.0±59.8	280.00±57.36	0.187
IVRT (msn)	105.90±10.38	100.00±15.25	0.406
ICT (msn)	58.80±14.17	58.80±13.56	0.591
ET (msn)	294.1±29.36	288.20±31.59	0.723
Sağ ventrikül e dalgası (m/sn)	0.51±0.10	0.52±0.09	0.695
Sağ ventrikül a dalgası (m/sn)	0.55±0.16	0.45±0.12	<b>0.005</b>
Sağ ventrikül e VTI (cm)	9.31±2.19	9.24±2.17	0.578
Sağ ventrikül a VTI (cm)	9.43±2.88	6.72±2.95	0.079
Sağ ventrikül EDZ (msn)	265.00±56.95	182.00±46.72	0.075
Sağ ventrikül IVRT (msn)	100.00±25.45	100.00±20.02	0.876
Sağ ventrikül ICT (msn)	58.80±19.21	58.80±32.22	0.764
Sağ ventrikül ET (msn)	288.20±34.11	270.60±38.97	0.553

(p<0.05 istatistiksel anlamlı), EDZ: e deselerasyon zamanı, IVRT: izovolümik relaksasyon zamanı, ICT: izovolümik kontraksiyon zamanı, ET: ejeksiyon zamanı, VTİ: hız-zaman integrali

#### 4.13. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik Olarak Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olguların doku Doppler ekokardiyografik verileri Tablo 15'de karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen interventriküler septum (IVS) sistolik (Sm), geç diastolik (Am) dalga hızları, IVS izovolümik kontraksiyon zamanı (ICT), IVS ejeksiyon zamanı (ET), IVS izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT), lateral duvar Sm ve Am dalga hızları, lateral duvar ICT, lateral duvar ET, lateral duvar IVRT, lateral duvar izovolümik myokardiyal akselerasyon zamanı (IVA), sağ ventrikül Sm, Em, Am dalga hızları, sağ ventrikül ICT, sağ ventrikül ET, sağ ventrikül IVRT, sağ ventrikül IVA, anterior duvar Sm ve Am dalga hızları, anterior duvar ICT, anterior duvar ET, anterior duvar IVRT, inferior duvar Sm, Em ve Am dalga hızları, inferior duvar ICT, inferior duvar ET, inferior duvar IVRT, miyokard performans indeksi (MPİ), IVS elektromekanik gecikme süresi (EMD), lateral duvar EMD, sağ ventrikül EMD, inferior, sağ ventrikül Em/Am değerleri her iki grupta benzer özellikte idi. OSAS'lı hipertansif grupta non-hipertansif gruba göre IVS, lateral, anterior Em ve IVS Em/Am, lateral Em/Am, anterior Em/Am değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken, IVS ve lateral E/Em değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

**Tablo 15.** OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Doku Doppler Ekokardiyografik Sonuçları

	OSAS'lı HT (+) (n:19)	OSAS'lı HT (-) (n:25)	p
IVS Sm (cm/sn)	6.98±1.69	6.86±1.53	0.868
IVS Em (cm/sn)	5.87±1.74	7.57±1.77	<b>0.012</b>
IVS Am (cm/sn)	8.82±1.59	8.48±1.92	0.690
IVS ICT (msn)	52.94±22.28	52.94±11.51	0.763
IVS ET (msn)	270.60±36.80	294.10±30.69	0.281
IVS IVRT (msn)	94.10±17.36	82.35±19.69	0.219
Lateral Sm (cm/sn)	8.57±2.09	8.11±2.53	0.355
Lateral Em (cm/sn)	6.89±3.03	9.16±3.07	<b>0.004</b>

