

**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökmen KUM

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali Rıza BİLGE**

Manisa, 2008

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| I. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| II. GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| 2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU | 5 |
| 2.1.1. NORMAL UYKU | 5 |
| 2.1.2. UYKUDAKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER..... | 6 |
| 2.1.3. OUAS' A EĞİLİMİ ARTIRAN FAKTÖRLER:..... | 9 |
| 2.1.4. OUAS' IN İLİŞKİLİ OLDUĞU KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR | 15 |
| 2.2. EKOKARDİYOGRAFI | 21 |
| 2.2.1. SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİNDE EKOKARDİYOGRAFI | 21 |
| 2.2.2. DİYASTOLİK DİSFONKSİYONUN EKOKARDİYOGRAFİK EVRELERİ | 24 |
| 2.2.3.DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME | 26 |
| III. GEREÇ VE YÖNTEM | 30 |
| 3.1. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ | 30 |
| IV. BULGULAR | 34 |
| V. TARTIŞMA | 52 |
| VI. SONUÇ VE ÖNERİLER | 56 |
| VII. ÖZET | 57 |
| VIII. SUMMARY | 59 |
| IX. KAYNAKLAR..... | 61 |

ÖNSÖZ

Kardiyoloji ihtisası yaptığım beş yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof.Dr. Talat Tavlı, Doç.Dr. Ali Rıza Bilge, Doç.Dr. Hakan Tıkız, Yard.Doç.Dr. Ozan Ütük ve Yard. Doç. Dr. Özgür Bayturan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Doç. Dr. Ali Rıza BİLGE' ye asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında vermiş olduğu destek için teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Dr. Eşref Tunçer ve Dr. Mahmut Acar' a ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, hasta bakıcı ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku hali ve aniden uyuyakalma ile şekillenen bir klinik tablodur.¹ Neden olduğu kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonların yanı sıra, trafik kazalarındaki rolü ve işgücü kaybına yol açması nedeniyle de OUAS, son dönemlerde üzerinde yoğun çalışılan bir konu olmuştur.^{2,3} Nazal olarak uygulanan sürekli pozitif hava basıncı, obstrüktif uyku apne sendromunun cerrahi dışı tedavileri içinde oldukça etkili ve en son tercih yöntemidir.^{4,5} Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisinin uyku sırasında oluşan obstrüktif apne ve hipopne epizotlarının ortadan kaldırılmasında etkili olduğu, ilk kez Sullivan ve arkadaşları tarafından 1981 yılında gösterilmiştir.⁶ Bu tarihten itibaren rutin tedavi yöntemleri arasında yer almıştır. CPAP kullanımı, uykuda meydana gelen solunum bozukluklarını engelliyerek, uyku kalitesi ve verimliliğini arttırmakta, gündüz aşırı uyku halini ortadan kaldırmakta ve uyku apnesine bağlı kardiyopulmoner ve nörolojik komplikasyonları önleyebilmektedir.^{7,8} Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), metabolik sendrom (MS), kardiyak aritmiler, sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ kalp yetersizliği, polisitemi, inme ve ani ölümdür. Bu sendromun sıklığı hipertansif hastalar arasında %50, kronik kalp yetersizlikli hastalarda %25, akut koroner sendromlularda %30, inmeli hastalar arasında %60 bulunmuştur.^{9,10} Apneler sırasında -80 cmH₂O' nun altına düşen intratorasik negatif basınç, sağ kalbe venöz dönüşü artırarak, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olur. Diğer yandan, negatif intratorasik basınç etkisi ile torasik aortadan kan geçişinin güçleşmesi, sol ventrikül ardyükünü artırır. Tüm bunlar atım volümünde

azalmaya; azalmış atım volümü ile birlikte apne sırasında oluşan bradikardi ise kardiyak debide düşmeye neden olur.^{11,12} Apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basınç dışında, OUAS' a eşlik edebilecek HT ve KAH da kalp yetersizliği nedenleri arasında sayılmaktadır.¹³ Sistolik kalp yetersizliği olan erkek hastalarda uyku apnesi sendromu % 49, santral uyku apnesi sendromu % 37, OUAS % 12 oranında saptanmıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda OUAS' ın belirleyicileri obezite ve habitüel horlama olarak bulunmuştur. Obstrüktif uyku apne sendromu, kalp yetmezliği prognozunu da kötüleştirir.¹⁴ Kalp yetmezliği olan olgularda OUAS gelişimi için risk faktörleri, erkek cinsiyet, hipokapni, atriyal fibrilasyon ve ileri yaştır.¹⁵ Obstrüktif uyku apne sendromunda artmış beyin natriüretik peptid düzeyi, AHI' de (Apne-hipopne indeksi) artış ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.¹⁶

Konjestif kalp yetmezliği olan olgularda polisomnografi endikasyonları, horlama varlığı, apne nöbetlerinin izlenmesi, paroksizmal nokturnal dispne varlığı, huzursuz uyku, sabah baş ağrıları, gün boyu aşırı uyuklama ve uykusuzluk hissidir.¹⁷ Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi ile kalp yetersizliği olan hastalarda günlük kas sempatik aktivitesinde, sistolik kan basıncında ve kalp hızında azalma izlenmektedir. Gece CPAP tedavisiyle sempatik vazokonstriktör dış akım artışının inhibisyonu, orta ve ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda günlük kan basıncının azalmasına yol açar.¹⁸ Bir çalışmada, OUAS hastalarında 60 günlük düzenli CPAP tedavisiyle bozulmuş olan bradikinine bağlı vazodilatatör yanıtın normale döndüğü saptanmıştır. Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisiyle intratorasik basınç artar, önyük, ardyük ve diyastolik doluş azalır; kardiyak performans artar.¹⁹

Pulmoner hipertansiyonun OUAS' a eşlik etmesi uzun yıllardır bilinmektedir. Uyku süresince tekrarlayan apneler sırasında oluşan alveolar hipoksiye bağlı olarak pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner basınç artışı olabilir. Hastaların % 20 kadarında gün boyu süren pulmoner

hipertansiyon ve kor pulmonale bildirilmiştir.²⁰ Bunun altındaki etken, devam eden intimal hiperplazi ve media hipertrofisi olabilir. Obstrüktif uyku apne sendromunda PHT, hipoksemi, hiperkapni varlığıyla karakterizedir ve genellikle restriktiften çok obstrüktif havayolu hastalığıyla birliktelik gösterir.¹⁹

Önceden bilinenin aksine, sağ ventrikül disfonksiyonu yalnızca eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kor pulmonale' ye bağlı olmamakta, bu değişkenlerden bağımsız olarak da sağ ventrikül bozukluğu olabilmektedir. Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisiyle sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 30' dan % 39' a yükselmektedir.²¹ Overlap sendromu veya obezite-hipoventilasyon sendromu olmayan saf OUAS hastalarında sol kalp yetmezliği, sağ kalp yetmezliğinden daha sık görülmektedir.¹⁹

Doppler ekokardiyografi sistolik ve / veya diyastolik disfonksiyon gibi kardiyak patolojileri değerlendirmede sensitif, pratik uygulanabilen ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Kullanım kolaylığına karşın bu konvansiyonel yöntemin kalbin önyük, ard yükündeki değişimlerden ve aritmilerden etkilenmesi ve sonuçların değişmesi gibi birtakım kısıtlamaları vardır.²² Ayrıca sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları konvansiyonel Doppler görüntüleme ile aynı kalp siklusunda değerlendirilememektedir. Son yıllarda kullanım alanı hızla artan doku Doppler görüntüleme ise bu kısıtlamaları ortadan kaldıran, kullanımı kolay, invaziv olmayan bir tetkiktir.²³

Konvansiyonel Doppler tekniği ile yapılan birkaç çalışmada, OUAS hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında etkilenme tespit edilmiştir. Bununla birlikte OUAS ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır. Diyabet, HT ve KAH gibi sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu yapabilecek faktörler dışlandığında, OUAS' ın sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına olan etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmanın genelinde konvansiyonel

Doppler tekniği kullanılmıştır.²⁴ Doku Doppler yöntemi ise son zamanlarda yayınlanan birkaç çalışma dışında kullanılmamıştır.²⁵

Bu alışmada OUAS' ın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına olan etkisinin, konvansiyonel pulse dalga Doppler ve doku Doppler yöntemleriyle değerlendirilmesi amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.1.1. NORMAL UYKU

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” (rapid eye movement, REM) ve olmadığı “yavaş dalga uykusu” (non rapid eye movement, NREM) olmak üzere iki ayrı evrede incelenmektedir.

I. NREM Uykusu: Dört evreden oluşur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ve Evre 4 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. Tüm gece uykusunun % 75-80' ini oluşturur. Normal popülasyonda NREM uykunun evrelere göre genel dağılımına bakacak olursak;

- NREM Evre 1: Tüm gece uykusunun % 2-5' ini,
- NREM Evre 2: Tüm gece uykusunun % 45-55' ini,
- NREM Evre 3 ve Evre 4: Tüm gece uykusunun % 20-25' ini oluşturur.

NREM uyku fiziksel dinlenmeyi sağlar. NREM Evre 3 ve Evre 4 büyüme ve hücre onarımında rol oynar. Uykunun yarısını oluşturan NREM Evre 1 ve Evre 2' nin işlevleri ise henüz bilinmemektedir.

II. REM Uykusu (paradoksal uyku): Tonik ve fazik REM olmak üzere iki bölümde incelenir. Normal popülasyonda tüm gece uykusunun % 20-25' ini oluşturur. REM uykusunun ruhsal dinlenmenin sağlandığı ve rüyaların görüldüğü dönem olduğu bilinmektedir. Uyku süresince, REM dönemi 90–120 dakika aralarla gerçekleşir ve 5–30 dakika süren sikluslar halinde gece boyunca 4–6 kez tekrarlanır. REM döneminde solunum ve kalp hızı düzensizleşir, kas tonusu azalır ve düzensiz kas hareketleri ortaya çıkabilir; sonuç olarak REM beyin aktif olduğu bir dönemdir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır.²⁶

2.1.2. UYKUDAKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Uykunun non-REM ve REM dönemlerinde farklı fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Uykudaki fizyolojik değişiklikler, somatik ve otonom sinir sistemlerini etkileyerek; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, renal, seksüel ve termoregülasyon sistemlerinin fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Tablo-1' de uykunun çeşitli sistemler üzerine fizyolojik etkileri görülmektedir.²⁷

Uyku sırasında, solunum ve kardiyovasküler sistemde oluşan fizyolojik değişiklikler, otonom sinir sisteminde sempatik-parasempatik dengelerin değişmesine bağlıdır. Uykuda parasempatik aktivasyon artışı ile kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi ve periferik damar direnci, non-REM ve REM fazlarında azalır. Ancak REM fazında aralıklarda oluşan, vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlar nedeniyle, kan basıncı ve kalp hızı değişkenlik gösterir. Derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilen Non-REM Evre 3 ve 4' de kan basıncı % 10-15, kalp hızı ise % 5-10 oranında düşer. REM döneminde ise Non-REM dönemine kıyasla kan basıncı % 5 daha yüksek olmasına karşın, genellikle uyanıklık dönemindeki kan basıncının altındadır. REM döneminde, sempatik aktivasyon ve hemodinamideki tüm bu değişiklikler ve trombosit agregasyonunda artma nedeniyle, miyokard infarktüsü, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler sıklıkla uykunun REM fazında görülmektedir.²⁸

Tablo-1: Uykudaki Fizyolojik Değişiklikler

| | Uyanıklık | Non-REM uyku | REM uyku |
|--|-----------|---------------|------------------|
| Parasempatik aktivite | ++ | +++ | ++++ |
| Sempatik aktivite | ++ | + | ++ veya azalır |
| Kalp hızı | N | Bradikardi | Bradi-taşiaritmi |
| Kan basıncı | N | Azalır | Değişkendir |
| Kardiyak debi | N | Azalır | Azalır |
| Periferik damar direnci | N | N veya azalır | Azalır |
| Solunum sayısı | N | Azalır | Değişkendir |
| Alveolar ventilasyon | N | Azalır | Azalır |
| Üst havayolu kas tonusu | ++ | + | Azalır veya - |
| Üst havayolu direnci | ++ | +++ | ++++ |
| Hipoksik-hiperkapnik ventilatuar yanıt | Normal | Azalır | Azalır |
| Serebral kan akımı | ++ | ++ veya +++ | ++++ |
| Termoregülasyon | ++ | + | - |
| Gastrik asit sekresyonu | N | Değişken | Değişken |
| Gastrik motilite | N | Azalır | Azalır |
| İntestinal motor aktivite | N | Azalır | Azalır |
| Penil tümşans | Normal | Normal | Artar |

N:Normal, +:Hafif, ++:Orta derecede, +++:Belirgin, ++++:Çok belirgin, -:Yok

Tarihçe: Hastalığın patofizyolojisi hakkında tanımlar çok yeni olsa da, MÖ 350 yıllarına uzanan bir tarihi bulunmaktadır. Bu dönemde Dionysus adlı obez bir imparatorun uykusunda giderek artan boğulma şikâyetlerinin olduğundan bahsedilmektedir. Aynı şekilde Napolyon' un da apne hastası olduğu düşünülmektedir. 1836 yılında Charles Dickens yazdığı bir kitabında geçen karakterde, "The posthumous papers of the Pickwick Club", bu hastalığı çok net tanımlamış ancak bunun literatüre geçişi ilk 1956 yılında Burwell ve ark. tarafından "Pickwick Sendromu" adı altında gerçekleşmiştir.²⁹ Bu sendromun özelliği, obezitenin eşlik ettiği kronik alveolar hipoventilasyon ve sağ kalp yetmezliğiydi. Bu tip hastalarda gece uykuda periyodik solunum ve gündüz uyuklama hali vardı.³⁰ Pickwick sendromu tanımı ve geniş çevrelerce benimsenmesi için yapılan çalışmalar, buna bağlı obezite ile hipoventilasyon arasındaki ilişkinin daha belirgin hale gelmesini ve OUAS' ın ortaya çıkmasını sağladı. Obstrüktif uyku apne sendromunun tanımı ilk defa 1976 yılında

Guilleminault ve ark. tarafından gerçekleştirildi.³¹

Epidemiyoloji: Günümüzde OUAS' ın prevalansı erişkin popülasyonda; kadında % 1.2–2.5 ve erkekte % 1–5 olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar, epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yaşları 30 ile 60 arasında değişen 602 erkek ve kadın olgu PSG ile değerlendirilmiş; erkekte % 24, kadında % 9 oranında OUAS tespit edilmiştir. Bu grupta gündüz aşırı uykululuk sırasıyla % 22 ve % 17, OUAS prevalansı da erkekte % 4, kadında % 2 bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek prevalans 45–64 yaşları arasında % 4.7 olarak saptanmış, 64 yaş ve üzerinde ise % 1.7 olarak bulunmuştur.³² Türkiye' de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı % 0.9-1.9 olarak bulunmuştur.³³

Tanım ve Risk Faktörleri: Uyku apnesinin en önemli özelliği, uyku sırasında, üst hava yolunun kollapsı ile solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir. Solunum, tamamen (apne) veya kısmen (hipopne) engellenebilir. Erişkinlerde apne; solunumun en az 10 saniye süre ile tamamen kesilmesi ve hipopne; solunumun en az 10 saniye süre ile % 50 oranında azalması olarak tanımlanmıştır.³⁴ Birçok klinisyen, hipopne tanımına, en az % 3-4' lük bir oksijen desatürasyonu ve/veya arousalı' da (daha hafif bir uyku evresine geçme) ek olarak gerekli görmektedir. Uykunun her saati başına düşen apne ve hipopnelerin ortalama toplamı, apne-hipopne indeksi (AHİ) veya solunumsal sıkıntı indeksi (SSİ) olarak tanımlanır. Apne-hipopne indeksi, uyku apnesinin derecesini belirlemede genel bir kabul kazanmışsa da, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ), arousal sayısı gibi değişkenler de sıklıkla kullanılmaktadır.

