

T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakóltesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Çapa, İstanbul

**Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Sağ ve Sol Ventrikül
Fonksiyonlarının Farklı Ekokardiyografik Yöntemlerle
Değerlendirilmesi**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Kamuran SEYİDOĞLU



İSTANBUL

2009

T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakóltesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Çapa, İstanbul

**Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Sağ ve Sol Ventriköl
Fonksiyonlarının Farklı Ekokardiyografık Yöntemlerle
Değerlendirilmesi**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi
Dr. Kamuran SEYİDOĞLU

Tez Danışmanı Öğretim Üyesi
Doç. Dr. Hüseyin OFLAZ
İstanbul

2009

Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum, büyük ilgi ve desteklerini gördüğüm saygıdeğer hocalarım İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kâmil Adalet, Sayın Prof. Dr. Özen Güven, Prof. Dr. A. Yılmaz Nişancı, Sayın Prof. Dr. Faruk Erzengin, Sayın Prof. Dr. Mustafa Özcan, Sayın Prof. Dr. Nevrez Koylan, Sayın Prof. Dr. Sabahattin Umman, Sayın Prof. Dr. M. Taner Gören, Sayın Prof. Dr. Dursun Atılğan, Sayın Prof. Dr. Aytaç Öncül, Sayın Prof. Dr. Zehra Buğra, Sayın Prof. Dr. Ercüment Yılmaz, Sayın Prof. Dr. Berrin Umman, Sayın Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Ahmet Kaya Bilge ve Sayın Doç. Dr. Murat Sezer'e, şu an emekli olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Kemalettin Büyüköztürk, Sayın Prof. Dr. Önal Özсарuhan ve Sayın Prof. Dr. Mehmet Meriç'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Aramızdan ayrılan merhum Sayın Prof. Dr. Güngör Ertem ile Sayın Prof. Dr. Ferruh Korkut'u saygı ile anarım.

Bu teze konu olan araştırmanın hayata geçirilmesi ve hazırlanmasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hüseyin Oflaz'a ayrıca teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Dr. Kamuran SEYİDOĞLU

KISALTMALAR

Am	: Doku Doppler geç diyastolik dalga
Cx	: Sirkumfleks arter
Em	: Doku Doppler erken diyastolik dalga
FEF₂₅₋₇₅	: Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı
FEF₂₅₋₇₅%	: Beklenen değer üzerinden maksimal ekspirasyon ortası akım hızı yüzdesi
FVC	: Zorlu vital kapasite
FEV%	: Beklenen değer üzerinden zorlu vital kapasite yüzdesi
FEV₁	: Zorlu vital kapasite birinci saniye ekspirasyon volümü
FEV₁%	: Beklenen değer üzerinden FEV ₁ yüzdesi
FRK	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAD	: Sol n inen arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
MI	: Miyokard infarktüsü
NOD	: Noktürnal oksijen satürasyonu
NREM	: Non rapid eye movement
OSAS	: Obstructive sleep apnea syndrome
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu

PAB	: Pulmoner arter basıncı
PaCO₂	: Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı
RCA	: Sağ koroner arter
REM	: Rapid eye movement
SaO₂	: Arteriyel oksijen satürasyonu
Sm	: Doku Doppler sistolik zirve hızı
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
V/Q	: Ventilasyon/perfüzyon oranı

İÇİNDEKİLER

Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
OUAS'nin tanımı ve OUAS'ye yatkınlık yaratan risk faktörleri.....	3
Uyku apne sendromu ve kardiyovasküler sistem.....	10
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	23
Tartışma.....	36
Sonuçlar.....	42
Özet.....	44
Abstract.....	45
Kaynaklar.....	46

GİRİŞ

Uyku, santral solunum uyarılarının ve kemoreseptör duyarlılığının azaldığı, hava yolu direncinin arttığı, solunum hızı ve ritminin değiştiği bir dönemdir. Sağlıklı kişilerde de uyku sırasında normal solunum fizyolojisini bozan değişiklikler yaşanabilmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uykuda gelişen tekrarlayıcı kısmi veya tam hava yolu obstrüksiyonu ile kendini gösteren bir hastalıktır. OUAS olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar sık görülmekte olup morbidite ve mortalite artışına neden olabilmektedir (1, 2).