**Tablo 15.** (devamı)

	OSAS'lı HT (+) (n:19)	OSAS'lı HT (-) (n:25)	p
Lateral Am (cm/sn)	11.09±3.04	10.19±2.44	0.527
Lateral ICT (msn)	52.94±15.51	52.94±12.79	0.698
Lateral ET (msn)	282.40±57.93	282.40±33.02	0.513
Lateral IVRT (msn)	88.50±24.77	82.30±16.07	0.528
Lateral IVA (m/sn <sup>2</sup> )	1.64±0.49	1.59±0.43	0.789
RV Sm (cm/sn)	13.05±4.16	12.43±2.65	0.216
RV Em (cm/sn)	9.50±3.92	9.84±2.57	0.462
RV Am (cm/sn)	14.50±3.28	12.80±4.02	0.418
RV ICT (msn)	52.90±17.31	52.94±17.31	0.886
RV ET (msn)	247.10±45.79	256.40±34.38	0.790
RV IVRT (msn)	94.10±21.47	94.12±15.36	0.476
RV IVA (m/sn <sup>2</sup> )	2.33±0.63	2.02±0.64	0.129
Anterior Sm (cm/sn)	7.32±2.78	7.54±2.62	0.803
Anterior Em (cm/sn)	7.12±2.71	8.59±2.49	<b>0.016</b>
Anterior Am (cm/sn)	10.26±4.81	9.03±2.83	0.314
Anterior ICT (msn)	52.90±19.50	47.06±8.32	0.130
Anterior ET (msn)	276.50±36.68	276.50±44.83	0.858
Anterior IVRT (msn)	88.54±20.94	94.12±17.14	0.697
İnferior Sm (cm/sn)	8.00±1.66	8.11±1.65	0.203
İnferior Em (cm/sn)	6.32±2.36	8.37±2.66	0.077
İnferior Am (cm/sn)	10.64±2.44	10.30±2.09	0.720
İnferior ICT (msn)	52.90±14.96	52.94±9.68	0.607
İnferior ET (msn)	264.70±41.98	282.40±29.83	0.068
İnferior IVRT (msn)	94.12±19.39	82.30±13.99	0.298
MPİ	0.46±0.12	0.48±0.15	0.689
IVS atrial EMD	147.10±23.64	135.30±23.03	0.179
LAT atrial EMD	135.30±23.21	152.90±22.10	0.453
RV atrial EMD	141.20±34.86	129.40±26.68	0.490
IVS Em/Am	0.73±0.21	0.91±0.24	<b>0.014</b>
Lateral Em/Am	0.66±0.11	1.01±0.57	<b>0.013</b>
İnferior Em/Am	0.68±0.21	0.87±0.38	0.066
Anterior Em/Am	0.72±0.24	1.03±0.46	<b>0.013</b>
RV Em/Am	0.73±0.26	0.81±0.22	0.344
Lateral E/Em	9.85±3.93	7.03±1.80	<b>0.003</b>
IVS E/Em	11.01±3.46	8.89±2.12	<b>0.016</b>

(p<0.05 istatistiksel anlamlı), **IVS**:İnterventriküler septum,**Am**: Geç diyastolik miyokardiyal hız, **Em**: Erken diyastolik miyokardiyal hız, **Sm**: Sistolik miyokardiyal hız, **ICT**: izovolümik kontraksiyon zamanı, **ET**:ejeksiyon zamanı, **IVRT**: izovolümik relaksasyon zamanı, **IVA**: izovolümik myokardiyal akselerasyon zamanı, **RV**: sağ ventrikül, **MPİ**: Myokard performans indeksi

#### 4.14. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ankle-Brakial İndekslerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan OSAS'lı hipertansif ve non-hipertansif hastaların karotis intima media kalınlığı ve ankle-brakial indeks ölçüm verileri Tablo 16'da karşılaştırılmıştır. Her iki grup da karotis intima media kalınlığı ve ankle-brakial indeks açısından benzer özellik gösteriyordu.

**Tablo 16.** Olguların Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ankle-Brakial İndeks Ölçümleri Karşılaştırılması

	OSAS'lı HT (+) (n:19)	OSAS'lı HT (-) (n:25)	P
KAROTİS İMK (mm)	0.65±0.16	0.59±0.10	0.058
ABİ	1.26±0.15	1.20±0.17	0.785

(p<0.05 istatistiksel anlamlı), İMK: intima media kalınlığı, ABİ: ankle-brakial indeks

#### 4.15. OSAS'lı Hipertansif ve Non-hipertansif Hastaların Apelin Değerleri Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen OSAS'lı hipertansif ve non-hipertansif grupların apelin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (13.3±6.3'e karşın 16.6±8.4; p=0,362).



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada OSAS'lı hastalarda apelin düzeyleri ile kardiyak fonksiyonlar incelenmiş olup, kardiyak fonksiyonların apelin düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca hipertansif ve non-hipertansif OSAS'lı hastalarda apelin düzeylerinin kardiyovasküler sisteme olan etkisi incelenmiştir. Çalışmamızın temel sonucu apelin düzeylerinin OSAS'lı hastalarda normal populasyona göre farklılık göstermediği, kardiyak fonksiyonlarla da ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.

OSAS; uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteryel oksijen saturasyonunda azalma ile tanımlanan bir durumdur (13). OSAS'lı hastalarda tekrarlayan apne ve hipopneler nedeniyle oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi, hiperkapni ve "arousal"lara bağlı sempatik aktivite artışı kardiyovasküler komplikasyonların ileri sürülen başlıca nedenleridir (175,176). OSAS'da görülen başlıca kardiyovasküler hastalıklar sıklık sırasına göre sistemik arteryel hipertansiyon (%30-60), pulmoner hipertansiyon (%20-30), koroner arter hastalığı (KAH) (%20-30) ve konjestif kalp yetersizliği (%5-10) dir (177-179).

OSAS gelişimi için çeşitli risk faktörleri tarif edilmiştir. Üst solunum yolu genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler, OSAS'a eğilimi artırmaktadır. Yaş, cinsiyet, obezite, boyun çevresi, sigara, alkol ve sedatif ilaç kullanımı ile eşlik eden hastalıklar ileri sürülen diğer başlıca risk faktörleridir (180). Bunlar içerisinde yaş, cinsiyet ve obezite en göze çarpan risk faktörleridir. 18-45 yaşları arasında OSAS prevalansı yaşla orantılı olarak artmakta, 55-65 yaşları arasında plato çizmektedir. 65 yaş üzerinde ise prevalans 30-64 yaşa göre 2-3 kat olmaktadır (181). Yaşlanma ile vücut yağ dağılımı, doku elastikiyeti ve ventilasyonun kontrolünde ortaya çıkan değişiklikler yaş arttıkça OSAS'a olan eğilimi artırmaktadır. Çalışmamızdaki hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması  $49.84 \pm 11.50$  olup literatürle uyumlu bulunmaktadır.