2.1.3. OUAS' a Eğilimi Artıran Faktörler:

I. Yaş

II. Cinsiyet

III. Genetik özellikler

IV. Obezite (boyun çevresinin genişliği ve kısa kalın boyun)

V. Kraniofasial anomaliler (retrognati, mikrognati)

VI. Sigara, alkol, hipnotik ilaç kullanımı

I. Yaş: Bu sendromda iki farklı yaş grubunda insidans artmaktadır. İlki, tonsiller hipertrofi veya çene anomalilerine bağlı olarak çocukluk çağı, diğeri ise 45–65 yaşları arasındadır. Yaşla insidansın arttığı gösterilememiş, fakat son yıllarda yapılan bir çalışmada, beden kitle indeksi (BKİ) değişimlerinden bağımsız olarak, OUAS şiddetinin ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir.³⁵

II. Cinsiyet: Genel popülasyonda OUAS' lı erkek / kadın oranı; 2.5 / 1 olarak saptanmıştır.³¹ Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir.³⁶ OUAS prevalansı, kadınlarda menopozdan sonra artmaktadır, bu da OUAS' da kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir. Erkeklerde üst hava yolunun mekanik özellikleri, kadınlarınkı ile karşılaştırıldığında, bazı farklılıklar göze çarpmaktadır.³⁷ Whittle ve ark. magnetik rezonans görüntüleme kullanarak, boyun yumuşak doku hacmi ve yağ dağılımı açısından yaş, BKİ ve Epworth uykululuk skalası sonuçları eşleştirilmiş, normal kiloda erkek ve kadın olguyu karşılaştırmışlar ve total boyun yumuşak doku hacmi ile farengeal yağ dokusu kitlesinin erkekte daha fazla olduğunu göstermişlerdir.³⁸

III. Genetik Özellikler: OUAS' ın hem semptom hem de laboratuvar bulguları, hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir.³⁹

IV. Obezite: OUAS için obezite önemli bir risk faktörüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997' de, BKİ: 26-30 kg/m² olan erişkinleri "kilolu", BKİ > 30kg/m² olanları ise "obez" olarak tanımlamıştır.⁴⁰ Obezitenin üst hava yolunu daraltarak, kollapsa neden olması konusunda, çeşitli potansiyel mekanizmalar öne sürülmüştür. Genel olarak obez OUAS' lı olgular, daha büyük bir dil ve daha dar bir üst hava yolu geçişine sahiptir.⁴¹ Ayrıca, obez OUAS' lı hastalarda solunum kas gücünün azaldığı da gösterilmiştir.⁴² Bu nedenle, santral obezite ile OUAS birlikteliği, anormal üst hava yolu kas fonksiyonu ile ilişkilendirilebilir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, kilo kaybından önceki ve sonraki çalışmalar, üst hava yolunda yapısal değişimlerden çok fonksiyonel değişimler olduğunu göstermektedir.⁴³ Yayınlanmış epidemiyolojik çalışmaların çoğu obezitenin, OUAS riskini arttırdığını göstermektedir. Boyun çevresi ve bel / kalça oranının OUAS riski için önemli belirleyiciler olduğu öne sürülmüş, fakat bu bazı çalışmaların bulguları ile desteklenememiştir.⁴⁴

V. Üst Hava Yolu Anatomisi: Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Retrognati veya mikrognati gibi kraniofasial anomaliler ve nazal septum deviyasyonu üst hava yolu geçişini daraltarak, uyku apnesine eğilim yaratır.^{45,46} Obstrüksiyonun bir başka potansiyel nedeni de, yağ depolanması veya büyük tonsillere bağlı olarak üst solunum yolunda yumuşak doku kitlesinin normalden fazla olmasıdır.^{47,48} Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dil kökünün üst solunum yolunu tıkanmasına yol açarak uyku apnesinin şiddetini arttırabilir.⁴⁹ Akromegali ve hipotiroidizm gibi hastalıklar da üst hava yolu pasajını daraltarak uyku apne hipopne sendromuna yol açabilir.^{50,51}

VI. Alkol ve Sigara: Issa ve ark. yaptığı bir çalışmada, alkolün, farenksin dilatatör kas aktivitesini bozduğu ve apnelere arousal cevabını azalttığı için, OUAS' ın şiddetini arttırdığı göstermiştir.⁵² Aynı çalışmada, apnelerin sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Stradling ve Crosby, sigara ve OUAS arasında bir ilişki gösteremezken, Wisconsin uyku kohort çalışmasında ise bağımsız bir ilişki saptanmıştır.⁵³ Sigara, hem kadın hem de erkekte doza bağımlı olarak horlama prevalansını arttırmaktadır.³¹

Klinik Bulgular: Horlama, uyku apne sendromunun en sık görülen bulgusudur. Horlama şikâyeti bulunanların % 35' inde uyku apne sendromu vardır.⁵⁴ Horlama her iki cinste de görülmekte ancak erkeklerde daha sık oranda izlenmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, orta yapılı erkeklerin % 9-24' ünün, orta yapılı kadınların ise % 4-14' ünün horladığını göstermektedir.⁵⁵ Uyku apne sendromu, süt çocuklarında da görülmekte olup, ani çocuk ölümü sendromuna yol açabilmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu hastaları, uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle bunlara tanık olarak hekime başvurmasını sağlayan genellikle eşleri veya yakınlarıdır. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren de 2 dakikaya kadar uzayabilir. Apnenin, hasta veya hasta yakını tarafından tarif edilmesi OUAS' ı düşündüren en önemli veridir.⁵⁶ Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler.⁵⁷ Bir çalışmada gündüz aşırı uyku hali olan hastalar arasında OUAS prevalansı erkeklerde % 84, kadınlarda % 60 bulunmuştur. Bu çalışma OUAS' lılarda gündüz uyku halinin sık görülen, ancak çok özel olmayan bir semptom olduğunu göstermektedir. Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem Epworth uykululuk skalasıdır. Subjektif bir testtir. Obstrüktif uyku apne sendromunun majör semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku halini objektif olarak ortaya koyan test "Multipl Sleep Latency Test (MSLT)" dir. Bu test ile uykuya

dalmak için geçen süre ölçülür. Normal insanlarda bu süre 10-15 dakika iken OUAS' lı olgularda bu süre 1-2 dakikadır. Sabah baş ağrıları, unutkanlık, hafıza kusurları, dikkat azlığı ve konsantrasyon bozukluğu gibi nöropsikolojik bozukluklar genellikle hastanın önemsemediği belirtilerdir. Uyku fragmantasyonuna bağlı olarak uykunun kalitatif ve kantitatif olarak bozulması, anksiyete, sinirlilik ve hatta depresyon gibi bozukluklara yol açabilir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, libido azalması gibi cinsel problemler siktir. Bir çalışmada libido azalması ve impotans görülme sıklığı % 28 olarak saptanmıştır.⁵⁶

Tanı: Klinik tabloyu OUAS olarak isimlendirebilmek için, semptomların yanı sıra laboratuvar bulgularının da olması gerekmektedir. Tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir (PSG). Apne-hipopne indeksinde (AHİ) 5 / saat ve üzeri değerler, OUAS için sınır olarak kabul edilmiş, fakat bunun gündüz semptomları ve hastalığın uzun dönem komplikasyonları ile yeteri kadar doğru orantı gösterdiği henüz tam olarak kesinleşmemiştir.⁵⁸ Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti AHİ değeri ile ifade edilir (Tablo-2). Obstrüktif uyku apne sendromunda en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo-3' de belirtilmiştir. Genellikle hastalar gürültülü horlama ve gündüz aşırı uykululuk anamnezi verirler ve takip eden yıllar içinde OUAS tanısını alırlar.⁵⁹ Tedavi almamış hastaların prognozunu hedef alan çalışmalar, OUAS' ın progresif bir hastalık olduğunu desteklemektedir.⁶⁰

Tablo-2: OUAS Sınıflandırması

| | |
|-----------|--------|
| AHİ < 5 | NORMAL |
| AHİ 5-15 | HAFİF |
| AHİ 15-30 | ORTA |
| AHİ >30 | AĞIR |

Horlama, OUAS' in en sık rastlanan gece semptomudur ve horlama olmaksızın apne görülmesi nadirdir.⁶¹ Epidemiyolojik çalışmalar, tek başına horlamanın, vasküler hastalıklar için bir risk olduğunu göstermektedir. Horlama, 30–40 yaşları arasında, kadınlarda % 5, erkeklerde % 10 oranlarında görülürken, 50–60 yaşları arasında rakamlar, % 15 ve % 20' ye yükselmekte, 60 yaş üzerinde ise, prevalans eşitlenmektedir. Horlama, OUAS' da hastayı hekime yönlendiren anahtar semptomdur. Horlaması olan erkek olgularda, 10 yıl içinde OUAS gelişme riski yüksektir.

Tablo-3: OUAS' da En Sık Rastlanan Semptom ve Bulgular

| |
|--|
| 1- Horlama |
| 2- Tanıklı apne |
| 3- Gündüz aşırı uyku hali |
| 4- Unutkanlık |
| 5- Kişilik bozukluğu |
| 6- Gece terlemesi |
| 7- Gece sık idrara çıkma |
| 8- İmpotans libido azalması |
| 9- Sabah baş ağrıları ve aşırı yorgunluk |

OUAS' da gece semptomları, hasta tarafından genellikle göz ardı edilse de, gündüz semptomları oldukça dikkat çekicidir. Gündüz aşırı uyku hali; günlük aktiviteyi, iş performansını ve trafikte araba kullanmayı engelleyecek kadar ağır olabilmektedir. Gündüz aşırı uyku hali (Excessive Daytime Sleepiness; EDS) en rasyonel olarak Epworth Uykululuk Skalası

(Epworth Sleepiness Scale; ESS) ile saptanabilmekte ve bir dizi çalışmada gösterildiği üzere hastalığın şiddeti ile yakından ilişkilidir. Tablo-4' de ESS bileşenleri ve hesaplama yöntemi gösterilmiştir.

Tablo-4: Epworth Uykululuk Skalası

| |
|---|
| 1.Otururken, okurken |
| 2.Televizyon seyredirken |
| 3.Tiyatro, toplantı salonları gibi genel yerlerde inaktif olarak otururken |
| 4.Araba içinde ara vermeden 1 saatlik sürede yolculuk yaparken |
| 5.Öğleden sonra dinlenirken |
| 6.Bir başkasıyla oturup konuşurken |
| 7.Alkol almadan öğle yemeğinden sonra otururken |
| 8.Araba kullanırken trafikte birkaç dakikalık sürede dururken |
| <i>"iç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma var mı?" sorularına hastanın aşağıdaki seçeneklerden biriyle cevap vermesi istenir.</i> 0 -asla yok 1 -hafif derecede var 2 -orta derecede var 3 -ileri derecede var |
| Tüm sorular cevaplanarak, her bir cevabın karşılığı puan toplandığında hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilir. |

2.1.4. OUAS' ın İlişkili Olduğu Kardiyovasküler Hastalıklar

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; sistemik HT, inme, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve PHT' dir.

Sistemik Hipertansiyon: Obstrüktif uyku apne sendromunun en sık görülen kardiyovasküler sistem komplikasyonudur. Obstrüktif uyku apne sendromunun sistemik HT için bağımsız bir risk faktörü olduğu yaş, cinsiyet, BKİ, alkol kullanımı, sigara gibi HT gelişimine katkıda bulunan ortak faktörler olması nedeniyle tartışmalıdır.⁶² Obstrüktif uyku apne sendromu ile HT arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada bu değişkenler yeterli kontrol edilememiştir.⁶³ Etkisi az veya orta derecede olmakla birlikte son yapılan popülasyon temelli çalışmalarda OUAS' ın HT için bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur.^{64,65,66,67}

Sistemik HT gelişme riskinde OUAS şiddeti ile doğru orantılı bir ilişki mevcuttur. Wisconsin Sleep Cohort çalışmasında AHI > 15 olan hastalarda HT gelişme riskinin uyku apnesi olmayan hastalara göre 4,5 kat arttığı saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, BKİ, sigara, alkol kullanımı gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltilme yapıldığında, artmış risk 2,9 kat olarak saptanmıştır. Günümüzde ilk kez OUAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi' nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında sayılmaktadır.⁶⁸

İnme: İnme geçiren hastalarda OUAS insidansı artmış olarak gözlenmiştir. Bir vaka-kontrol çalışmada horlaması olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında inme rölatif riskinde 10,3 artış bulunmuştur.⁶⁹ Hipertansiyon, obezite, alkol, KAH gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltilme yapıldığında, OUAS öyküsü olan bireylerde inme riskinde 8 kat artış olduğu gözlenmiştir.⁷⁰ Springgs ve ark., horlama öyküsü olanlarda inme rölatif riskinde 3,2 artış olduğunu bildirmişlerdir.⁷¹ Yine Neau ve ark., habitüel horlaması olanlarda inme rölatif riskinde 3,37 artış olduğunu

bildirmişlerdir.⁷² Obstrüktif uyku apne sendromu ile inme arasındaki ilişkinin nedenleri arasında birçok faktör öne sürülmektedir. Apne sırasında serebral kan akımında dalgalanmalar olmaktadır. Birçok çalışmada, obstrüktif apne sırasında intrakraniyal basınç artışı olduğu ve

serebral perfüzyonun azaldığı gösterilmiştir.^{73,74} Bir transkraniyal Doppler çalışmasında, orta serebral arter kan akımında obstrüktif apne sırasında % 15 ile % 20 arasında azalış saptanmıştır.⁷⁵ Apne sonlanmasında ise kan akımında % 15 artış, takipte ise bazal seviye ile karşılaştırıldığında % 23 azalış saptanmıştır.⁷⁶ Hiperkapniye cevap olan serebral vazodilatasyonda azalma olduğu ve bunun n-CPAP tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır.⁷⁷