OUAS prevalansı % 1-5 arasında bildirilmektedir (1). OUAS'de tekrarlayıcı nitelikteki hipopne ve apne epizodları sonucunda oluşan hipoksemi, artmış sempatik aktivite, pulmoner ve sistemik arter basıncında artma ve kalp hızı değişiklikleri yüksek kardiyak risk oluşturmaktadır. Tekrarlayan geçici noktürnal hipoksemi atakları pulmoner arter basıncında artışa, sağ ventrikül hipertrofisine, kardiyak aritmilere, polisitemiye ve hatta uyku sırasında ani ölümlere neden olabilmektedir (1-3).

OUAS ile sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, aritmiler, ani ölüm, serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı ilişki belirlenmiştir (1-5).

OUAS'de meydana gelen kardiyak ve hemodinamik değişiklikleri belirlemede çeşitli ekokardiyografik yöntemlerden yararlanılabilmektedir. OUAS olan hastalarda, erken dönemde hastalığa sekonder olarak gelişen kardiyak komplikasyonların konvansiyonel yöntemlerle belirlenmesi zordur. Bu dönemde hastalığın kardiyak parametreler üzerine etkilerini değerlendirmede duyarlılık derecesi yüksek bir teknik olan doku Doppler ekokardiyografi tanı, takip ve tedaviyi yönlendirme bakımından yararlı olabilmektedir. Böylece, risk altında olan hastaların erken tanı ve tedavisi sadece uykuda solunum bozukluklarını azaltmakla kalmayıp,

uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine de olumlu etki sağlayabilmektedir.

Bu araştırmanın amacı, uyku apne sendromlu hastalarda her iki ventrikül fonksiyonlarını doku Doppler ve konvansiyonel ekokardiyografi teknikleri ile incelemek ve değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

OUAS; uyku sırasında üst hava yolunun sürekli ve tekrarlayan tıkanması ile seyreden bir hastalıktır (6). OUAS'ye erişkinlerde sık rastlanılmakta olup bu yaş grubundaki erkeklerin % 1–5'inde, kadınların da % 1.2–2.5'inde görüldüğü bildirilmektedir (5, 7). Büyük bir epidemiyolojik çalışma olan 'Wisconsin' uyku kohort çalışmasında 602 olgu polisomnografi (PSG) ile değerlendirilmiş olup; erkeklerde % 24, kadınlarda ise % 9 oranında OUAS saptanmıştır. Bu çalışmada gündüzleri aşırı uykululuk hali erkeklerde % 22, kadınlarda % 17, OUAS prevalansı erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 olarak bulunmuştur. OUAS'nin en yüksek prevalansı % 4.7 oranı ile 45–64 yaşları arasında saptanmıştır (5).

OUAS olan olgularda semptomlar gece ve gündüz semptomları olarak iki ana grupta incelenmektedir. En sık bildirilen gece semptomu horlama, gündüz semptomu ise sürekli uykuya eğilimdir (8, 9). OUAS kardiyovasküler sistemde oluşturduğu olumsuz etkiler nedeni ile önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak bilinmektedir (1, 4, 10, 11).

OUAS ile kardiyovasküler sistem hastalıkları arasındaki fizyopatolojik ilişkiler incelenmektedir. Tekrarlayan apne ve hipopne atakları ile uyanayazmaların (arousal) yol açtığı otonom sinir sistemi değişiklikleri, hipoksinin yol açtığı sistemik inflamatuvar değişiklikler araştırılmaktadır (1, 4, 10, 11).

Uyku apnesi, 20. yüzyılın başında obez kişilerde ilk kez 'Osler' tarafından "Pickwick sendromu" olarak ifade edilmiştir. Burwell ve arkadaşları 1956'da, "Pickwick sendromu" kavramı ile 'obezite, aşırı uykululuk ve solunum sorunlarının' birlikte görüldüğünü ifade etmiştir (12).

OUAS'nin tanımı ve OUAS'ye yatkınlık yaratan risk faktörleri

Uyku apnesinin en önemli özellikleri, uyku sırasında üst hava yolu kollapsı ve solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir. Solunum, tamamen veya kısmen durabilmektedir. Erişkinlerde apne; solunumun en az 10 saniye süre ile tamamen kesilmesi,

hipopne ise solunumun en az 10 saniye süre ile %50 oranında azalması olarak tanımlanmaktadır (6, 13). Bazı kaynaklar, hipopne tanımı içerisinde en az % 4'lük bir oksijen desatürasyonu ve/veya uyanayazma (arousal) atağının da bulunmasını gerekli görmektedir. Uyku esnasında saat başına düşen apne ve hipopne ataklarının ortalama sayısal toplamı, apne-hipopne indeksi (AHI) olarak tanımlanmakta ve OUAS'nin tanısı ve şiddetinin derecelendirilmesinde kullanılmaktadır (6).