Aşırı kilo ve obezite gerek eşlik edebilecek risk faktörlerinin sayısının fazla olması gerekse de yapısal olarak OSAS'lı hastalara sıklıkla eşlik etmektedir (182,183). Pieters ve ark. çalışmasında ortalama BMI:  $36 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>, Engleman ve ark. BMI: 33 kg/m<sup>2</sup>, Kribbs ve ark. BMI: 39.5 kg/m<sup>2</sup> olarak saptamıştır (184). Türkiye'de yapılmış çalışmalara göz atıldığında ise Güven SF ve arkadaşları (185) OSAS'lı 67

olgudan, hafif OSAS'lıların %69'unun, orta ve şiddetli OSAS'lıların %77'sinin obez (BMI>30) olduğunu saptamışlardır. Kırıçoğlu C. ve arkadaşları (186) ise 199 OSAS'lı olgudan %76'sında BMI'nin 26 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızdaki OSAS'lı olgularda ortalama BMI: 34.04±6.7 kg/m<sup>2</sup> olup hastalarımızın çoğu aşırı kilolu ve obez idi.

OSAS'lı hastaların %30-60'ında sistemik hipertansiyon görülmektedir. Uyku sırasında kan basıncındaki siklik paternin mekanizması muhtemelen multifaktöryeldir. Apne epizodları sırasında veya bitiminde hipoksemi, hiperkapneik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, arousal ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks arteriyel vazokonstriksiyon sonucu sistemik kan basıncında görülen geçici yükselmeler solunumun başlaması ile tekrar normal düzeylere iner (187). En çok kabul gören mekanizmalar sempatik aktivite artışı ve vasküler fonksiyon bozukluğudur. OSAS'a eşlik eden hipertansiyonun bir başka özelliği de diyastolik kan basıncındaki artışın sistolik kan basıncına oranla daha yüksek oluşudur (188). Lavie ve arkadaşları (189) topluluk tarama çalışmasında, OSAS şüphesi ile uyku kliniğine gönderilen 2677 olgudan 1426'sında OSAS saptanmış ve bu olguların %45.3'ünün hipertansif olduğu belirlenmiştir. OSAS olmayan 1249 olgunun ise %22.8'inde hipertansiyon saptanmıştır. Nieto ve arkadaşlarının (190) yaptığı çalışmada ise 6132 olguya evde polisomnografi uygulanmış, OSAS tanısı konulan 2943 olgunun %62.6'sında hipertansiyon saptanmıştır. Köktürk ve arkadaşları (191) OSAS'lı 210 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada %35'inde hipertansiyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise OSAS grubunda literatür bilgileri ile uyumlu olarak %43.1 hipertansiyon öyküsü olan hasta saptanmış olup diyastolik ve sistolik kan basınçları ölçümleri açısından OSAS grubunda her iki ölçüm değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksekti.

Apelin ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Ashley ve ark. apelinin hemodinamik etkilerini araştırdıkları kobay çalışmasında; apelinin akut ve kronik (2 haftanın üzerinde) verilmesinden sonra miyokardiyal kontraktilitenin arttığını saptamışlardır. Bu çalışma apelinin KVS üzerindeki kronik etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma olarak dikkate değerdir (192). Chong ve ark. kronik kalp yetmezliği olan hastalarda, Ellinor ve ark. ise izole atrial fibrilasyonu olan hastalarda serum apelin seviyelerinin azaldığını bulmuşlardır (193,194). Yine

Ashley ve ark. apelinin kalp yetmezliğinde tedavi amacıyla kullanılabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir (192). Apelinin kardiyoprotektif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Simpkin ve ark. miyokardiyal hasarın sınırlanması ve önlenmesinde infarktüsü takiben apelinin farmakolojik dozlarda verilebileceğini söylemişlerdir (195). Zeng ve ark. OSAS'lı obez hastalarda apelin düzeylerinin arttığını bulmuşlar. Ve apelinin OSAS gelişmesinde önemli bir rolü olduğunu belirtmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda ise OSAS ve kontrol grupları arasında apelin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Tüm sonuçların ışığında OSAS'lı hastalarda, apelin düzeylerinin kardiyak fonksiyonlar ve hipertansiyon gelişimine herhangi bir katkısı olmadığı söylenebilir. Muhtemelen eşlik eden komorbid hastalıklar gibi birçok kompleks faktörün kardiyak fonksiyonlarda bozulmalara neden olabileceği düşünülebilir. OSAS'lı hastalarda apelin düzeylerinin daha detaylı araştırılması için prospektif ve daha geniş kapsamlı takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda apelin düzeyleri OSAS'lı hipertansif ve non-hipertansif hastalarda çalışıldı. OSAS'lı hipertansif hastalarda non-hipertansif hastalara oranla yüksek bulunmasına rağmen her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Apelin düzeylerinin OSAS'lı hastalarda gerek hastalığın gelişiminde gerekse hipertansiyonun varlığı açısından bir etkisi olmadığı düşünülebilir.

OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler sistemde çeşitli değişiklikler görülebilmekte ve bu değişikliklerin bir kısmı ekokardiyografik olarak belirlenebilmektedir. Çalışmamızda OSAS ve kontrol grupları ile OSAS'lı hipertansif ve normotansif hasta grupları sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları standart "pulsed wave" ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. OSAS grubunda kontrol grubuna kıyasla sol-sağ ventrikül çapları, hacimleri, sol ventrikül duvar kalınlıkları karşılaştırıldığında interventriküler septum kalınlığı ve aort çapı artmış olarak saptandı. Çalışma grubunda hipertansiyon ve diyabet sıklığı yüksek olmamakla beraber (sırasıyla %43-%14), OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak hastalığın kendisi de kalpte anatomik ve fonksiyonel değişiklikler oluşturabilmektedir.

Çalışmamızda konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde OSAS olan hastalarda, konvansiyonel ekokardiyografi ile

ölçülen diyastolik fonksiyon parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlılığa yakın değerler bulunmasına karşın istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bu durumun nedeni olarak kontrol grubuna uyku problemi ve çeşitli risk faktörleri (HT, DM gibi) olan bireylerin alınmış olması düşünülebilir. Tamamen normal kontrol grubu seçmiş olsaydık muhtemelen diyastolik fonksiyonlarda belirgin fark görülebileceği düşünüldü. Bu konuda daha kesin kanıtlar için prospektif ve daha geniş takip çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

OSAS'ın sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini doku Doppler görüntüleme yolu ile inceleyen bir çalışmada (196); 62 hasta AHI'ne dayanarak ciddi (24 hasta), orta (18 hasta) ve kontrol (20 hasta) olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda yalnız ciddi OSAS olan olgularda belirgin sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Ekokardiyografik parametrelerden de sadece erken diyastolik velositenin (Em) OSAS olan grupta belirgin olarak azaldığı belirlenmiş (sırasıyla Em;  $6.2 \pm 0.3 \text{ cm/s}$  vs  $7.1 \pm 0.3 \text{ cm/s}$  vs  $7.3 \pm 0.3 \text{ cm/s}$ ,  $p \leq 0.023$ ) ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile OSAS şiddeti arasındaki ilişki gösteren en iyi indeks parametresi olarak göze çarpmıştır (196). Bizim çalışmamızda Doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde OSAS olan hastalarda hesaplanan Em ve Em/Am oranında azalma öne çıkan parametreler olmuştur. OSAS'lı hasta grubunda RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının doku Doppler ile incelendiği Tavit ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada (197), sadece OSAS olan ve OSAS ile birlikte sistemik hipertansiyonu olan iki hasta grubu, OSAS ve hipertansiyonun bulunmadığı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Sonuçta, RV sistolik fonksiyonunu gösteren Sm değerleri, hasta gruplarında düşük bulunurken, ICT değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. RV diyastolik fonksiyonunu gösteren Em değeri ve Em /Am oranı hasta gruplarında daha düşük bulunurken, Am değeri hasta gruplarında daha yüksek bulunmuştur ve IVRT'nin hastalarda uzadığı tespit edilmiştir. RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını kombine biçimde gösteren doku Doppler MPI'de, hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hipertansiyonu olan veya olmayan OSAS'lı hastalarda RV fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Doku Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirdiğimizde OSAS ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir. Bu durum çalışmaya

dahil edilen OSAS hastalarının yeni tanı almış olmalarıyla, hasta sayısının azlığıyla ve birçok başka faktörle açıklanabilir.

OSAS'lı hastalardaki diyastolik fonksiyon bozukluğunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. OSAS'da gece gelişen hipertansiyon atakları ve artmış sempatik sistem aktivitesine bağlı ventrikül içi basınç yükselmesinin diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir (198,199). Aort darlığı ve kronik hipertansiyon gibi ventrikülde basınç yüklenmesi oluşturan durumlarda, sarkoplazmik retikulumda kalsiyum ATPaz pompa seviyelerinin azaldığı ve ventrikülün relaksasyonunun azaldığı bilinmektedir (200). Basınç yükü bir takım hücrel sinyalleri tetiklemekte ve miyokardiyal hipertrofi ile fibrozis gelişimine neden olmaktadır. Bu durum miyokardiyal 'stiffness' artışına neden olmaktadır (201). Obstrüktif apne epizodları sırasında kapalı olan üst hava yoluna karşı zorlu inspirasyon yapılması intratorasik negatif basıncın negatifliğinde artışa neden olmaktadır. Negatif intratorasik basınç, kalbe venöz dönüşü artırmaktadır. Bu durum intrakardiyak basınç artışı ile interventriküler septumun sola doğru kaymasına neden olmaktadır. Sol ventrikül kompliyansı azalmaktadır. Negatif intratorasik basınç ayrıca torasik aortadan kanın geçişini güçleştirerek sol ventrikül ard yükünü artırıp basınç yüklenmesine neden olmaktadır. İntratorasik negatif basınçta artış ve hipokseminin birlikte etki ederek OSAS'lı hastalarda ventriküllerin diyastolik fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir (202-205).