İskemik Kalp Hastalığı: İskemik kalp hastalığı ile OUAS arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar vardır. Bir çalışmada önemli OUAS olan hastalarda % 50 oranında iskemik kalp hastalığı saptanmıştır.⁷⁸ Mooe ve ark. çalışmasında anjiyografi ile KAH tespit edilen olgularda polisomnografi ile erkeklerin % 37' sinde, kadınların % 30' unda OUAS (AHI > 10) saptanmıştır.⁷⁹ Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda OUAS' ın ciddiyeti ve noktürnal hipoksi ile korale gece elektrokardiyografide (EKG) ST segment değişiklikleri mevcuttur.^{80,81,82} Apne epizodlarına bağlı hipoksemi, sistemik HT ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı koagülasyon anormalliklerinde artmış kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromunda total serum fibrinojen ve kan viskozitesinde artış saptanmıştır.⁸³ Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda trombosit aktivasyonunda, trombosit agregasyonunda artış mevcuttur ve n-CPAP tedavisi ile normale dönmektedir.⁸⁴ Doku tipi plazminojen aktivatör inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitöründe artış ve fibrinolitik aktivitede azalma saptanmıştır.⁸⁵ Aterosklerozun önemli mekanizmalarından biride endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan

inflamasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunun kanıtı olan asetilkolin ile yapılan kolinerjik stimülasyona vazodilatasyon cevabı, OUAS olan hastalarda azalmıştır.^{86,87} Ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan birçok mediyatör OUAS olan hastalarda da anormal bulunmaktadır. Örneğin, C-reaktif protein (CRP) OUAS olan hastalarda yüksek bulunmaktadır.⁸⁸ Hem CRP hem de interlökin 6 (IL-6) seviyeleri (OUAS' lı hastalarda artar) n-CPAP tedavisi ile azalmaktadır.⁸⁹ Reperfüzyon hasarlanmasına benzer şekilde tekrarlayan apne epizodlarına bağlı hipoksi ve ardından oluşan reoksijenizasyon vasküler endotelyumda oksidatif stresi indüklemektedir.⁹⁰ Oksidatif strese bağlı oluşan serbest oksijen radikalleri kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Nötrofil süperoksit jenerasyonu, OUAS olan hastalarda belirgin olarak artmıştır ve n-CPAP tedavisi ile azalmaktadır.⁹¹

Konjestif Kalp Yetersizliği: Obstrüktif uyku apne sendromu konjestif kalp yetersizliği ile ilişkilidir.⁹² Uyku-solunum problemleri konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda primer olarak obstrüktif olabildiği gibi primer olarak santral (Cheyne-Stokes solunumu, santral uyku apne sendromu) olabilmektedir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumun sebebi artmış karbondioksit kemosensitivitesi ve hiperventilasyondur.^{93,94} Yine konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda artan santral venöz basıncı, üst hava yollarında ödem oluşturarak kollapsa neden olabilmektedir.⁹⁵ Primer nedenin obstrüktif apne olduğu hastalarda, konjestif kalp yetmezliğinin nedeni ise apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basıncın, eşlik edebilecek HT ve KAH' ın olabileceği düşünülmektedir.⁹⁶ OUAS, hem sistolik fonksiyon hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Hedner ve ark. sol ventrikül (LV) hipertrofinin normotansif OUAS' lı hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir.⁹⁷ Konjestif kalp yetersizliği olan santral uyku apne sendromlu hastalarda n-CPAP tedavisinin LV fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmiştir.⁹⁸ Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan OUAS' lı

hastalarda da n-CPAP veya UPFP ile düzelme olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.⁹⁹

Kardiyak Aritmiler: Her apne siklusunda kalp hızında çeşitli değişimler olmaktadır. Non-REM uykusunda kalp hızı artarken, REM' de azalma eğilimindedir.¹⁰⁰ Apnenin üçüncü dönemi "arousal" veya hiperventilasyon ile sonlanırken, ani bir taşikardi oluşmaktadır. Bu tipik patern, normal kişilerde görülen solunumsal sinüs aritmisinin abartılmış bir şekli olarak kabul edilmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda kardiyak aritmi ve ileti bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Bu konuda, 1977 yılından bugüne kadar birçok araştırma yayınlanmıştır. Obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili en sık gözlenen aritmi kalp hızında görülen döngüsel varyasyondur. Bu varyasyon apne sırasında progresif bradikardi gelişimi ve apne dönem sonunda solunumun sağlanması ile taşikardi gelişimi ile karakterizedir. Apne sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basıncın artışı vagus sinirini ve hipokseminde karotid cisimciği uyarması ile bradiaritmiler oluşmaktadır. "Arousal" oluşumu ile apnenin sonlanması ile vagal stimülasyon azalmakta, katekolamin salınımı artmakta ve böylece taşiaritmiler oluşmaktadır.¹⁰¹ Guilleminault ve ark. 400 olguluk geniş serisinde; % 7 sinüzal bradikardi, % 11 sinüzal arrest, % 8-20 Atriyovenriküler (AV) blok saptanmıştır.¹⁰² Bu bradiaritmiler OUAS' ın ciddiyeti ile ilişkilidir ve n-CPAP tedavisi ile normale dönebilmektedir.^{103,104} En sık görülen taşiaritmiler ise ventriküler erken vurulardır. Prematür ventriküler vuru prevalansı, AHİ ve noktürnal desatürasyon derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır.^{105,106,107} Ventriküler taşikardi ve supraventriküler taşikardilerin OUAS ile ilişkili olduğu ve n-CPAP tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir.¹⁰⁸ Uykuda solunumsal bozukluklarda, atriyal fibrilasyon riski 2,8 kat fazladır.¹⁰⁹

Pulmoner Hipertansiyon: Yapılan ilk çalışmalarda pulmoner ve kardiyak hastalık varlığı kontrol edilmemesi nedeniyle OUAS' lı hastalarda, PHT prevalansı % 60 olarak bildirilmiştir ve bu durum gece hipoksileriyle açıklanmıştır.¹¹⁰ Daha sonra yapılan çalışmalarda ise OUAS' lı hastalarda pulmoner arter basıncında ani artışların sık olduğu, ancak kanıtlanmış PHT' nin yaklaşık % 20 oranında görüldüğü öne sürülmüştür.¹¹¹ Bu çalışmalarda OUAS' in ciddiyeti ile PHT ciddiyeti her zaman korale bulunmamıştır, fakat BKİ, parsiyel oksijen basıncının düşüklüğü gibi bazı faktörlerle orta derecede PHT' nin ilişkili olduğu bildirilmiştir. İki çalışmada n-CPAP tedavisi ile pulmoner arter basıncının düştüğü saptanmıştır. OUAS' lı hastalarda PHT sıktır ve n-CPAP tedavisi ile düzeltilmektedir.^{112,113}

Sağ Kalp Fonksiyonu: Önceleri OUAS' daki sağ ventrikül disfonksiyonu, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kor pulmonaleye bağlanmış¹¹⁴; fakat yeni çalışmalar, bu değişkenlerden bağımsız olarak sağ ventrikül bozukluğu olabileceğini göstermiştir. Bu bozukluk; AHİ ve noktürnal hipoksi ile ilişkili, yaş, BKİ ve solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkisizdir. 6-24 aylık CPAP tedavisi ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 30'dan % 39' a yükselmektedir.¹¹⁵

Tedavi: Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu tedavisinin alternatifleri arasında zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt ve cerrahi tedavi (uvulopalatinofarengoplasti, trakeostomi, maksillofasial cerrahi) yer almaktadır. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromlu hastalarda zayıflama ile AHİ' de azalma ve uyku kalitesinde düzelme görülür. Üstelik sırtüstü pozisyonda uyumanın engellenmesiyle hafif pozisyona bağımlı OUAS' lılarda, uykudaki solunum bozukluklarının düzeldiği görülmüştür. Bugüne kadar, OUAS' in tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur.

Nazal CPAP' ın 1981' de Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invaziv olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme girmiştir. Nazal maske ile uygulanan CPAP, hastalığın

tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir.¹¹⁶ Taşınabilir aygıtların kullanılması ile tanı şansı yükselmiş, ayrıca hastalığın kardiyovasküler sistem üzerine olan komplikasyonlarının da farkına varılmıştır. Otomatik CPAP aygıtı kullanımı, daha konforlu olmakla beraber, gerekli basıncı uygulayıp uygulamadıkları tartışmalıdır ve etkinliği büyük ölçüde hastanın kompliyansına bağlıdır.

2.2. EKOKARDİYOGRAFI

2.2.1. SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİNDE EKOKARDİYOGRAFI

Ekokardiyografi klinik kardiyoloji de kolay uygulanabilir, tekrar edilebilir, hastaya acı vermeyen, teşhis ve takipte hızla sonuca götüren non-invaziv bir tanı yöntemidir. Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde daha çok M-mode ve iki boyutlu, diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ise pulse-wave (PW) Doppler kullanılır.

Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde kantitatif değerlendirme: Sol ventrikül sistolik fonksiyonları sistol sonu ve diyastol sonu endokardiyal sınırlar belirlenerek bir ya da birden fazla tomografik planda değerlendirilebilir. Bu hesaplamada modifiye Simpson tekniği en çok kullanılan tekniklerden biridir. Bu tekniklerle diyastol sonu ve sistol sonu volümler hesaplanarak atım volümü (ejeksiyon fraksiyonu; EF) bulunabilir. Deneyimli bir araştırmacı ejeksiyon fraksiyonunu diğer kantitatif değerlendirme teknikleriyle uyumlu olarak hesaplayabilir.¹¹⁷ Son zamanlarda ventriküler fonksiyonu değerlendirmede miyokard performans indeksi (MPI) ya da Tei indeksi denilen Doppler ölçümlere dayalı kolay ve kullanışlı bir teknik geliştirilmiştir. Tei indeksi kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirerek ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir.¹¹⁸ Bu indeksin önyük, ard yük, kalp hızı ve triküspit kapak yetmezliği gibi değişikliklerden bağımsız olduğu da gösterilmiştir.¹¹⁹

Transmitral Akımın Pulse Wave Doppler Analizi: Pulse wave Doppler mitral kapak akım paternini kaydetmek için en uygun pozisyon Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeniyle apikal 2-4 boşluk olup, mitral kapak bölgesinde sample volümün anüler bölgeye veya 0.5 cm altında sol atriyum içine veya anüler çizginin 0.5-1 cm üstüne yerleştirilmesiyle elde edilebilir. Anüler çizgiden sol ventrikül içine doğru gidildikçe mitral E akım hızında artış görülür. Mitral kapakçık uçlarından

alınan trasede E akım hızının daha fazla olması kapakçık uçlarından geçen kesitte diyastolik gevşeme ve emme gücünün en fazla olmasıyla açıklanabilir.

Pulse wave Doppler mitral kapak akımının spektral analizinde belirlenen 4 klasik safha vardır.

-İzovolemik gevşeme periyodu (IVRT):

Semilüner kapakların kapanmasıyla atriyoventriküler kapakların açılması arasındaki süre izovolemik relaksasyon olarak tanımlanır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde çok kıymetli bir ölçüttür.¹²⁰ Bu dönemde ventrikül volümü değişmeksizin ventrikül içi basınçta hızlı bir azalma ile karakterizedir. Sol atriyum basıncı yükselmiş olan hastalarda IVRT, LA-LV basınç ilişkisine bağlı olarak kısalır.¹²¹ Normal değeri ortalama: 76 ± 11 msn (56-120) < 50 yaş

-Hızlı doluş fazı (RFP=Rapid Filling Period):

Atriyoventriküler kapakların açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriyumlara dolan kan, ventrikülün gevşemesi ile beraber hızlı bir şekilde ventriküle dolmaya başlar. Böylece transmitral Doppler kayıtlarındaki E dalgası oluşur. Ventriküler diyastolik doluşun % 80' e yakın çok büyük bir kısmı bu dönemde olur.¹²² Mitral E akım hızı, hız-zaman integrali ve deselerasyon zamanı (DT) değeri ile ifade edilir. Deselerasyon zamanı transmitral diyastolik basınç farkının E akım hızının pik değere ulaşmasından sonraki sıfırlama noktasına kadar geçen süredir. Mitral E akım hızı; normal değeri: 0.72 ± 0.14 m/sn (0.6-1.3), (yaş < 50).

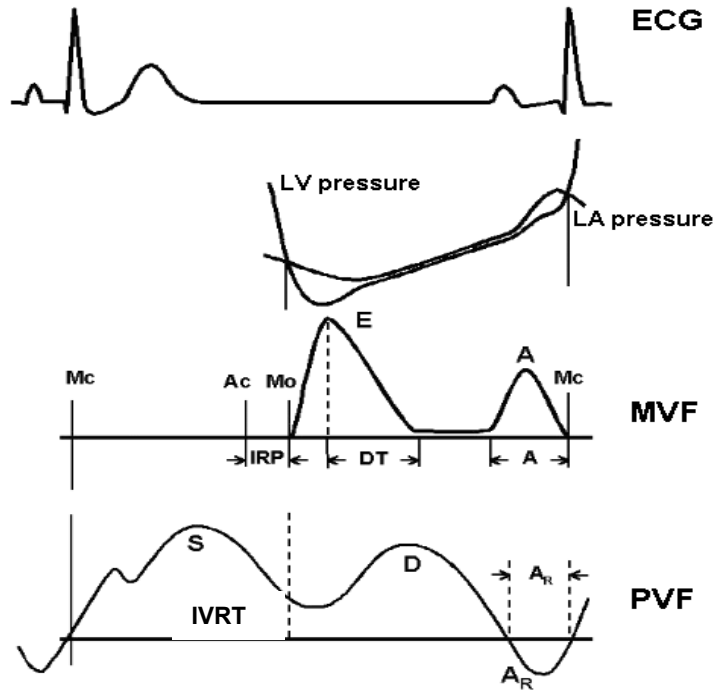
-Yavaş Doluş fazı (SFB=Slow filling period):

Hızlı dolum fazını, diyastazis olarak adlandırılan yavaş dolum evresi izler. Atriyal ve ventriküler basınçların eşitlenmesi ile başlayıp, atriyumların kontraksiyonuna kadar olan evredir. Bu dönem kalp hızına bağımlıdır.

Kalp hızının artması ile diyastol kısaldığı için bu evre kaybolabilir. Diyastolik doluşun % 5' ini oluşturur.