OUAS'ye yatkınlık yaratan çeşitli durumlar tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, genetik özellikler, obezite, kısa ve kalın boyunlu olmak, kranyofasiyal anomaliler (retrognati, mikrognati vb), sigara, alkol ve/veya hipnotik ilaç kullanımı bu risk faktörlerinin başlıcaları olarak ifade edilmektedir.

1. Yaş

OUAS'ye iki farklı yaş grubunda daha yüksek insidans ile rastlanmaktadır. Tonsiller hipertrofi veya çene anomalilerinin fazla oluşuna bağlı olarak çocukluk çağında ve 45–65 yaş arasında OUAS daha sık görülmektedir. Yaşın ilerlemesi ile insidansın arttığı gösterilememiştir. Bixler ve arkadaşları bir çalışmalarında OUAS şiddetinin ileri yaşlarda azaldığını saptamıştır (14).

2. Cinsiyet

Genel popülasyonda OUAS erkeklerde kadınlara oranla 2.5 kat daha sık görülmektedir (5). Premenopozal dönemde kadınlarda nadiren görülen OUAS bu yaş grubunda genellikle morbid obeziteye eşlik eder (15). Erkek ve kadınlarda OUAS'nin farklı sıklıkla görülmesinin sebebi olarak boyun anatomisinin farklı oluşunun rolünü öne çıkaran çalışmalar mevcuttur. Magnetik rezonans görüntüleme tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada total boyun yumuşak doku hacmi ile faringeal yağ dokusu kütlesinin erkekte kadına oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (16). Bu özelliklerin OUAS gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

3. Obezite

OUAS için obezite önemli bir risk faktörüdür. Beden kütle indeksi (BKİ) 26-30 kg/m² olan erişkinler “fazla kilolu”, BKİ>30 kg/m² olanlar ise “obez” olarak tanımlanmaktadır (17). Obezite üst hava yolunu daraltıp kollapsa neden olabilmektedir. Bu durum kısmen obez OUAS olan olguların daha büyük bir dil ve daha dar bir üst hava yolu geçişine sahip oluşları ile açıklanmaya çalışılmıştır (18). OUAS olan obez hastalarda solunum kas gücünde azalmanın varlığı gösterilmiştir (19). OUAS olan obez hastalarda kilo verme öncesi ve sonrasında yapılan incelemeler, üst hava yolunda yapısal değişimden çok işlevsel değişimlerin oluştuğunu göstermiştir (20).

4. Hava Yolu Anatomisi

Üst hava yolu genişliğini azaltan etmenler, OUAS oluşumu ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Kraniofasial anomaliler (retrognati, mikrognati vb) ve nazal septum deviyasyonu üst hava yolu geçişini daraltarak, uyku apnesine eğilim yaratmaktadır (21, 22). Obstrüksiyonun bir başka olası nedeni ise yağ depolanması veya üst solunum yolunda yumuşak doku hipertrofisidir (23, 24). Sırtüstü uyumak, dil kökünün üst solunum yolunu tıkamasına neden olarak uyku apnesinin şiddetini arttırabilmektedir (25). Hipotiroidi, akromegali gibi bazı endokrin sistem hastalıklarında da üst hava yolu obstrüksiyonu ve buna bağlı olarak da OUAS görülebilmektedir (26, 27).

5. Sigara kullanımı

‘Wisconsin’ uyku kohort çalışmasında sigara kullanımı ve OUAS arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır. Sigaranın, hem kadın, hem de erkekte doza bağımlı olarak horlama sıklığını arttırdığı belirlenmiştir (5, 28, 29).

6. Alkol kullanımı

Yapılan çalışmalar alkolün, farenksin dilatatör kas aktivitesini bozduğunu, apnelere uyanayazma cevabını azalttığını ve OUAS’nin şiddetini arttırdığını göstermiştir. Apnelerin

sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (28).