Çalışmamızda OSAS'lı hipertansif hasta grubu ile OSAS'lı non-hipertansif hasta grubu sol-sağ ventrikül çapları, hacimleri, sol ventrikül duvar kalınlıkları karşılaştırıldığında HT olan grupta artış saptandı. Doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde ise OSAS'lı hipertansif grupta hesaplanan Em ve Em/Am oranında azalma ve E/Em oranında artış öne çıkan parametreler olmuştur. Apelin düzeyleri ile her iki subgrupta parametrelerin ilişkisiz bulunması apelin düzeylerinin gerek hipertansiyon oluşumunda gerekse sol ventrikül üzerinde gelişebilecek yapısal değişimlerde doğrudan ilişkisinin olmadığını göstermektedir. Kalpte yapısal değişimlerin gelişmesinde önemli olan temel faktörlerin hipertansiyon gibi eşlik eden risk faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. OSAS'lı hastalarda bozulmuş kardiyak fonksiyonlar üzerinde hangi faktörün daha etkili olacağı konusunda daha geniş ölçekli çalışmalar ışık tutabilir.

Sonuç olarak; bu çalışma apelinin kardiyak fonksiyonlar üzerine doğrudan etkisinin olmadığı sonucunu göstermektedir. Ancak hasta sayısının kısıtlı olması çalışma sonuçlarını etkileme olasılığı düşünüldüğünde yapılacak daha geniş çaplı araştırmalara gereksinim olduğu ortadadır.

**Çalışmanın kısıtlılıkları;** Çalışmamızın temel kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olması, prospektif bir çalışma olmamasıydı. Hastaların kardiyovasküler komplikasyonlarını takip eden geniş ölçekli prospektif bir çalışma apelin düzeylerinin kardiyovasküler komplikasyonlar ve hipertansiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

Boyun çevresinin ölçülmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarından birisiydi. Boyun çevresi her ne kadar OSAS gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri olduğu bilirse de çalışmamızda OSAS varlığının tanısı için polisomnografi sonuçları yeterli kabul edildi.

## 6. KAYNAKLAR

1. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardio-vascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.
2. Acıcan T, Gülbay BE, Uykuda Solunum Bozuklukları, Göğüs Hastalıkları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, Mart 2009; 439-446.
3. Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2000;132:758-9.
4. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
5. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005;9:131-40.
6. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
7. Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol* 2006; 26: 121-126.
8. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.
9. Koopman WJ, Moreland LW (Editor). *Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology, Fifteenth Edition* 2005; 15: 1475.
10. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
11. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.

12. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: comparison of the simplified diseaseactivity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 56-60.
13. American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Lawrence, Kansas: Allen Pres; 1997.
14. Punjabi, NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008 ; 5 : 136.
15. Stradling JR. *Thorax*, 1995.
16. Köktürk O. *Tüberküloz ve Toraks*, 1997.
17. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnea/hypopnea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur respir J* 2009; 33: 907.
18. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 : 1225.
19. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002; 347 : 498.
20. Punjabi, NM, Caffo BS, Goodwin, JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLOS Med* 2009 ; 6 : e1000132.
21. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9: 211–224
22. Norman D, Loredó JS. Obstructive sleep apnea in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008;24:151–165
23. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16(2): 210-227
24. Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E, Bleeker E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103(6pt 1): 850-855



25. Ip MS, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586.
26. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:174–178.
27. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1992;145 (2):440–444.
28. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (3):682–687.
29. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122 (3):174–178.
30. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107(6):1545–1551.
31. Patel SR. Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. *J Appl Physiol* 2005; 99:1600–1606.
32. Riha RL, Brander P, Vennelle M, Douglas NJ. A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep* 2005; 28: 315–320.
33. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL, Adult Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology and Diagnosis. *Chest*. 2007; 132: 325-337.
34. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ, Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54: 323–328.
35. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH, White DP, The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388–1395.

36. Popovic RM, White DP, Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:725–731.
37. Danny J, Eckert and Atul Malhotra, Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008. 15; 5 (2): 144–153.
38. Banno K, Kryger M.H, Sleep apnea: Clinical investigations in humans. *Sleep Medicine* 2007; (8): 400-426.
39. Wetter, D.W., et al., Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 1994. 154: 2219-24.
40. Tsutsumi, W., et al., Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2000. 54: 332-3.
41. Danny J, Eckert and Atul Malhotra, Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008. 15; 5 (2): 144–153.
42. Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med* 72:719, 1989.
43. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment-radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am* 31:931-968, 1998.
44. Suto Y, Matsuo, Kato T, et al. Evaluation of the pharyngeal airway in patients in sleep apnea: value of ultrafast MR imaging. *AJR* 160: 311, 1993.
45. Özlü T, metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Bölüm: Uykuda solunum bozuklukları. İstanbul 2010: 2097-2247.
46. American Academy of Sleep Medicin. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed-2, Wetchester, Illionis: AASM, 2005.
47. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, 2007.