-Atriyal Kontraksiyon (AC):

Atriyum sistolünün başlangıcı, EKG' deki P dalgasının başlangıcından hemen sonra başlar. Böylece atriyum kasılarak içinde kalan kanı ventriküle aktarır. Diyastolik doluşun yaklaşık % 15' ini oluşturur. Doppler kayıtlarında A dalgası olarak kendini gösterir. Oluşan A dalgası, akım hızı, süresi ve hız zaman integral değeri olarak ifade edilebilir. Sol ventrikül kompliyansı ve perikardiyal patojiler ile ilişkilidir. Normal değeri: 0.47 ± 0.4 (0.2-0.7) (yaş < 50).



Şekil-1: Konvansiyonel Doppler ile yazdırılan mitral diyastolik akım ve eşzamanlı EKG, Pulmoner ven akımı traseleri, sol ventrikül ve atriyum içi basınç traseleri (LV: sol ventrikül, Ac: aort kapağı kapanışı, Mo: mitral kapak açılışı, Mc: mitral kapak kapanışı, IVRT: izovolumetrik relaksasyon dönemi, DT: deselerasyon süresi, MVF: mitral valv akımı, PVF: pulmoner ven akımı)

2.2.2. DİYASTOLİK DİSFONKSİYONUN EKOKARDİYOĞRAFİK EVRELERİ

Normal diyastolik fonksiyon sol ventrikülün gerek istirahatte gerekse egzersiz sırasında, diyastol sonu basınçta artış olmaksızın yeterli doluşunun sağlanması anlamına gelir. Normal doluş, sol ventrikül Frank Starling mekanizması ile normal atım hacminin pompalanmasını sağlar. Sol ventrikül doluşu kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenen hemodinamik olaylar dizisinden oluşur. Diyastolik fonksiyonlar klinikte en sık Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilip aşağıda anlatıldığı gibi derecelendirilir.

2.2.2.1. Normal diyastolik fonksiyon:

Diyastolün ilk evresi miyokardın gevşemesidir. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve sol ventrikülün hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, sol ventrikülün gevşeme hızıdır. Basınçlar middiyastolde eşitlenerek akım yavaşlar. Geç diyastolde, sol atriyum kontraksiyonu küçük bir gradiyent oluşturup transmitral akımı tekrar hızlandırarak, E dalgasından daha az büyüklükte ikinci bir zirveyle A dalgasını meydana getirir. Ancak sol ventrikül gevşemesi, kompliyansı ve doluş basıncı normal ise bu durum izlenir. Bu normal bireylerde $E / A > 1$, $EDT < 220$ msn' dir.¹²³

2.2.2.2. Evre 1 diyastolik disfonksiyon:

Sol ventrikül gevşeme hızı yavaşlamış, ancak hala normale yakın kompliyansı ve doluş basıncı olan vakalardır. Asemptomatik ya da hafif semptomatiklerdir, Hafif sol atriyum genişlemesi görülebilir. $E/A < 1$, $EDT > 220$ msn' dir. $IVRT > 100$ msn'dir. Ayrıca pulmoner ven trasesinde $S > D$, doku Doppler ile $Em < 8$ cm/sn' dir.

2.2.2.3.Evre 2 diyastolik disfonksiyon (Psödonormal patern):

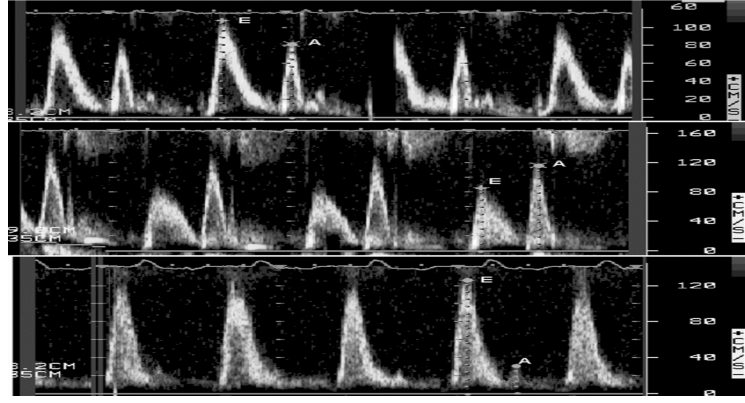
Tanısı en zor olan evredir. Standart Doppler ekokardiyografi parametreleri normal evreye benzer. Sol ventrikül gevşemesi ve kompliyansı azaldığı için doluş basıncı arttırılarak kardiyak outputun idamesi sağlanır. Transmitral Doppler trasesinde $E / A > 1$, EDT 150-200 msn, IVRT 60-100 msn' dir. Pulmoner ven trasesinde $S / D < 1$ dir. Doku Dopplerde $Em < 8$ cm/sn ölçülür.

2.2.2.4.Evre 3 diyastolik disfonksiyon (restriktif patern):

Relaksasyon kusurunun en ileri evresidir. LV genişlemesi ve kompliyansı çok azalmış, sol atriyum basıncı ve LV sertliği belirgin artmış, erken diyastolik dolum hızları yükselmiş, deselerasyon hızı ve atriyal kontraksiyonu takiben geç dolum belirgin azalmıştır. Ciddi düzeyde kalp yetersizliği bulguları, orta-ileri derecede sol atriyum genişlemesi vardır.^{124,125,126} Buna göre, A dalga hızından daha az olan ve uzamış deselerasyon hızına sahip bir E dalga hızı, Doppler ile bozulmuş erken diyastolik relaksasyon varlığını gösterirken, artmış E dalgası hızı azalmış A dalgası hızına eşlik eden azalmış deselerasyon süresi oldukça artmış sol atriyal basınç ile birlikte non kompliyant LV' yi gösterir.^{127,128}

Konvansiyonel Doppler ölçümlerinde $E / A > 2$, EDT < 150 msn, IVRT < 60 msn olarak saptanır. Pulmoner ven trasesinde S (sistolik dalga) kaybolur. Renkli M mode ile $Vp < 45$ cm/sn, doku dopler ile $Em < 8$ cm/sn saptanır.

Restriktif model, restriktif kardiyomiyopati ya da hangi nedenle olursa olsun ilerlemiş LV disfonksiyonunu göstermesine karşın perikardiyal hastalıkta da görülebilir.¹²⁹ Restriktif patern ilerlemiş konjestif kalp yetmezliği olan hatsalar da artmış mortalite hızı ile ilişkilidir.¹³⁰ Bu paternin yüklenme durumunda ki değişikliğe karşın sebat etmesi ek bir kötü prognoz işaretidir.¹³¹



Şekil-2: Üstte normal mitral akım paterni, ortada orta düzeyde relaksasyon bozukluğu altta ise ileri düzeyde relaksasyon bozukluğunu gösteren Doppler traseleri görülmektedir

Diyastolik disfonksiyonu gösteren bu modeller klinik olarak anlamlıdır. Ancak diyastolik fonksiyon dışındaki bazı değişkenler trans mitral dolum hızlarını etkileyebilir. Trans mitral Doppler dolum parametreleri hastanın yaşı¹³², kalp hızındaki değişiklikler¹³³, solunum¹³⁴ ve mitral kapak orifisi içindeki sample volümün pozisyonundan¹³⁵ etkilendikleri gösterilmiştir. Trans mitral akım yüklenme şartlarına çok duyarlıdır. Nitrogliserin ile LV ön yükündeki azalmalar ve vücut alt kısmında negatif basınç, diyastolik özelliklerdeki değişikliklerden bağımsız olarak erken trans mitral dolum hızlarında bariz azalmaya yol açabilirler¹³⁶. LV yüklenmesinin trans mitral doluma etkisi, kardiyak disfonksiyon nedeni ile sol atriyumdaki basınç artışı, erken diyastolik dolum hızlarını düzelterek bozulmuş relaksasyonu hafifleterek pseudonormalizasyona yol açar.¹³⁷

2.2.3.DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME

Doku Doppler görüntüleme (DDG) konvansiyonel PW Doppler' in modifiye bir şeklidir. İlk olarak İsaaz ve ark. tarafından 1980'lerde tarif edilmiştir. Konvansiyonel Doppler tekniğiyle kalp içerisinde düşük frekans ve hızla hareket eden kan akımı görüntülenerek yüksek frekanslı ve düşük

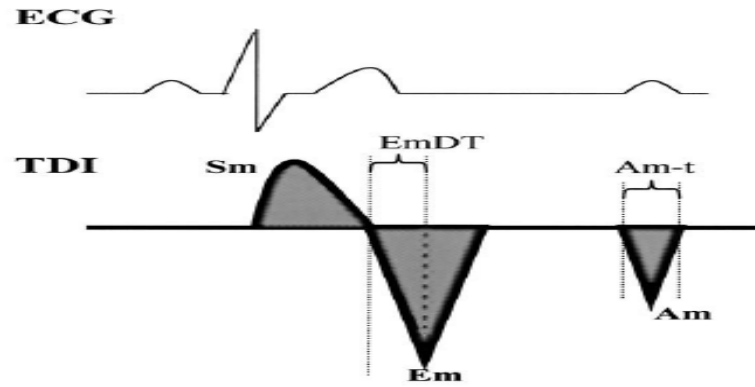
hızlı duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler tekniğinde ise duvar filtresi kaldırılarak, NL (nyquest limiti) 10-20 cm/sn' ye düşürülmek ve gain ayarı kan akım hızları kayboluncaya kadar kısılmak suretiyle spektral Doppler trasesinde sample volümün konulduğu miyokarda ait hızların görüntülenmesi sağlanmaktadır.

Klinik Kullanımı: Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde DDG tekniğinin konvansiyonel yöntemlerden iki temel farkı vardır. Öncelikle, PW doku Doppler' de sample volümün konulduğu yere ait hızlar siklus boyunca elde edildiği için bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında fikir verebilir. Bu özelliği iskemik kalp hastalıklarında uygulama alanı bulmuştur. İskeminin tetiklenmesiyle birlikte ilgili bölgede öncelikle diyastolik hızların ardından da sistolik hızların bozulduğu gösterilmiştir.

İkinci önemli fark global diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ortaya çıkmıştır. Transmitral Doppler parametrelerinden farklı olarak apikal dört boşluk görüntüde sample volüm, sol ventrikül global fonksiyonlarını en iyi yansıtan yerleşim olması nedeniyle mitral anulus-lateral duvar kesişmesine konarak elde edilen diyastolik dalgalar, disfonksiyon ilerledikçe küçülür ve doluş basıncından nispeten bağımsız olduğu için diyastolik fonksiyon bozukluğunun hiçbir evresinde normalize olmaz. Sohn ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PW Doku Doppler' in preloadan bağımsız olduğu da gösterilmiştir.¹³⁸

Pulse wave doku Doppler: İzometrik kontraksiyon ile başlayan tek bir pozitif sistolik S dalgasından sonra 2 negatif diyastolik dalga gelir (Şekil-3). DDG' deki diyastolik faz profili daha kompleks olup 4 klasik periyodu içerir:

- Bölgesel izovolumetrik relaksasyon zamanı (rIVRT)
- Erken doluş periyodu (Em)
- Diyastazis
- Hızlı doluş periyodu (Am)

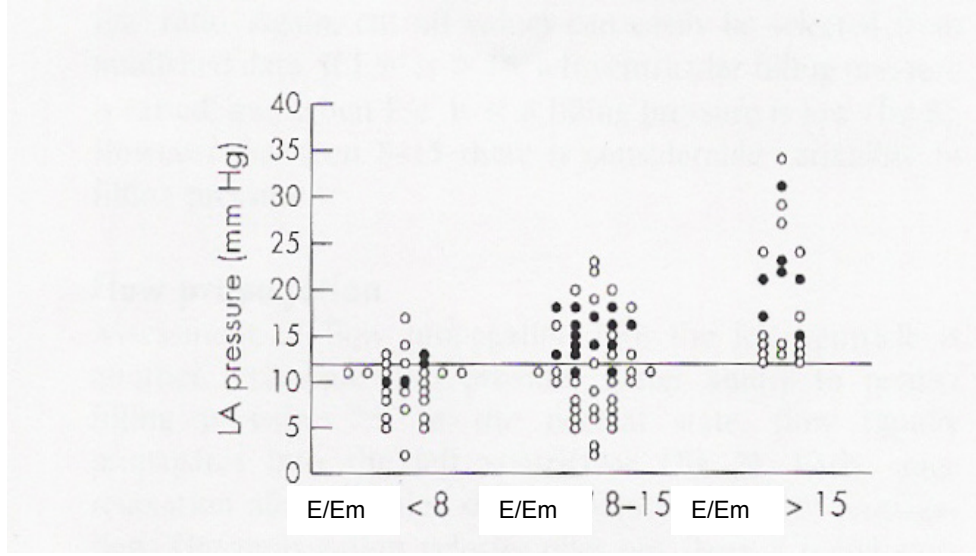


Şekil-3: Doku Doppler ile yazdırılan miyokardiyal velasitelerin şematizasyonu ve eş zamanlı EKG trasesi (EKG: Elektrokardiyografi, TDI: Doku Doppler, Sm: miyokardiyal sistolik hareket, Em: miyokardiyal E dalgası, Am: miyokardiyal A dalgası, EmDT: miyokardiyal E dalgasının deselerasyon süresi)

Doku Doppler Em velositesi ventrikülün relaksasyon süresi ile orta derecede ilişkilidir. Diyastolik disfonksiyonun başlangıcında, relaksasyon velositesi (Em) azalır ve diyastolik disfonksiyonun hemen hemen geri kalan tüm evrelerinde azalmış olarak kalır.¹³⁹

Bu yeni yöntemin yaygın olarak kullanılmasının takiben araştırmacılar mitral akımın (E) / mitral annuler velositeye (Em) oranının sol ventrikül doluş basıncını predikte edebileceğini göstermişlerdir. Bu oranın doluş basıncını predikte etmede değerliliği normal sinüs ritimli, sinüs taşikardili, korunmuş sistolik fonksiyonlu, atriyal fibrilasyonlu ve hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda gösterilmiştir. Bu kombinasyon normal ve psödonormal doluş basıncını ayırma güçlüğü de çözebilir.

Diyastolik disfonksiyonlu , fakat normal mitral akım paterni olan hastalarda 'Em' velosite azalarak, E/Em oranı artacaktır. Bu oranın cut-off değerleri şekil-4'de gösterilmiştir.



Şekil-4: Sol atriyum (LA) basıncına göre gruplandırılmış hastalarda mitral erken doluş dalgasının mitral annulus velositesine oranlarının (E/Em) cut-off değerleri

Sonuç olarak, PWDD mitral anulus-lateral duvar bileşkesi diyastolik hızları birçok klinik durumda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılması mümkün ve pratik bir yöntemdir. Özellikle sol ventrikül doluş basıncının yükseldiği ve transmitral Doppler akımlarının güvenilirliğinin azaldığı durumlarda diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ve sol ventrikül doluş basıncının noninvaziv tahmininde oldukça yararlıdır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada hastanemiz uyku birimine başvuran tanı için polisomnografi yapılan ve uyku apnesi tanısı almış, ekokardiyografik açıdan değerlendirilmek üzere kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 18-55 yaş arası gönüllü 50 hasta dahil edildi. Kardiyoloji polikliniğine başvuran 18-55 yaş arası gönüllü 25 hasta kontrol gurubu olarak dahil edildi.