7. Genetik Özellikler

OUAS'nin bulguları, hastaların akrabalarında normal popülasyonla kıyaslandığında daha sık görülmektedir. Monozigot ikizlerde de dizigot olanlara oranla horlamanın daha sık görüldüğü bildirilmiştir (30). Obezite ve kranyofasyal dismorfizme neden olan genetik anomalilerin OUAS sıklığını artırdığı düşünülmektedir. Polimorfik bir protein olan apolipoprotein E ile OUAS sendromu arasında ilişki olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Kardiyovasküler hastalıklar ve OUAS arasındaki ilişkiyi araştıran bir dizi çalışmada homozigot E4 taşıyıcılarda OUAS sıklığının artmış olduğu ifade edilmiştir (31). Yoshizawa ve arkadaşları OUAS ve genetik faktörlerin ilişkisini genetik belirteçler kullanarak araştırmıştır. Hastaların HLA analizlerini sonucunda, Japon toplumunda OUAS olanlarda HLA A2 ve HLA B39 insan lökosit antijenlerinin daha sık görüldüğünü gösterilmiştir (32). OUAS ile genetik özellikler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada Çuhadaroğlu ve arkadaşları HLA-A28 ($P<0.02$), CW3 ($p<0.03$) ve HLA-DR15 ($p<0.02$) genotiplerinin OUAS olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemiştir (33).

Tanı

OUAS tanısı semptomları olan bir kişide laboratuvar bulguların desteği ile konulmaktadır. Altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemi polisomnografidir (PSG). Apne-hipopne indeksinde (AHİ) 5/saat ve üzeri değerler, OUAS için tanısıl sınır olarak kabul edilmektedir (6, 34). AHİ değeri aynı zamanda OUAS'nin şiddetini de ifade etmektedir. AHİ değerine göre OUAS sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Klinikte OUAS horlama, aşırı uykululuk hali, gündüz saatlerinde uyuyakalma, unutkanlık gibi semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Hasta yakınları tarafından ifade edilen gürültülü horlama, uykuda solunumun durması ve

hastanın kendisini rahatsız eden gündüz saatlerindeki aşırı uykululuk hali en sık karşılaşılan semptomlardır (28).

Tablo 1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Polisomnografik Sınıflandırması

AHI < 5 Normal

AHI 5–15 Hafif

AHI 15–30 Orta

AHI > 30 Ciddi

AHI; Apne-hipopne indeksi.

Horlama, OUAS'nin en sık rastlanan gece semptomudur (8). Epidemiyolojik çalışmalar, tek başına horlamanın bile vasküler hastalıklar için risk oluşturduğuna işaret etmektedir. Horlama, 30–40 yaşları arasında, kadınlarda % 5 sıklığında, erkeklerde ise % 10'a varan oranlarda görülmektedir. Altı ve yedinci dekatta horlama sıklığı kadınlarda % 15'e erkeklerde de % 20'ye kadar yükselmektedir. Yedinci dekattan sonra erkek ve kadınlarda benzer horlama prevalansı görülmektedir. Horlama, OUAS olan hastaların hekime başvurmasını sağlayan önemli semptomların başında gelmektedir. Yapılan çalışmalar horlayan erkek olguların, 10 yıl içinde OUAS'ye yakalanma riskinin artmış olduğuna işaret etmektedir (9).

Tablo 2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Semptom ve Bulgular

Horlama

Tanımlı apne

Gündüz aşırı uykululuk

Unutkanlık

Kişilik bozuklukları

Gece terlemesi

Gece sık idrara çıkma

İmpotans ve libido azalması

Sabah baş ağrıları ve aşırı yorgunluk

OUAS’de gece semptomları, hasta tarafından genellikle göz ardı edilse de, gündüz semptomları oldukça dikkat çekicidir. Gündüz aşırı uykululuk; günlük aktiviteyi, iş performansını ve trafikte araba kullanmayı engelleyecek kadar ağır olabilmektedir. Gündüz aşırı uykululuk en nesnel biçimde ‘Epworth Uykululuk Skalası’ ile saptanabilmektedir. Epworth Skalası hastalığın şiddeti ile yakından ilişkili göstermektedir (Epworth Uykululuk Skalası ve puanlama yöntemi Tablo 3’de gösterilmiştir).