48. AASM Task Force Members: Epstein LJ, Kristo D, Strollo P, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009 ; 5 : 263-76.
49. Thakkar K, Yao M. Diagnostic Studies in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin N Am* 2007 ; 40 : 785-805.
50. Köktürk O. Uygunun İzlenimi. *Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999 ; 4 : 313-321.
51. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
52. Moser NJ, Phillips B, Berry DTR, Harbison L. What is hypopnea anyway? *Chest* 1994;105:426-28.
53. Tsai WH, Flemons W, Whitelaw WA, Remmers JE. A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:43-8.
54. Tsai WH., Flemons WA., Remmers JE. A Comparison of Apnea-Hypopnea Indices Derived from Different Definitions of Hypopnea *Am J Respir Crit Care Med*:1999; 159:43-48.
55. Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44:931-938.
56. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, et al. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1300-1303).
57. Smith PL, Haponik EF, Bleecker ER. The effect of oxygen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:958-63.
58. Gleeson K, Zwillch CW, White D. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:295-300.

59. Vincken W, Guilleminault C, Silvestri L, Cosio M, Grassino A.. Inspiratory muscle activity as a trigger causing the airways to open in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:372-7.
60. Podszus T, Mayer J, Penzel T, et al. Nocturnal hemodynamics in patients with sleep apnea. *EUR J Respir Dis Suppl* 1986 ; 146 : 435.
61. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo ClinProc* 2004 ; 79 : 1036.
62. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17(1): 61–66.
63. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lücke C, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F, Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55(12):1046–1051.
64. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. 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(1):67–70.
65. Peppard PE, Young T, Patla M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000 ; 142 : 1378.
66. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: A randomised parallel trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 204.
67. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of CPAP on blood pressure in the sleep apnea-hyponea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 : 344.
68. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68.

69. Dimsdale JE, Loredó JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure : a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35 : 144.
70. Haenjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta analysis of placebo controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167 : 757.
71. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417.
72. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respr J* 2006; 27: 1229.
73. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361.
74. Barbe F, Maoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015.
75. MinaiOA, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and impact of pulmoner hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 51: 363.
76. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure:A randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006;27: 1106.
77. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046.

78. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004;90:347-52.
79. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:618-21.
80. Peter JH, Koehler U, Grote L, Podszus T. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:1572-83.
81. Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J* 2004;34:420-6.
82. Smith R, Johnson L, Rothfeld D, Zir L, Tharp B. Sleep and cardiac arrhythmias. *Arch Intern Med* 1972;130:751-3.
83. Pickering TG, Johnston J, Honour AJ. Comparison of the effects of sleep, exercise and autonomic drugs on ventricular extrasystoles, using ambulatory monitoring of electrocardiogram and electroencephalogram. *Am J Med* 1978;65:575-83.
84. Rosenblatt G, Hartmann E, Zwilling GR. Cardiac irritability during sleep and dreaming. *J Psychosom Res* 1973;17:129-34.
85. Lown B, Temte JV, Reich P, Gaughan C, Regestein Q, Hal H. Basis for recurring ventricular fibrillation in the absence of coronary heart disease and its management. *N Engl J Med* 1976;294:623-9.
86. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
87. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, Cumiskey J, Rosekind M, Schroeder JS, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term followup experience. *Arch Intern Med* 1981;141:985-8.
88. Mehra R, Benjamin Ej, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 910.
89. Gami AS, Fiedman PA, Chung MK, et al. Therapy Insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apne. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2 : 145.

90. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52 : 490.
91. Ninomiya K, Duncan WJ, Cook DH, et al. Right ventricular ejection fraction and volumes after mustard repair: correlation of two-dimensional echocardiograms and cineangiograms. *Am J Cardiol* 1981;48:317-24.
92. Hiraishi S, DiSessa TG, Jarmakani Jm, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume in children with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50:1368-75.
93. Alam M, Samad BA. Detection of exercise-induced reversible right ventricular wall motion abnormalities using echocardiographically determined tricuspid annular motion. *Am J Cardiol* 1999;83:103-5.
94. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: An echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* 2007;24:452-6.
95. Jiang L, Levine RA, Weyman AE. Echocardiographic assessment of right ventricular volume and function. *Echocardiography* 1997;14:189-206.
96. Alam M, Hoglund C. Assessment by echocardiogram of left ventricular diastolic function in healthy subjects using the atrioventricular plane displacement. *Am J Cardiol*. 1992;69:565-8.
97. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R: Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:618-28.
98. Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res* 1953;1(2):162-70.
99. Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-7.

100. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK et al. Doppler Evaluation of Left and Right Ventricular Diastolic Function: A Technical Guide for Obtaining Optimal Flow Velocity Recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271-91.
101. Larrazet F, Pellerin D, Fournier C et al. Right and Left Isovolumic Ventricular Relaxation Time Intervals Compared in Patients by Means of a Single- Pulsed Doppler, Method. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:699-706.
102. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol.* 1995 26;(2):135-6.
103. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997 Mar;10:169-78.
104. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Sep;11:849-56.
105. Ishii M, Eto G, Tei C, Tsutsumi T, Hashino K, Sugahara Y, et al. Quantitation of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease: a right ventricular myocardial performance index. *Pediatr Cardiol.* 2000 Sep-Oct;21(5):416-21.
106. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1998 1;81(9):1157-61.
107. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG, Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Jun;15(6):633-9.



108. Nishimura E, Ikeda S, Naito T, Yamaguchi K, Yakabe K, Iwasaki T, et al. Evaluation of right-ventricular function by Doppler echocardiography in patients with chronic respiratory failure. *J Int Med Res* 1995;27(2):65-73.
109. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9(6):838-47.
110. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995;26(6):357-66
111. Poulsen SH, Nielsen JC, Andersen HR. The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(5):379-84.
112. Vogel M, Schmidt M, Kristiansen SB, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility. *Circulation*; 2002;105:1693-9.
113. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Comparison of right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:566-9.
114. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al.: Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular motion: a new, rapid, and noninvasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2000;22:340-8.
115. Turhan S, Tulunay C, Ozduman CM, et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3490-3
116. Ueti O.M, Camargo E.E, UetiAde A, Lima-Filho E.C, Nogueira E. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-8

117. Vogel M, Derrick G, White PA, Cullen S, Aichner H, Deanfield J, Redington AN. Systemic ventricular function in patients with transposition of the great arteries after atrial repair. A tissue Doppler and conductance catheter study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:100-6
118. Tayyareci Y, Nisanci Y, Umman B, et al. Early detection of right ventricular systolic dysfunction by using myocardial acceleration during isovolumic contraction in patients with mitral stenosis. *European Journal of Echocardiography.* 2008;9:516-21
119. Feigenbaum H. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. Sixth edition. *Echocardiography.* Williams-Wilkin 2005; 138–180.
120. Feigenbaum H. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chamber. Feigenbaum H (Ed.). *Echocardiography.* 5 th ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1994; C3: 134–180.
121. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 331–36
122. William GA, Labowitz AJ. Doppler estimation of cardiac output: principles and pitfalls. *Echocardiography.* 1987; 4: 355–74.
123. Otto MC. Echocardiographic evaluation of Left and Right ventricular systolic function, second edition *Text book of clinical echocardiography,* 2000; 100–152.
124. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. et al. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989; 118: 1259–65.
125. Alam M, Wardelle J, Andersson E, Nordlander R, Samad B. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocar* 2000; 13: 343–52
126. Feigenbaum H. Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chambers. 5 th ed. *Echocardiography* Williams-Wilkin 1994; 143–147.

127. Hedberg P, Jonason T, Henriksen E, Lönnberg I, Nilsson G, Pehrsson K, et al. Mitral annulus motion compared with wall motion scoring index in the assesment of left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16: 622–9
128. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 979–84.
129. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiography* 1994; 7: 441–58.
130. Apostolopoulou SC, Laskari CV, Tsoutsinos A, Rammos S. Doppler tissue imaging evaluation of right ventricular function at rest and during dobutamine infusion in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 25–31.
131. Dağdeviren B, Eren M, Görgülü Ş, Soylu O, Ozer N, Yildirim A et al. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun belirlenmesinde doku Doppler yönteminin değeri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 1: 85–89.
132. Moustapha A, Lim M, Saikia S, Kaushik V, Kang SH, Barasch E. Interrogation of the tricuspid annulus by Doppler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of right-ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology* 2001; 95: 101–4.
133. Dini FL, Galderisi M, Mondillo S, De Tommasi SM. The right ventricle: role of Doppler echocardiography in clinical practice *Ital Heart J Suppl.* 2004; 5: 757–69.
134. Lnihhan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA. Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995;130:153-166.
135. Brunnazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart Jour.* 1994 ;128 ;293.
136. Nishimura RA, Abel MD, Hatle HK, Tajik J. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal doppler echocardiography; Effect of different loading condition *Circ.* 1990 ;81;1488

137. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, et. all. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
138. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
139. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
140. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81:609-14
141. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, et. all. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography:from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85- 96.
142. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, et. all. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998;81(Suppl):49G-57G.
143. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assesment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluatin of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
144. Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* 1996; 17: 940-50.
145. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, et. all. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 78: 672-83.
146. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation* 1991; 84: 977-99.

147. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, et. all. Assesment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with Standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-17.
148. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
149. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927-31.
150. Oguzhan A, Abacı A, Eryol NK ve ark. Doku Doppler görüntülemesi: sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2000; 28: 82-7.
151. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 2000; 86: 615.618.
152. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambles LE. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke andpreclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997; 131: 115.125.
153. Espeland MA, Tang R, Terry JG. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke* 1999; 30: 1047.1055.
154. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011.1053.77.

155. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
156. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
157. Tatemoto K, Fujii R, Fujino M, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-6.
158. O'Dowd BF, Chan A, George SR, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136: 355-60.
159. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000; 275: 21061-7.
160. Lee D.K, Cheng R, Fan T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor, *J. Neurochem* 2000; 74: 34-41.
161. De Falco M, Artigiano F, Cavallotti I, et al. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo* 2002; 16: 333-336.
162. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept* 2004; 118(3): 119-25.
163. Medhurst AD, Davis RP, Ellis C, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003; 84 (5): 1162-72.
164. Lee D.K., Cheng R., Nguyen T., Fan T., Kariyawasam A.P., Liu Y., Osraond D.H., George S.R., 2000. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem.* 74: 34-41

165. Zhou N, Zhang X, Fan X, Argyris E, Fang J, Acheampong E, DuBois GC, Pomerantz RJ. The N-terminal domain of APJ, a CNS-based coreceptor for HIV-1, is essential for its receptor function and coreceptor activity. *Virology*. 2003 Dec 5;317(1):84-94.
166. Heinonen M.V., Purhonen A.K., Miettinen P., Paakkonen M., Prineen E., Alhava E., Akerman K., Herzing K.H., 2005. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul. Pept.* 130,7-13.
167. Földes G., Horkay F., Szokodi L, Vuolteenaho O., Ilves M., Lindstedt K.A., Mayranpää M, Samian B., Seres L., Skauma J, P, tako-Futp 7... Kuskoaho H.. Toth M.. 2003. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308,480-485.
168. Ishida J., Hashimoto T., Hashimoto Y., Nishiwaki S., Iguchi T., Harada S., et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type I receptor in blood pressure in vivo. *J. Biol Chem.* 2004; 279: 26274-26279.
169. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortès C. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem.* 2001 May;77(4):1085-1096.
170. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000; 275: 21061-7.
171. Kawamata Y, Fujii R, Fujino M, et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001; 1538: 162-171.
172. Seyedabadi M, Goodchild AK, Pilowsky PM. Site-specific effects of apelin-13 in the rat medulla oblongata on arterial pressure and respiration. *Auton Neurosci* 2002; 101(1-2): 32-8.
173. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept* 2006; 133: 134-8.

174. Andersen C.U, Markvardsen L.H, Hilberg O, et al. Pulmonary apelin levels and effects in rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 1663-1671.
175. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:273-89.
176. Roux F, Ambrosio CD, Mohsenin V. Sleep-related Breathing Disorders and Cardiovascular Disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
177. Chokroverty S. Physiological changes in sleep. In: Chokroverty S, editor. *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999. p.95-126.
178. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998;10:227-65.
179. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-76.
180. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Özyardımcı N (Editör). 25. Yıl Akciğer Günleri kongre kitabı. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basım Evi, 2000 ; 197-213
181. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnea/hypopnea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur respir J* 2009; 33 : 907.
182. Knorst MM, Souza FJFB, Martinez D. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: association with gender, obesity and sleepiness-related factors. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(7): 490-496.
183. Mc Ardle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, et al. Longterm use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1108–1114.
184. Pieters T, Collard P, Aubert G, Dury M, Delguste P, et al. Acceptance and long-term compliance with nCPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9: 939–944.
185. Güven SF, Çiftçi TU, Çiftçi B, fiipit T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 2002;PS-614.



186. Kırışoğlu C, Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Obezitenin Etkileri. Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi zet Kitabı 2002; TP-058.
187. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997; 20(8): 794-806.
188. Gula LJ, Krahn AD, Skanes C, et al. Clinical Relevance of Arrhythmias During Sleep: Guidance for Clinicians. *Heart* 2004; 90(4): 347-52.
189. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
190. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
191. Köktürk O, Kırışoğlu C. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında kardiyovasküler hastalık prevalansı. Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi zet Kitabı 2002;TP-057.
192. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005;65: 73-82.
193. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, et al. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006, 8:355–360.
194. Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006, 27:222–226.
195. Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2007, 102: 518-528.
196. Kim SH, Cho GY, Shin C, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101:1663-1668.

197. Tavit, Y., Kanbay, A., Sen, N. et al. Comparison of right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006 Oct 20.
198. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–1904.
199. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-1835.
200. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, et al. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure: a possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res* 1993; 72: 463-469.
201. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-477.
202. Buda AJ, Pinsky MR, Ingles Jr NB, et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl Med* 1979; 301: 453-459.
203. Hedner J, Enjell H, Sellgren J, et al. Is high and Fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988; 6: 529-531.
204. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, et al. Continuous recordings of pulmonary and arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnolence with periodic breathing. *Bull Eur Physiopath Respir* 1972; 8: 1159-1172.
205. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of barore ceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1953-1957.

## 7. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ**  
**Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar**  
**Etik Kurul Başkanlığı**



**TOPLANTI TARİHİ** : 08.03.2011  
**TOPLANTI NO** : 2011/02

#### **KARARLAR :**

11 - Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-11-08/03 Protokol no'lu "Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Apelin Düzeyleri ile Hipertansiyon, Ateroskleroz ve Kardiyak Fonksiyonların İlişkisi" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Üstün'.

**Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN**  
**Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**