Obstriktif uyku apne sendromlu hastalarda etiyolojisi anlaşılamayan hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, inme ve ani ölümler kontrol altına alınabilmektedir. Bu nedenle OUAS' lı hastalarda kardiyak yapısal ve fonksiyonel bozukluğu tespit etmede rutinde başvurulacak noninvaziv tanı yöntemi ekokardiyografidir. Bu nedenle ekokardiyografi OUAS' lı hastalarda rutinde kullanılan bir tanı yöntemidir.

3.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1-Tip 1 ve Tip 2 Diabetes mellitus
- 2-Gebelik
- 3-Atriyal fibrilasyon
- 4-Ciddi sol ventrikül konsantrik hipertrofisi (LVKH)
- 5-Obstriktif koroner arter hastalığı (KAH) ,
- 6-Ciddi kapak hastalıkları
- 7-Karaciğer , renal ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
- 8-Kardiyomiyopatiler
- 9-Sistolik disfonksiyon (LVEF: < %40)
- 10-Obstriktif, restriktif ve infiltratif ciddi akciğer hastalıkları olarak belirlenmiştir.

Bu çalışma; Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Biriminde tanı almış hastalar üzerinde, Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Ekokardiyografik inceleme: Tüm ekokardiyografik incelemeler Vivid-3 Image Point ekokardiyografi cihazı ile 1.7 MHz harmonik kardiyak transducer kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonunda yatırılan hastalarda yapılmıştır.

Sol Ventrikül Kitesi (LV Mass): Sol ventrikül kitle ölçümünde M Mode yönteminin yeri sınırlıdır. Bu nedenle,iki boyutlu yöntemle sol ventrikül kitlesini ölçme yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan başlıca iki tanesi sıkça kullanılmaktadır : “alan-uzunluk” modeli ve “tepesi kesik-elipsoid” model.

Çalışmamızda alan-uzunluk modeli kullanılmıştır. Bu modelde endokardın iyi görülebilmesi istendiğinden kısa eksen görüntülerinden yararlanılır. “American Society Of Echocardiography Commite”, bu amaçla papiller kas düzeyinde parasternal kısa eksen konumunun kullanılmasını önermektedir. Diyastol sonu kareleri (frame) seçilir ve total alanı belirlemek için iç ve dış sınırlar (kavite ve epikard sınırları) çizilir. Papiller kaslar kaviteye dahil edilir. Ayrıca diyastol sonu apikal dört boşluk ve apikal 2 boşluk kayıtlarında alınır ve maksimum majör eksen ölçümü yapılır. “ alan-uzunluk “ yönteminde tüm majör eksen kullanılır.

Sol Atriyum Ölçümü: Sol atriyum çapının ölçümü parasternal uzun aks konumunda sol ventrikül sistol sonu ve aort kapaklarının maksimum açık olduğu anda aort köküne dik olacak şekilde ölçüm yapıldı.

Sol Ventrikül Duvar Kalınlığı:

a- Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı (PWAS): Parasternal uzun aks kesit kullanılarak, diyastol sonunda mitral kapaklar açık pozisyonda, mitral arka yaprakçığının altı ile papiller kasın üstü arasındaki küçük bir

bölge kullanılarak epikard-endokard arası ölçümü ile arka duvar kalınlığı saptandı.

b- İnterventriküler Septum Kalınlığı (IVS): 2-D yöntemiyle parasternal uzun aks konumunda aort kapağının yaklaşık 2 cm. altından, diyastol sonunda mitral kapaklar açık pozisyonda ventriküller arası septum kalınlığı ölçüldü.

Mitral Yetersizliğinin Tanısı Ve Derecelendirilmesi: Pulse wave Doppler ve renkli akım görüntülemesinin birlikte kullanılmasıyla mitral yetmezlik derecelendirilir. Jet uzunluğunun ölçümüne dayanan değerlendirmede : < 1,5 cm = 1. Derece, 1,5-2.9 cm = 2. Derece, 3,4-4 cm = 3. Derece, > 4,5 cm = 4. Derece olarak kabul edildi.

Ayrıca jet alanı ve sol atiyum büyüklüğüne göre düzeltilmiş jet alanı ölçümleri ventrikulografi ile daha iyi korelasyon gösterdiğinden genellikle tercih edilmektedir. Bu ölçümde < % 20 = 1. Derece, % 20-40 = 2. Derece, > % 40 = 3. Derece olarak kabul edildi.

Sistolik Pulmoner Arter Basıncı (PABs):

Trikuspit yetmezliği olan vakalarda devamlı akım Doppler ile elde edilen akım örneğinden Bernoulli denklemi ile sağ atriyum ile sağ ventrikül arasındaki basınç gradiyenti elde edilmiştir. Bu basınç farkına sağ atriyum basıncı eklenerek sağ ventrikül sistolik basıncı ve pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanmıştır. Çalışmamızda sağ atriyum basıncı 5 mmHg olarak alınmıştır.

Sistolik fonksiyonlar: Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF) apikal 4 boşluk kesitlerde modifiye Simpson yöntemi kullanarak yapılmış ayrıca Doppler görüntüleme ile sample volüm mitral kapakçık uçlarına gelecek şekilde yerleştirildikten sonra transducer LV çıkış yoluna doğru yönlendirilerek IVRT, IVCT ve ET (ejeksiyon zamanı) ölçümleri alınarak Miyokard perfüzyon indeksi (MPI): $IVRT + IVCT / ET$ formülü ile Tei indeksi hesaplanmıştır.

Diyastolik fonksiyonlar: Diyastolik fonksiyonların saptanması aşamasında PW Doppler kursorü apikal dört boşluk kesitlerde mitral anüler çizginin 1 cm üstüne konularak transmitral akım örnekleri 100 mm/s hızında yazdırılmıştır. Ekspiryum sonundaki en az 3 farklı akım örneklerinin ortalaması alınarak ölçümler yapılmıştır.

Diyastolik fonksiyon kriteri olarak: E-velosite, A velosite, E / A oranı, AT (akselerasyon zamanı), DT , E-area, A-area, AFF (Atriyal doluş fraksiyonu), IVRT alınmıştır. Mitral kapak E ve A akım velositelerinin en yüksek değerleri tespit edilerek E / A oranı hesaplandı. E-area adı verilen ve erken diyastolik doluş dalgasının altında kalan alan velocity-time integral (VTI) olarak cihazın elektronik planimetresi ile ölçülmüş A-area' da yine aynı yöntemle A-dalgasının altında kalan alan olarak ölçülmüştür. Akselerasyon zamanı erken diyastolik doluşun başlangıcı ile peak yaptığı nokta (E-velosite) arasında kalan zaman olarak, DT ise E-velosite ile erken doluşun sonlandığı nokta arasında kalan zaman aralıklarında m/s olarak ölçülmüştür. Atriyal doluş fraksiyonu ise A-alanının toplam alana bölünmesi ile bulunmuştur. Aort ve mitral kapağın aynı anda dual olarak yazdırılan görüntülerinden IVRT hesaplamaları yapılmıştır.

IVRT: Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek hesaplanmıştır.

Doku Doppler inceleme: Cihaz TDI moduna çevrilerek apikal 4 boşluk kesitlerde 'transducer'a paralel gelecek şekilde uygun açılanma sağlanarak sample volüm mitral anulus-lateral duvar köşesine getirilmiştir. Aynı kardiyak siklusta bölgesel izovolumetrik kontraksiyon zamanı (rIVCT), bölgesel ejeksiyon zamanı (rET), bölgesel izovolumetrik relaksasyon zamanı (rIVRT), miyokardiyal E dalgası (Em), miyokardiyal A dalgası (Am), Em / Am PWDD kayıtları alınmıştır . Modifiye MPI indeksi için rIVRT ile rIVCT toplanarak rET zamanına bölünmüştür. Son olarak sol atriyum basıncı için prediktör olan E / Em oranları hesaplanmıştır.

IV. BULGULAR

Tablo-5: Normal Bireyler, Tedavili ve Tedavisiz OUAS Hasta Gruplarının yüzdesel cinsiyet dağılımı

| | Normal n: 25 | Tedavili n: 25 | Tedavisiz n: 25 |
|------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Kadın (%) | 48 | 32 | 48 |
| Erkek (%) | 52 | 68 | 52 |

Tablo-6: Normal Bireyler, Tedavili ve Tedavisiz OUAS Gruplarının Demografik Özellikleri

| | Normal n: 25 Ortalama \pm SD | Tedavili n: 25 Ortalama \pm SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama \pm SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------|--|--|---|-------------------------------------|
| Yaş | 40,04 \pm 9,63 | 50,28 \pm 12,58 | 50,72 \pm 8,16 | 0,010 |
| Kilo | 73,44 \pm 11,61 | 89,12 \pm 20,15 | 89,96 \pm 13,19 | 0,000 |
| Boy | 168,24 \pm 8,96 | 169,60 \pm 9,50 | 167,36 \pm 11,30 | 0,719 |

Tablo-7: Normal ve Tedavili OUAS Gruplarının Demografik Özellikleri

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------|---|---|-------------------------------------|
| Yaş | 40,04 ± 9,63 | 50,28 ± 12,58 | 0,004 |
| Kilo | 73,44 ± 11,61 | 89,12 ± 20,15 | 0,020 |
| Boy | 168,24 ± 8,96 | 169,60 ± 9,50 | 0,559 |

Tablo-8: Normal ve Tedavisiz OUAS Gruplarının Demografik Özellikleri

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------|---|--|-------------------------------------|
| Yaş | 40,04 ± 9,63 | 50,72 ± 8,16 | 0,000 |
| Kilo | 73,44 ± 11,61 | 89,96 ± 13,19 | 0,000 |
| Boy | 168,24 ± 8,96 | 167,36 ± 11,30 | 0,705 |

Tablo-9: Tedavili ve Tedavisiz OUAS Gruplarının Demografik Özellikleri

| | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------|---|--|---|
| Yaş | 50,28 ± 12,58 | 50,72 ± 8,16 | 0,992 |
| Kilo | 89,12 ± 20,15 | 89,96 ± 13,19 | 0,580 |
| Boy | 169,60 ± 9,50 | 167,36 ± 11,30 | 0,472 |

Normal bireyler ile OUAS hastalarının kilo karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup önceden bilindiği gibi bizim çalışmamızda da OUAS hastaları normal bireylere göre daha kilolu olarak bulunmuştur. Çalışmamızda her üç grup arasında anlamlı boy farkı izlenmemiş, tedavili ve tedavisiz OUAS hasta grubunda anlamlı yaş farkı olmayıp normal bireyler ile diğer iki grup arasında anlamlı yaş farkı saptanmıştır. (Tablo-6, 7, 8, 9)

Tablo-10: Normal Bireyler, Tedavili ve Tedavisiz OUAS Hasta Gruplarının LV Diyastolik Parametrelerinin Konvansiyonel Doppler Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------------------------|---|---|--|-------------------------------------|
| E (cm/sn) | 81,76 ± 23,07 | 73,80 ± 26,83 | 71,36 ± 21,98 | 0,064 |
| A (cm/sn) | 65,28 ± 15,50 | 75,56 ± 17,89 | 79,88 ± 18,26 | 0,008 |
| E/A | 1,28 ± 0,31 | 0,99 ± 0,31 | 0,90 ± 0,23 | 0,000 |
| E alan(cm²) | 12,42 ± 3,20 | 13,04 ± 5,24 | 12,08 ± 5,89 | 0,128 |
| A alan(cm²) | 7,24 ± 1,85 | 10,32 ± 3,12 | 9,68 ± 2,14 | 0,000 |
| AFF (%) | 0,36 ± 0,09 | 0,44 ± 0,09 | 0,45 ± 0,07 | 0,000 |
| AT (m/sn) | 94.44 ± 19.98 | 111.5 ± 23.92 | 93.96 ± 22.66 | 0.007 |
| DT (m/sn) | 170.7 ± 45.95 | 172.8 ± 32.97 | 157.0 ± 44.95 | 0.528 |
| ET (m/sn) | 273.3 ± 25.85 | 291.2 ± 47.76 | 268.7 ± 44.07 | 0.284 |
| IVRT(m/sn) | 89.48 ± 24.80 | 82.28 ± 16.08 | 94.36 ± 23.30 | 0.167 |
| IVCT(m/sn) | 57.44 ± 22.12 | 53.32 ± 23.58 | 56.04 ± 18.55 | 0.757 |
| MPI (%) | 0.542 ± 0.190 | 0.472 ± 0.134 | 0.580 ± 0.205 | 0.161 |

AFF: Atriyal doluş fraksiyonu, **AT:** Akselerasyon zamanı, **DT:** Deselerasyon zamanı, **IVRT:** İzovolumetrik relaksasyon zamanı, **IVCT:** İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, **ET:** Ejeksiyon zamanı, **MPI:** Miyokard performans indeksi

Tablo-11: Normal Bireyler ile Tedavili OUAS Hasta Gruplarının LV Diyastolik Parametrelerinin Konvansiyonel Doppler Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması.