Tablo 3. Epworth Uykululuk Skalası

PUAN: 0 ---- Hiçbir zaman uyuklamam

1 ---- Nadiren uyuklarım

2 ---- Sıklıkla uyuklarım

3 ---- Her zaman uyuklarım

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodaki uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıktaki arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
TOPLAM					

Skalada; tüm sorulara karşılık gelen puanlar toplanarak hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilmektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tedavi Alternatifleri

OUAS'nin tedavisi konusunda çeşitli alternatifler bulunmaktadır (35, 36). Bazı koruyucu ve önleyici tıp uygulamalarından yardımcı solunum cihazlarının kullanımı ve cerrahi tedaviye dek uzanan bir dizi tedavi OUAS'de kullanılabilmektedir. Obez olan hastaların zayıflatılması, alkol ve sedatiflerden uzak durma, ağız içi aygıt kullanımı, nazal 'continuous positive end-expiratory airway pressure' (CPAP) ve cerrahi tedavi (uvulo-palato-faringoplasti, trakeostomi, maksillofasiyal cerrahi gibi) başlıca tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (37). OUAS olan hastalarda zayıflama ile AHI'de azalma ve uyku kalitesinde

düzelme görülmüştür. Sırtüstü pozisyonda uyumanın sonlandırılması ile hafif dereceli ve pozisyona bağımlı OUAS'de, uykudaki solunum bozuklukları düzelebilmektedir. Henüz OUAS tedavisinde kullanımda yeri olan bir medikal tedavi bildirilmemiştir. Pozitif hava yolu basıncı uygulaması (CPAP) son dönemde uyku apnesinin tedavisinde kullanılan en seçkin ve etkili yöntem olarak göze çarpmaktadır. Pozitif hava yolu basıncı tedavisinin etki mekanizması olarak pozitif basıncın bir tür stent gibi üst hava yolu kollapsını engellediği ve hava yolu açıklığını devam ettirerek apneleri önlediği ileri sürülmektedir (38). CPAP ile akciğer volümünde artış ve buna bağlı olarak üst hava yolunun stabilize olması bu tedavi yönteminin bir diğer etki mekanizma olarak bildirilmiştir (39). 'American Sleep Medicine Academy' AHİ>20 olan tüm hastaların ya da AHİ>10 olan semptomatik hastaların CPAP kullanmasını önermektedir (40). CPAP tedavisinin orta ve ciddi OUAS olgularında gün içi uykululuk halinde ölçülebilir bir düzelme sağladığı gösterilmiştir (41).

Uyku apne sendromu öğrenme, hafıza gibi bilişsel fonksiyonları dikkat gerektiren işlerde çalışmayı olumsuz yönde etkilemektedir. Araç sürme performansı da OUAS'de olumsuz etkilenmektedir (42, 43). Motorlu taşıt kazalarının önemli bir kısmında OUAS'de rol oynadığı düşünülmektedir.

Uyku apne sendromu kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişki göstermektedir. Hipertansiyon OUAS'de sık görülen bir durum olup CPAP kullanımı hem noktürnal, hem de gün içi kan basıncında düşüş sağlamaktadır (44). CPAP'ın sempatik tonusu azaltıcı etkisi üzerinden kardiyovasküler sistemdeki olumsuz etkileri azalttığı düşünülmektedir (45, 46).

Obstrüktif uyku apne sendromu ve kardiyovasküler sistem

Normal koşullarda da uyku esnasında sağlıklı kişilerde kalp hızı ve kan basıncında bir dizi değişiklik görülmektedir. Uyku esnasında parasempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa paralel olarak kan basıncı ve kalp hızında azalma izlenmektedir. Normal kişilerde de uyku sırasında görülen bu değişiklikler uykunun REM ve non-REM fazları ile ilişkili olup otonomik sinir sistemi etkisi altında gerçekleşmektedir. Uykunun REM döneminde kan

basıncında bir miktar yükselme ve düzensizlik görülmekle beraber uyku dışı dönemdeki seviyenin altında kalmaya devam etmektedir (47, 48).

OUAS'de görülen hemodinamik değişiklikler

Tekrarlayan apne atakları sonucunda, kardiyovasküler sistem üzerinde otonom sinir sistemi aktivitesi nedeni ile hemodinamik değişiklikler meydana gelmektedir. Apne ve bunu izleyen ventilasyon fazları kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerine neden olmaktadır. Bu değişiklikler apne sonlanmasından 5-7 saniye sonra ortaya çıkmaktadır (47, 48).