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| E (cm/sn) | 81,76 ± 23,07 | 73,80 ± 26,83 | 0,068 |
| A (cm/sn) | 65,28 ± 15,50 | 75,56 ± 17,89 | 0,030 |
| E/A | 1,28 ± 0,31 | 0,99 ± 0,31 | 0,003 |
| E alan(cm²) | 12,42 ± 3,20 | 13,04 ± 5,24 | 0,854 |
| A alan(cm²) | 7,24 ± 1,85 | 10,32 ± 3,12 | 0,000 |
| AFF (%) | 0,36 ± 0,09 | 0,44 ± 0,09 | 0,000 |
| AT (m/sn) | 94.44 ± 19.98 | 111.5 ± 23.92 | 0,013 |
| DT (m/sn) | 170.7 ± 45.95 | 172.8 ± 32.97 | 0,547 |
| ET (m/sn) | 273.3 ± 25.85 | 291.2 ± 47.76 | 0,232 |
| IVRT (m/sn) | 89.48 ± 24.80 | 82.28 ± 16.08 | 0,648 |
| IVCT (m/sn) | 57.44 ± 22.12 | 53.32 ± 23.58 | 0,648 |
| MPI (%) | 0.542 ± 0.190 | 0.472 ± 0.134 | 0,240 |

Tablo-12: Normal Bireyler ile Tedavisiz OUAS Gruplarının LV Diyastolik Parametrelerinin Konvansiyonel Doppler Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| E (cm/sn) | 81,76 ± 23,07 | 71,36 ± 21,98 | 0,028 |
| A (cm/sn) | 65,28 ± 15,50 | 79,88 ± 18,26 | 0,003 |
| E/A | 1,28 ± 0,31 | 0,90 ± 0,23 | 0,000 |
| E alan(cm²) | 12,42 ± 3,20 | 12,08 ± 5,89 | 0,086 |
| A alan(cm²) | 7,24 ± 1,85 | 9,68 ± 2,14 | 0,000 |
| AFF (%) | 0,36 ± 0,09 | 0,45 ± 0,07 | 0,000 |
| AT (m/sn) | 94.44 ± 19.98 | 93.96 ± 22.66 | 0,553 |
| DT (m/sn) | 170.7 ± 45.95 | 157.0 ± 44.95 | 0,712 |
| ET (m/sn) | 273.3 ± 25.85 | 268.7 ± 44.07 | 0,786 |
| IVRT (m/sn) | 89.48 ± 24.80 | 94.36 ± 23.30 | 0,560 |
| IVCT (m/sn) | 57.44 ± 22.12 | 56.04 ± 18.55 | 0,930 |
| MPI (%) | 0.542 ± 0.190 | 0.580 ± 0.205 | 0,669 |

Tablo-13: Tedavili OSAS Hastaları ile Tedavisiz OUAS Gruplarının LV Diyastolik Parametrelerinin Konvansiyonel Doppler Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması

| | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| E (cm/sn) | 73,80 ± 26,83 | 71,36 ± 21,98 | 0,831 |
| A (cm/sn) | 75,56 ± 17,89 | 79,88 ± 18,26 | 0,367 |
| E/A | 0,99 ± 0,31 | 0,90 ± 0,23 | 0,327 |
| E alan(cm²) | 13,04 ± 5,24 | 12,08 ± 5,89 | 0,076 |
| A alan(cm²) | 10,32 ± 3,12 | 9,68 ± 2,14 | 0,567 |
| AFF (%) | 0,44 ± 0,09 | 0,45 ± 0,07 | 0,534 |
| AT (m/sn) | 111.5 ± 23.92 | 93.96 ± 22.66 | 0,004 |
| DT (m/sn) | 172.8 ± 32.97 | 157.0 ± 44.95 | 0,233 |
| ET (m/sn) | 291.2 ± 47.76 | 268.7 ± 44.07 | 0,125 |
| IVRT (m/sn) | 82.28 ± 16.08 | 94.36 ± 23.30 | 0,058 |
| IVCT (m/sn) | 53.32 ± 23.58 | 56.04 ± 18.55 | 0,426 |
| MPI (%) | 0.472 ± 0.134 | 0.580 ± 0.205 | 0,048 |

Normal bireylerle karşılaştırıldığında tedavili ve tedavisiz OUAS hasta gruplarında konvansiyonel doppler parametrelerinden A velosite, A alan, AFF istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, yine aynı gruplarda E / A oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Normal bireylerle, tedavisiz OUAS hastalarının karşılaştırılmasında E velosite, normal bireylerle, tedavili OUAS hastalarının karşılaştırılmasında AT istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Tedavisiz ve tedavili OUAS hasta gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak MPI anlamlı düzeyde düşük, AT istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Her üç grubun birlikte karşılaştırıldığı Kruskal-Wallis istatistik testinde ise A velosite, A alan, AFF, AT istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, E / A oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. (Tablo-10,11, 12, 13)

Tablo-14: Normal Bireyler, Tedavili ve Tedavisiz OUAS Gruplarının LV Sistolik ve Standart Ölçüm Parametrelerinin Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|---------------------|---|---|--|-------------------------------------|
| LVEF (%) | 65.88 ± 2.69 | 63.44 ± 3.89 | 62.16 ± 4.12 | 0.005 |
| LV Mass (gr) | 106.0 ± 16.31 | 183.8 ± 55.49 | 173.5 ± 48.25 | 0.000 |
| IVS (cm) | 0.97 ± 0.15 | 1.12 ± 0.13 | 1.13 ± 0.21 | 0.001 |
| PW (cm) | 0.92 ± 0.10 | 1.11 ± 0.09 | 1.07 ± 0.14 | 0.000 |
| LA (cm) | 2.80 ± 0.33 | 3.62 ± 0.74 | 3.67 ± 0.56 | 0.000 |

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **LV MASS:** Sol ventrikül kitle indeksi **IVS:** İnterventriküler septum, **PW:** Posterior duvar, **LA:** Sol atriyum

Tablo-15: Normal Bireyler ile Tedavili OUAS Gruplarının LV Sistolik ve Standart Ölçüm Parametrelerinin Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması.

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|---------------------|---|---|-------------------------------------|
| LVEF (%) | 65.88 ± 2.69 | 63.44 ± 3.89 | 0,030 |
| LV MASS (gr) | 106.0 ± 16.31 | 183.8 ± 55.49 | 0,000 |
| IVS (cm) | 0.97 ± 0.15 | 1.12 ± 0.13 | 0,001 |
| PW (cm) | 0.92 ± 0.10 | 1.11 ± 0.09 | 0,000 |
| LA (cm) | 2.80 ± 0.33 | 3.62 ± 0.74 | 0,000 |

Tablo-16: Normal Bireyler ile Tedavisiz OUAS Hasta Gruplarının LV Sistolik ve Standart Ölçüm Parametrelerinin Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması.

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|---------------------|---|--|-------------------------------------|
| LVEF (%) | 65.88 ± 2.69 | 62.16 ± 4.12 | 0,001 |
| LV MASS (gr) | 106.0 ± 16.31 | 173.5 ± 48.25 | 0,000 |
| IVS (cm) | 0.97 ± 0.15 | 1.13 ± 0.21 | 0,004 |
| PW (cm) | 0.92 ± 0.10 | 1.07 ± 0.14 | 0,000 |
| LA (cm) | 2.80 ± 0.33 | 3.67 ± 0.56 | 0,000 |

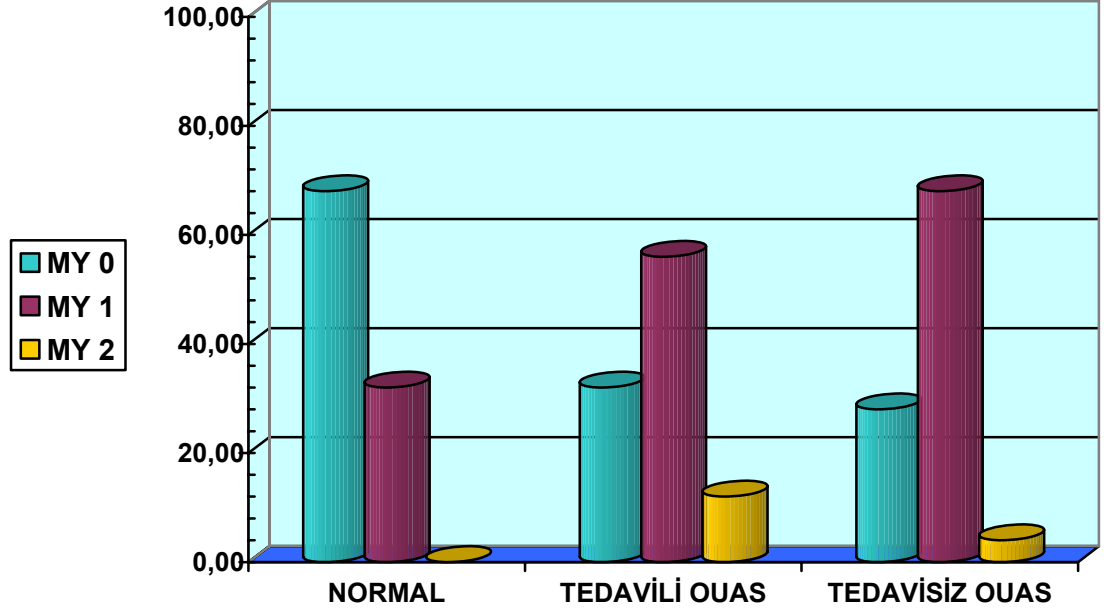
Tablo-17: Tedavili OSAS Hastaları ile Tedavisiz OUAS Gruplarının LV Sistolik ve Standart Ölçüm Parametrelerinin Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması.

| | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|---------------------|---|--|-------------------------------------|
| LVEF (%) | 63.44 ± 3.89 | 62.16 ± 4.12 | 0,318 |
| LV MASS (gr) | 183.8 ± 55.49 | 173.5 ± 48.25 | 0,473 |
| IVS (cm) | 1.12 ± 0.13 | 1.13 ± 0.21 | 0,547 |
| PW (cm) | 1.11 ± 0.09 | 1.07 ± 0.14 | 0,131 |
| LA (cm) | 3.62 ± 0.74 | 3.67 ± 0.56 | 0,654 |

Sol ventrikül EF tedavili ve tedavisiz gruplarda normal bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlenmiş olup, LV MASS indeksi, interventriküler septum kalınlığı, LV arka duvar kalınlığı ve LA çapı normal bireylere göre OUAS' lı hasta gruplarında istatistiksel anlamlı olarak yüksek izlendi. (Tablo-14, 15, 16, 17)

Tablo-18: Normal Bireyler, Tedavili Ve Tedavisiz OUAS Hasta Gruplarının Konvansiyonel Ekokardiyografi İle Mitral Yetmezliği Derecelerinin Karşılaştırılması

| | Normal n: 25 % | Tedavili n: 25 % | Tedavisiz n: 25 % |
|-------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| MY 0 | 68 | 32 | 28 |
| MY 1 | 32 | 56 | 68 |
| MY 2 | 0 | 12 | 4 |



Şekil-5: Normal Bireyler, Tedavili OUAS Ve Tedavisiz OUAS Gruplarında Mitral Yetmelik Derecelerinin Yüzdesele Dağılımı

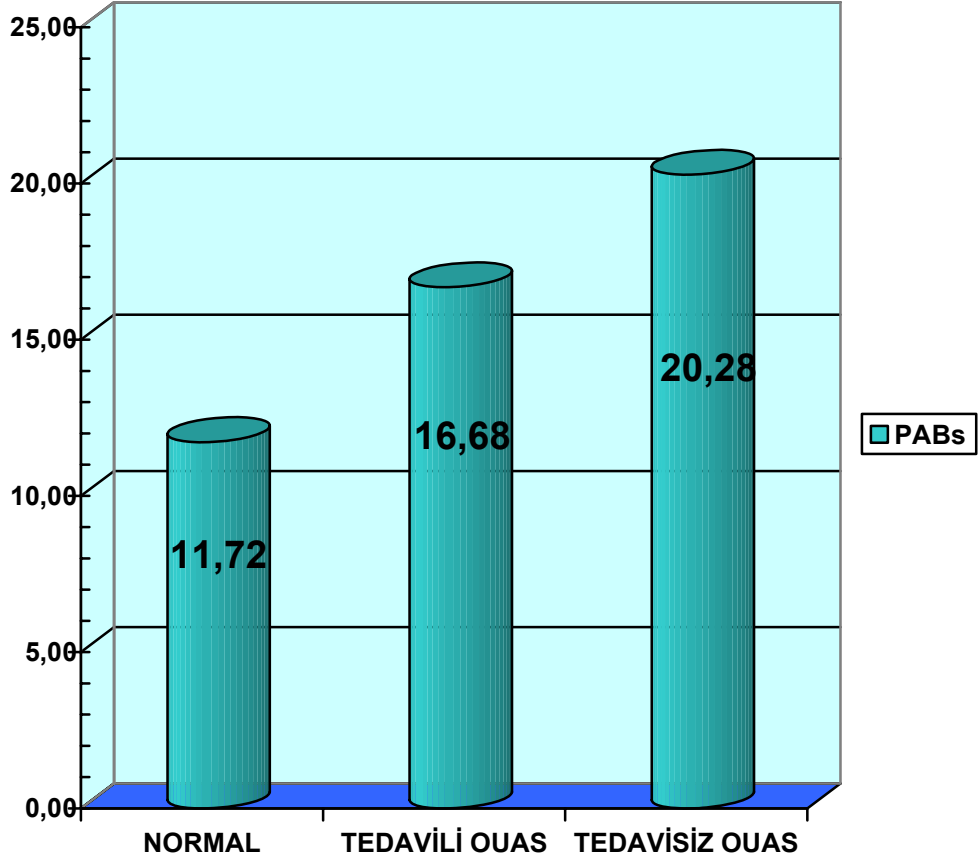
Renkli Doppler ekokardiyografi ile değerlendirmede normal bireylerin %68' inde MY izlenmezken, %32 oranında hafif MY saptanmıştır. Tedavili OUAS grubunda %32 oranında MY izlenmezken, %56 hafif MY ve %12 orta derece MY saptanmıştır. Tedavisiz OUAS grubunda %28 oranında MY saptanmazken, %68 hafif MY ve %4 orta MY saptanmıştır. Her üç grupta da ciddi MY izlenmemiştir. (Tablo-18)

Tablo-19: Pulmoner Arter Sistolik Basınçlarının Konvansiyonel Ekokardiyografi İle Karşılaştırılması

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-------------|---|--|---|
| PABs | 11.72 ± 2.76 | 16.68 ± 7.20 | 0.001 |
| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
| PABs | 11.72 ± 2.76 | 16.68 ± 7.20 | 0.001 |
| | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
| PABs | 16.68 ± 7.20 | 20.28 ± 13.47 | 0.563 |

PABs : Pulmoner arter sistolik basıncı

Normal bireyler ile tedavili OUAS hasta grupları ve normal bireyler ile tedavisiz OUAS hasta grupları arasında ekokardiyografi ile bakılan pulmoner arter sistolik basınçları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Ancak tedavili ve tedavisiz OUAS hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Her üç grup arasında en düşük basınç değeri beklenildiği gibi normal bireylerde ve en yüksek basınç değeri ise tedavi almayan OUAS hastalarında saptanmıştır. (Tablo-19)



Şekil-6: Pulmoner Arter Sistolik Basınçlarının Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması.

Normal bireyler, tedavi OUAS ve tedavisiz OUAS grupları pulmoner arter sistolik basıncı açısından karşılaştırıldığında; en düşük pulmoner arter sistolik basınç ortalaması 11,72 mmHg ile normal bireylerde, en yüksek pulmoner arter sistolik basınç ortalaması ise tedavi almayan OUAS grubunda saptanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Tablo-20: Normal Bireyler, Tedavili ve Tedavisiz OUAS Gruplarının LV Diyastolik Parametrelerinin Doku Doppler Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|----------------------|---|---|--|-------------------------------------|
| Em (cm/sn) | 14.43 ± 3.40 | 12.82 ± 3.36 | 10.22 ± 3.38 | 0.000 |
| Am (cm/sn) | 9.06 ± 2.42 | 11.09 ± 3.26 | 10.23 ± 2.76 | 0.045 |
| Em / Am | 1.67 ± 0.56 | 1.27 ± 0.61 | 1.08 ± 0.49 | 0.002 |
| rIVRT (m/sn) | 79.64 ± 26.55 | 76.12 ± 17.96 | 74.96 ± 22.31 | 0.743 |
| rIVCT (m/sn) | 59.16 ± 16.43 | 65.28 ± 24.13 | 68.56 ± 24.13 | 0.309 |
| rET (m/sn) | 284.5 ± 45.29 | 318.8 ± 51.61 | 264.0 ± 56.12 | 0.003 |
| s vel.(cm/sn) | 10.83 ± 2.25 | 10.37 ± 2.27 | 9.85 ± 2.27 | 0.251 |
| mpi (%) | 0.506 ± 0.20 | 0.454 ± 0.14 | 0.615 ± 0.31 | 0.184 |
| E/Em | 5.80 ± 1.50 | 5.88 ± 1.63 | 7.38 ± 2.84 | 0.023 |

Em; miyokardiyal E dalgası, **Am**: miyokardiyal A dalgası, **rIVRT**: Doku Doppler bölgesel relaksasyon zamanı, **rIVCT**: Doku Doppler bölgesel kontraksiyon zamanı, **rET**: Doku Doppler sistolik akım zamanı, **mpi**: Doku Doppler performans indeksi, **s velosite**: miyokardiyal s dalgası, **E/Em**: Mitral E dalgasının mitral annulus Em velositesine oranı

Tablo-21: Normal Bireyler ile Tedavili OUAS Hasta Gruplarının LV Diyastolik Parametrelerinin Doku Doppler Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-----------------------|---|---|-------------------------------------|
| Em (cm/sn) | 14.43 ± 3.40 | 12.82 ± 3.36 | 0,112 |
| Am (cm/sn) | 9.06 ± 2.42 | 11.09 ± 3.26 | 0,018 |
| Em / Am | 1.67 ± 0.56 | 1.27 ± 0.61 | 0,009 |
| rIVRT(m/sn) | 79.64 ± 26.55 | 76.12 ± 17.96 | 0,648 |
| rIVCT(m/sn) | 59.16 ± 16.43 | 65.28 ± 24.13 | 0,414 |
| rET (m/sn) | 284.5 ± 45.29 | 318.8 ± 51.61 | 0,034 |
| s vel. (cm/sn) | 10.83 ± 2.25 | 10.37 ± 2.27 | 0,399 |
| mpi (%) | 0.506 ± 0.20 | 0.454 ± 0.14 | 0,587 |
| E/Em | 5.80 ± 1.50 | 5.88 ± 1.63 | 0,816 |

Tablo-22: Normal Bireyler ile Tedavisiz OUAS Gruplarının LV Diyastolik Parametrelerinin Doku Doppler Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması.

| | Normal n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-----------------------|---|--|-------------------------------------|
| Em (cm/sn) | 14.43 ± 3.40 | 10.22 ± 3.38 | 0,000 |
| Am (cm/sn) | 9.06 ± 2.42 | 10.23 ± 2.76 | 0,097 |
| Em / Am | 1.67 ± 0.56 | 1.08 ± 0.49 | 0,001 |
| rIVRT(m/sn) | 79.64 ± 26.55 | 74.96 ± 22.31 | 0,466 |
| rIVCT(m/sn) | 59.16 ± 16.43 | 68.56 ± 24.13 | 0,117 |
| rET (m/sn) | 284.5 ± 45.29 | 264.0 ± 56.12 | 0,203 |
| s vel, (cm/sn) | 10.83 ± 2.25 | 9.85 ± 2.27 | 0,091 |
| mpi (%) | 0.506 ± 0.20 | 0.615 ± 0.31 | 0,256 |
| E/Em | 5.80 ± 1.50 | 7.38 ± 2.84 | 0,013 |

Tablo-23: Tedavili ve Tedavisiz OUAS Hasta Gruplarının LV Diyastolik Parametrelerinin Doku Doppler Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması

| | Tedavili n: 25 Ortalama ± SD | Tedavisiz n: 25 Ortalama ± SD | p değeri (p < 0.05) |
|-----------------------|---|--|-------------------------------------|
| Em (cm/sn) | 12.82 ± 3.36 | 10.22 ± 3.38 | 0,013 |
| Am (cm/sn) | 11.09 ± 3.26 | 10.23 ± 2.76 | 0,332 |
| Em / Am | 1.27 ± 0.61 | 1.08 ± 0.49 | 0,318 |
| rIVRT(m/sn) | 76.12 ± 17.96 | 74.96 ± 22.31 | 0,697 |
| rIVCT(m/sn) | 65.28 ± 24.13 | 68.56 ± 24.13 | 0,534 |
| rET (m/sn) | 318.8 ± 51.61 | 264.0 ± 56.12 | 0,001 |
| s vel. (cm/sn) | 10.37 ± 2.27 | 9.85 ± 2.27 | 0,455 |
| Mpi (%) | 0.454 ± 0.14 | 0.615 ± 0.31 | 0,062 |
| E/Em | 5.88 ± 1.63 | 7.38 ± 2.84 | 0,025 |

Doku doppler ekokardiyografi parametrelerinin analizinde; normal bireylerle karşılaştırıldığında tedavili ve tedavisiz OUAS hasta gruplarında E / A istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Normal ve tedavili OUAS hasta gruplarının karşılaştırılmasında, tedavili OUAS grubunda a velosite ve rET istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

bulunmuştur. Normal ve tedavisiz OUAS hasta gruplarının karşılaştırılmasında, tedavisiz OUAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Em velosite düşük, E / Em oranı yüksek bulunmuştur. Tedavili ve tedavisiz OUAS hasta gruplarının karşılaştırılmasında, tedavisiz hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Em velosite, rET düşük, E / Em oranı yüksek bulunmuştur. Her üç grubun birlikte karşılaştırıldığı Kruskal-Wallis istatistik testinde ise OUAS hastalarında, normal bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Em velosite, Em / Am oranı düşük, Am velosite, E / Em oranı yüksek bulunmuştur, Her üç grubun analizinde rET sadece tedavisiz OUAS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.(Tablo-20, 21, 22, 23)

V. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku hali ve aniden uyuyakalma ile şekillenen bir klinik tablodur.¹ Obstrüktif uyku apne sendromu başlıca kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlara yol açmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler hastalıklar, HT, KAH, MS, kardiyak aritmiler, sol kalp yetersizliği, PHT, sağ kalp yetersizliği, polisitemi, inme ve ani ölümdür. Bu sendromun sıklığı HT hastaları arasında % 50, kronik kalp yetmezliği hastalarında % 25, akut koroner sendromlularda % 30, inmeli hastalar arasında % 60 bulunmuştur.^{9,10} Apneler sırasında düşen intratorasik negatif basınç, sağ kalbe venöz dönüşü artırarak, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olur. Diğer yandan, yine negatif intratorasik basınç etkisi ile torasik aortadan kan geçişinin güçleşmesi, sol ventrikül ardyükünü artırır. Tüm bunlar atım volümünde azalmaya; azalmış atım volümü ile birlikte apne sırasında oluşan bradikardi ise kardiyak debide düşmeye neden olur.^{11,12}

Konvansiyonel Doppler tekniği ile yapılan birkaç çalışmada, OUAS' lı hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında etkilenme tespit edilmiştir ancak OUAS ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişki net olarak tanımlanmamıştır. Obstrüktif uyku apne sendromunun sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına olan etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışmanın genelinde konvansiyonel Doppler tekniği kullanılmıştır.²⁴ Doku Doppler yöntemi ise son zamanlarda yayınlanan birkaç çalışma dışında kullanılmamıştır.²⁵

Bizim çalışmamızda sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametreleri birlikte değerlendirilmiş ve bu değerlendirmede konvansiyonel dalga Doppler ile doku Doppler yöntemleri birlikte kullanılmıştır.

Diğer çalışmalardan farklı olarak normal bireylerden oluşan kontrol grubuna ek olarak OUAS hasta grubu tedavi alanlar ve tedavi almayanlar şeklinde iki farklı grup olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen bu üç grup arasında ikili ve üçlü istatistiksel analizler uygulandı. Çalışmamızda kontrol ve hasta grupları, sistolik ve diyastolik parametrelere ek olarak, mitral yetmezlik derecesi, sol atriyum çapı ve pulmoner arter sistolik basıncı açısından karşılaştırıldı.

Karşılaştırma sonucunda tedavi alsın veya almasın tüm OUAS hastalarında, normal bireylere göre konvasiyonel dalga Doppler ile diyastolik disfonksiyonun saptanmasında kullanılan (A velosite, A alan, AFF, E / A oranı istatistiksel olarak anlamlı) parametreler bozulmuş olarak saptandı.

Sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik işlevlerinin birlikte değerlendirilmesine imkan veren Tei indeksinin (MPI) konvasiyonel dalga Doppler ile değerlendirilmesinde tedavi alan OUAS hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiş, yine aynı şekilde modifiye tei indeksi (mpi) değeri de anlamlı olmasada tedavi alan grupta daha düşük izlenmiştir. Bu fark OUAS hastalarında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde tei indeksinin yol gösterici olduğunu ve OUAS hastalarında sistolik fonksiyonlardan daha önce bozulan diyastolik fonksiyonların, erken dönemde saptanmasında ve izlemde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Konvasiyonel ekokardiyografi ile bakılan mitral yetmezlik dereceleri ve sol atriyum çap ölçümünde; tedavi alan ve tedavi almayan OUAS hastalarında, normal bireylere göre MY derecesi ve sol atriyum çapı istatistiksel anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur.

Javaheri ve ark. yaptıkları çalışmada OUAS' ın kalp yetmezliği prognozunu da kötüleştirdiği gösterilmiştir.¹⁴ Bizim çalışmamızda da modifiye simpson yöntemi ile bakılan LVEF değeri tedavi alan ve almayan

tüm OUAS hastalarında , normal bireylere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. OUAS ile % 25 oranında birliktelik gösteren kalp yetmezliği ve çalışmamızda saptanan düşük LVEF değerleri, OUAS sürecinin kalp yetmezliğini hızlandığı, kötüleştirdiği hatta mevcut kalp hastalığı öyküsünden bağımsız olarak kalp yetmezliğine yol açan nedenlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Chaouat ve ark. çalışmasında gösterilmiştir ki sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisiyle intratorasik basınç artar, önyük, ardyük ve diyastolik doluş azalır, kardiyak performans artar.¹⁹ Bunların sonucunda kalp yetmezliği bulgu ve semptomları azalır. Bizim çalışmamızda da tedavi alan OUAS hasta grubunda tedavi almayanlara göre, anlamlı olmasa da LVEF değerlerinin daha yüksek saptanması hastaların tedaviden fayda sağladığının, OUAS tedavisi ile kalp yetmezliğinin azaldığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ayrıca tedavi alan ve almayan OUAS hasta gruplarında ölçülen LVEF değerlerinin, tedavi alan OUAS hasta grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulunmasının sebebi; hastaların tedaviye uyumsuzluğu ile açıklanabilir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında normal bireylere göre sol ventrikül duvar kalınlıkları (IVS, PW) ve sol ventrikül kitlesi (LV Mass) anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Bu parametreleri arttıran hipertansiyon, ciddi kalp kapak hastalığı ve diyabetes mellitus gibi sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunan etiyolojik faktörlerin dışlama kriteri olarak alınması nedeniyle bu parametrelerdeki anlamlı değişikliklerin OUAS ile direkt ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda gelişen sol ventrikül kitle artışı apneye bağlı kısa süreli ve tekrarlayıcı ardyük artışı ve sempatik tonus artışı ile açıklanabilir.

Uyku anında tekrarlayan apneler sırasında oluşan alveolar hipoksiye bağlı olarak pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner basınç artışı olabilir. Hastaların % 20 kadarında gün boyu süren pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale bildirilmiştir. Bunun altındaki etken, devam

eden intimal hiperplazi ve media hipertrofisi olabilir.²⁰ Çalışmamızda konvansiyonel dalga doppler ile değerlendirilen pulmoner arter sistolik basınçları; tedavi alan ve tedavi almayan OUAS hasta gruplarında normal bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi alan OUAS hasta grubunda tedavi almayanlara göre, anlamlı olmasa da PABs değerlerinin daha düşük saptanması; hastaların tedaviden fayda sağladığının, OUAS tedavisi ile PABs değerlerinin azaldığının, bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ayrıca tedavi alan ve almayan OUAS hasta gruplarında ölçülen PABs değerlerinin, tedavi alan OUAS hasta grubunda daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulunmasının sebebi; hastaların tedaviye uyumsuzluğu ile açıklanabilir.

Sonuç olarak; OUAS hastalarında konvansiyonel dalga Doppler ve doku Doppler görüntüleme yöntemleri kullanılarak bakılan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmakta, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşmekte, mitral yetmezlik derecesi, sol atriyum çapı, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül duvar kalınlıkları artmakta ve pulmoner arter basıncı anlamlı olarak yükselmektedir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda normal bireylerden oluşan kontrol grubu ile tedavi alan ve tedavi almayan OUAS hasta gruplarında sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile birlikte mitral yetmezlik, pulmoner arter sistolik basıncı, sol ventrikül duvar kalınlıkları ve sol ventrikül kitlesi karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda konvansiyonel dalga Doppler ve doku Doppler görüntüleme yöntemleri kullanılarak bakılan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmakta, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşmekte, mitral yetmezlik derecesi, sol atriyum çapı, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül duvar kalınlıkları artmakta ve pulmoner arter basıncı anlamlı olarak yükselmektedir. Tedavi alan ve tedavi almayan OUAS hasta grupları arasında bakılan parametrelerin çoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber fark saptanmıştır. Tedavi alan ve almayan OUAS hasta grupları arasındaki bu istatistiksel olarak anlamsız sonuçlar; hastaların tedaviye uyumsuzluğu ile ilgili olarak değerlendirilmiştir. Sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik işlevlerinin birlikte değerlendirilmesine imkan veren Tei indeksinin (MPI) konvansiyonel dalga Doppler ile değerlendirilmesinde tedavi alan OUAS hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu fark OUAS hastalarında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde tei indeksinin yol gösterici olduğunu düşündürmektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar oldukça sık birliktelik göstermektedir. Bu kardiyovasküler komplikasyonların erken teşhisinde ve takibinde kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiyografik tetkik yararlı olacaktır. Aynı zamanda hastaların OUAS tedavisine uyumunun artırılması ile kardiyovasküler komplikasyonların azaltılabileceği ve/veya geciktirilebileceği düşünülmektedir.

VII. ÖZET

Bu çalışmada obstrüktif uyku apne sendromunun sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına olan etkisinin, konvansiyonel dalga Doppler ve doku Doppler yöntemleriyle değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla hastanemiz uyku birimine başvuran tanı için polisomnografi yapılan ve uyku apnesi tanısı almış, ekokardiyografik açıdan değerlendirilmek üzere kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 18-55 yaş arası gönüllü 50 hasta ve kardiyoloji polikliniğine başvuran 18-55 yaş arası gönüllü 25 hasta kontrol grubu olarak dahil edildi. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus, gebelik, atriyal fibrilasyon, ciddi sol ventrikül konsantrik hipertrofisi, obstrüktif koroner arter hastalığı, ciddi kapak hastalıkları, karaciğer , renal ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, kardiyomiyopatiler, sistolik disfonksiyon (LVEF: < %40), obstrüktif, restriktif ve infiltratif ciddi akciğer hastalıkları olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Tüm hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonları Vivid-3 Image Point ekokardiyografiyle iki boyutlu, apikal 4 boşluk pencerede modifiye Simpson yöntemi kullanılarak, diyastolik fonksiyonlar ise pulse ve doku Doppler görüntüleme kullanarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda konvansiyonel dalga Doppler ve doku Doppler görüntüleme yöntemleri kullanılarak bakılan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmakta, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşmekte, mitral yetmezlik derecesi, sol atriyum çapı, sol ventrikül kitle indeksi, sol ventrikül duvar kalınlıkları artmakta ve pulmoner arter basıncı anlamlı olarak yükselmektedir. Sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik işlevlerinin birlikte değerlendirilmesine imkan veren Tei indeksinin (MPI)

konvansiyonel dalga Doppler ile değerlendirilmesinde tedavi alan obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu fark obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde tei indeksinin yol gösterici olduğunu düşündürmektedir. Tedavi alan obstrüktif uyku apne sendromu hasta grubunda tedavi almayanlara göre, anlamlı olmasa da PABs değerlerinin daha düşük saptanması; hastaların tedaviden fayda sağladığının, obstrüktif uyku apne sendromu tedavisi ile PABs değerlerinin azalığının, bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Bu parametreleri arttıran hipertansiyon, ciddi kalp kapak hastalığı ve diyabetes mellitus gibi sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunan etiyolojik faktörlerin dışlama kriteri olarak alınması nedeniyle bu parametrelerdeki anlamlı değişikliklerin obstrüktif uyku apne sendromu ile direkt ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar oldukça sık birliktelik göstermektedir. Bu kardiyovasküler komplikasyonların erken teşhisinde ve takibinde kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiyografik tetkik yararlı olacaktır.

VIII. SUMMARY

The effect of obstructive sleep apnea syndrome on cardiac systolic and diastolic function had been evaluated with conventional and tissue Doppler techniques in our study. 50 patients aged from 18 to 55 referred at the sleep department of our hospital for polysomnography had been enrolled in the study. They all had echocardiography in the cardiology department. A group of 25 individuals of similar age group referred at the cardiology outpatient clinic for check up had been taken as control group.

The patients with uncontrolled hypertension, chronic obstructive coronary disease, type 1 and type 2 diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy assessed with echocardiography, serious valvular disease, liver kidney or thyroid disease, cardiomyopathies and left ventricular systolic dysfunction (LVEF: $<40\%$) had been excluded.

Their left ventricular systolic function was assessed using the two dimensional Vivid-3 Image point echocardiography on apical four chamber view using modified Simpson method. Diastolic function was evaluated with pulsed and tissue doppler technics.

Our study reveled alterations of left ventricular diastolic function, decrease of left ventricular ejection fraction worsening of mitral regurgitation, increase of left atrium diameter, left ventricular mass index, left ventricular wall thickness and increase of pulmonary pressure in statistically significant way.. As patients with diseases leading to alteration of these parameters such as hypertension, diabetes or valvular disease had been excluded from the study, these cardiac findings observed in this particular patient group can be directly related to sleep apnea syndrome. The Tei index asessed by conventional doppler technique was lower in patients with treatment compared to untreated patients. Tei index can be

suggested for cardiac follow up of patients to evaluate the effect of treatment in obstructive sleep apnea patients. With treatment the pulmonary pressures were decreasing even though the difference remained statistically insignificant. This may be related to the beneficial effect of treatment.

Sleep apnea syndrome is accompanied with cardiopulmonary complications. Echocardiography can be useful in early diagnosis and follow up of this group of patients.

IX. KAYNAKLAR

- 1 - Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-289.
- 2 - Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988; 94:1200-1204.
- 3 - Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407.
- 4 - Dickins QS, Jenkins NA, Mrad R, Schweitzer PK, Walsh JK. Nasal continuous positive airway pressure in the treatment of obstructive sleep apnea. *Oper Tech in Otolaryngol-Head and Neck Surg* 1991; 2: 91-95.
- 5 - American Thoracic Society Board. Indications and standarts for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respis Crit Care Med* 1994; 150:1738-1745.
- 6 - Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
- 7 - Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Soderro J, Potolicchio SJ. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 1990; 97: 33-38.
- 8 - Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Gillen KA, Dinges DF. Night-tonight variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* 1997; 20: 278 283
- 9 - Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
- 10 - J C Moore-Gillon, D F Treacher, E J Gaminara, T C Pearson, and I R Cameron Intermittent hypoxia in patients with unexplained polycythaemia *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 September 6; 293(6547): 588–590.
- 11 - Chokroverty S. Sleep disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-826.
- 12 - Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. *Eur Heart J* 1995;16:1293-9.

-
- 13 - Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
- 14 - Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-8.
- 15 - Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107: 1822-6
- 16 - Usui Y, Takata Y, Asano K, Shiina K, Tomiyama H, Hirayama Y, et al. The interpretation of plasma BNP levels of patients with obesity and obstructive sleep apnea. *J Card Fail* 2005;111:S311.
- 17 - Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107: 1671-8.
- 18 - Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:187-91.
- 19 - Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-6.
- 20 - Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9:787-94.
- 21 - Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnoea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996; 9:945-51.
- 22 - Apstein CS, Eberly FR. Diastolic functional dysfunction with exercise hypertrophy, ischemia and heart failure. *Cardiologia* 43: 1269-1279
- 23 - Fernandez G, Zamarano J, Azeveda J. Doppler Tissue Imaging echocardiography. Madrid, PA: McGraw-Hill/Interamericana de espana, 1998: 153-61
- 24 - Mitra N, Rafael K, Zion S, and Patrick J. Impact of Obstructive Sleep on Left Ventricular Mass and Diastolic Function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001. Vol 163. pp 1632-36.
- 25 - Tavil Y, Kanbay A, Sen N, Ulukavak Ciftci T, Abaci A, Yalçın MR, Köktürk O, Cengel A. The relationship between aortic stiffness and cardiac function in patients with Obstructive sleep apnea, independently from systemic hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:366-72.
- 26 - Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine. 2002; pp5–12

27 - Chokroverty S. Sleep disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd Edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-1826.

28 - Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of Obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227-65.

29 - Dickens C. *The posthumous papers of the Pick wick Club*. Chapman and Hall, London, publish in serial form, 1836-1837.

30 - Burwell CS, et al: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811-818.

31 - Guilleminault C, Tilkian A, et al. The Sleep Apnea Syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-484.

32 - Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N. England J. Med.* 1993; 328: 1230 – 1235

33 - Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 7-11.

34 - Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:895–898

35 - Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:144–148

36 - Guilleminault C, Quera-Selva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the Obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 93:104–109

37 - Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1394–1397

38 - 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

39 - Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978; 229:969–973

-
- 40 - Kales A, Caldwell A, Cadieux R, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayes S. Severe obstructive sleep apnea -II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1985; 38:427 – 434
- 41 - Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to Obstructive sleep apnoea *Clin Chest Med* 1992; 13:399–416
- 42 - Lopata M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640–645
- 43 - Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with Obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1192–1195
- 44 - Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with Obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228–1231, Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the Obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9:117–124
- 45 - Guilleminault C. Clinical features and evaluation of Obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994:667–677,
- 46 - Heimer D, Scharf SM, Lieberman A, Lavie P. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. *Chest* 1983; 84:184–185
- 47 - Homer RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with Obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2:613–622,
- 48 - Mangat D, Orr WC, Smitch RO. Sleep apnea hypersomnolence and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement. *Arch Otolaryngol* 1997; 103: 383–386
- 49 - Cartwright FD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep* 1991; 14:351–353
- 50 - Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea and acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115:527–532,
- 51 - Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101:471–474
- 52 - Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:353–359
- 53 - Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of Obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46:85–90

-
- 54 - Fairbanks D. Snoring: An Overview with Historical Perspectives. In DN Fairbanks, S Fujita (ed) Snoring and Obstructive sleep apnea (2nd ed) Washington Raven Pres. 1994; 1-16.
- 55 - Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring Sleep Apnea Syndrome and Stroke. Neurology 1992; 42: 75-82.
- 56 - Çelikoğlu S. Uyku Apne Sendromu. Göğüs Hastalıkları Klinik Muayene ve Tanı. 2.Baskı 1991; 202-203.
- 57 - Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Klinik Özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999;47(1):117-126.
- 58 - Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Prevalence. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:711-716
- 59 - Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. Thorax 1991; 46:85–90
- 60 - Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. Chest 1993; 103:1147-51
- 61 - Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the Sleep Apnea Syndromes. New York: Alan R.L._ss, 1978; 1 –12.
- 62 - Strandling J, Ravies RJ.Sleep apnea and hypertension- what a mess!Sleep 1997;20:789-93.
- 63 - Silverberg DS, Oksenberg A.,Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. Sleep 1997;20:794-806.
- 64 - Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for hypertension: population study. BMJ 1992; 320:479-82.
- 65 - Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. JAMA 2000; 283: 1829-36.
- 66 - Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342:1378-84.
- 67 - Bixler EO, Vgontas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association hypertension and sleep-disordered breathing. Arch Intern Med.2000;160:2289-95
- 68 - Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on

Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.

69 - Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985;2:1325-26.

70 - Palomaki H, Partinen M, Juvela Si Kaste M. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. *Stroke* 1989;20:1311-15.

71 - Springgs DA, French JM, Murdy JM, Curless RH, Bates D, James OF. Snoring increase the risk of stroke and adversely effects prognosis. *Q J Med* 1992;83:555-62.

72 - Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92:63-68.

73 - Jennum P, Borgesen SE: Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95:279-83.

74 - Loeppky JA, Voyles WF, Eldridge MW, Sikes CW. Sleep apnea and autonomic cerebrovascular dysfunction. *Sleep* 1987;10:25-34.

75 - Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102:1402-406.

76 - Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1587-91.

77 - Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51:1051-56.

78 - Andreas S, Schulz r, Werner G, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 541-45.

79 - Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. *Am J Med.* 1996; 101: 251-56.

80 - Koehler U, Dubler H, Glaremin T, Junkermann H, Lubbers C, Ploch T, et al Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary herat disease. *Klin Wochenschr* 1991;69:474-82.

81 - . Hanly P, Sason Z, Zuberi N, Lunn K. ST- segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-45.

-
- 82 - Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1734-49
- 83 - Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-76.
- 84 - Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-30.
- 85 - Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleedrup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18:188-94.
- 86 - Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertens* 1996;14:577-84.
- 87 - Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-10.
- 88 - Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-64
- 89 - Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.
- 90 - Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
- 91 - Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhance release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;162(2, pt 1):566-70.
- 92 - Naughton MT. Impact of treatment of sleep apnea on left ventricular function in congestive heart failure. *Thorax* 1998;53(suppl 3):S37-S40.
- 93 - Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Amadi AA, Harrington D, Webb-Peploe K, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 1997;272:H438-H447.

-
- 94 - Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:330-38.
- 95 - Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:250-54.
- 96 - Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2000;48:273-89.
- 97 - Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left Ventricular hypertrophy independent of hypertension in patient with obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 1990; 8: 941-46.
- 98 - Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99- 113.
- 99 - Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Chest* 2002;122:1133-38.
- 100 - Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco C, Bonsignore C. The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur Resp J* 1994; 7: 786-805.
- 101 - Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclic variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984;1: 126-31.
- 102 - 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: 490-94.
- 103 - Koechler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmias during obstructive sleep apnea. *Am Heart J* 2000;139:142-48.
- 104 - Grimm W, Koechler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleepapnea associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:688-92.
- 105 - Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco C, Bonsignore C. The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur Resp J* 1994; 7: 786-805.
- 106 - Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during

nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:215-18.

107 - Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleepinduced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-58.

108 - Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2000;118:591- 95.

109 - Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, Erksson P. Sleep disordered breathing : a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-8.

110 - Malone S, Liu PP, Holloway R,Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP, *Lancet* 1991; 338: 1480-84.

111 - Chaoat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-86.

112 - Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglu JB. Daytime pulmoner hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566-72.

113 - .Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:152-58.

114 - Malone S, Liu PP, Holloway R,Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP, *Lancet* 1991; 338: 1480-4.

115 - Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996, 9: 945-51.

116 - Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-5.

117- Tei C new non-invasive index for combined systolis and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 396-404

-
- 118- Lax JA, Bermann AM, Cianciulli TF, et al. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 116-123
- 119- Tokushima T, Reid CL, Gardin JM. Left ventricular diastolic function in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001 Jan-Feb; 10(1): 20-29. Review
- 120- Chen W, Gibson D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* 1979;42:51-56.
- 121- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
- 122- Enar R. Temel Kardiyoloji, semiyoloji ve kardiovasküler hastalıklar. Ankara: Nobel tıp kitabevi, 2007:21.
- 123- Störk T, Müller RM, Piske G, et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressure by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1989;64:655-660.
- 124- Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1994: 151-8.
- 125- Quinones MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In: Nanda, N., ed. 2nd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger 1993:197-215.
- 126- Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-90.
- 127- Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27;1753-1760.
- 128- Pai RG, Suzuki M, Heywood JT, et al. Mitral A velocity wave transit time to the outflow tract as a measure of left ventricular diastolic stiffness: Hemodynamic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 84:553-557.
- 129- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1020-1030.
- 130- Xie G-Y, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:132-139.

131- Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95:1222-1230.

132- Miyatake K, O'Kamoto M, Knoshita N, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* 1984; 53:586-589.

133- Appleton C, Carucci M, Henry C, Olajos M. Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity: Assessment of lightly sedated, conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:227-236.

134- Dabestani A, Takenaka K, Allen B, et al. Effects of spontaneous respiration on left ventricular filling assessed by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1988;61:1356-1358

135- Pearson AC, et al. Effect of sample volume location on pulsed Doppler-echocardiographic evaluation of left ventricular filling. *Am J Cardiac Imaging* 1988;21:40.

136- Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, et al. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988; 78:672-683.

137- Klein AL, Hatle L, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1017-1026.

138- Ommen S, Nishimura A. A clinical approach to the assesment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography. *Heart* 2003; 89: 12-23

139- Ommen S, Nishimura A, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler cathederization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794