OUAS'de kardiyovasküler dalgalanma kısmen negatif intratorasik basınç, hipoksi ve uyanayazma epizodları ile açıklanmaktadır. İntratorasik basıncın negatifliğinde artış ekstrakardiyak ve intrakardiyak basınçlar arasındaki dengeyi bozmakta ve sol ventrikül transmüral basıncını artırmaktadır. Venöz dönüşün artışı ile sağ ventrikül hacmi de artmakta ve interventriküler septum sol ventriküle doğru kaymaktadır (49). İntratorasik negatif basıncın artması sol ventrikül relaksasyonunda azalmaya neden olmaktadır (50). Akciğerlerin hava ile doluşunun sempatik sistem üzerinde inhibe edici etkisi mevcuttur. Bu mekanizma sayesinde nefes tutma esnasında sempatik aktivite hipoksi derinleştikçe artış göstermektedir. Obstrüktif apneli olgularda sempatik aktivite, apne epizodlarının baroreseptörleri etkilemesine bağlı olarak azalmaktadır. İntratorasik negatif basıncın transmüral aort basıncını arttırmak suretiyle baroreseptörler kanalıyla sempatik aktiviteyi azaltmakta olduğu düşünülmektedir (51). Atım hacmindeki ani azalma karotis kemoreseptörleri aracılığı ile algılanarak refleks sempatik aktivite artışına yol açmaktadır. Hipoksi derinleştikçe sempatik aktivitede artma ve buna bağlı olarak apne epizodunun sonunda kan basıncı yükselmesi gelişmektedir (52).

Obstrüktif apne epizodları esnasında hipoksi ve CO₂ retansiyonu sempatik sinir sistemini uyarıcı etki göstermektedir. Hipokseminin etkisi dolaşım, solunum ve kemoreseptörlere bağlı gelişen gecikme sonucunda apne epizodunun başlangıcından daha sonra ortaya çıkmaktadır. Bu gecikmenin doğal sonucu ise apneye bağlı kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerinin apne sonrası dönemde saptanmasıdır (45). Apne esnasında gelişen

hipoksi atakları miyokardın oksijen ihtiyacını artırırken koroner sunumunda azalmayla birlikte. Hipoksi miyokardı doğrudan baskılayıcı etki de gösterebilmektedir. Hipoksinin bir diğer önemli kardiyovasküler etkisi ise pulmoner arteriyel vazokonstriksiyona ve dolayısı ile de pulmoner hipertansiyona neden olmasıdır (53). Apne epizodu sonrası gelişen O₂ desatürasyonu apne sonrası dönemde ortaya çıkan sistemik kan basıncı artışı ile anlamlı ilişki göstermektedir (54, 55).

Uyanayazma; uyku apnesinde boğulmayı engelleyen bir savunma mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır. Apne sonrası dönemde kan basıncı ve kalp hızında ani artışlara yol açmaktadır (56).

OUAS’de kardiyovasküler sistemde otonom sistem yolu ile gelişen başlıca değişiklikler uykuda ve uyanırken; sempatik sistem aktivitesinde artış, barorefleks duyarlılığında azalma, kalp hızı değişkenliğinde azalma ve kan basıncı değişkenliğinde artmadır (57, 58). Periferik kemoreseptörler aracılığı ile algılanan hipoksinin uyku apnesi olan hastalarda görülen persistan sempatik sinir sistemi aktivasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (59).

OUAS’nin başlıca kardiyovasküler sistem komplikasyonları

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler hastalık ve komplikasyonlar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyak disritmiler, sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği, inme ve ani ölümdür.

1. Hipertansiyon

Erişkin toplumun % 20’sine yakınında görülen hipertansiyon OUAS olan hastalarda en sık görülen kardiyovasküler sistem komplikasyonudur. Uyku apnesi olan bireylerde hipertansiyon aynı zamanda koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olay ve kalp yetersizliği gelişimine katkısı olan önemli bir risk faktörüdür. OUAS olan hastalarda % 30-50’ye varan oranlarda sistemik hipertansiyon bildirilmektedir (60). Lindberg ve arkadaşları 30-69 yaş arası 2668 erkek olguyu dahil ettikleri prospektif çalışmalarında olguları horlama, gündüz uykululuk ve

kardiyovasküler komplikasyon gelişimi bakımından 10 yıl süre ile izlenmişlerdir. Habitüel horlaması olanların % 12.5'inde, olmayanların ise % 7.4'ünde hipertansiyon saptanmıştır. Habitüel horlamanın, hipertansiyon için; yaş, beden kütle indeksi, sigara ve /veya alkol kullanımı ile fizik aktiviteden bağımsız bir risk faktörü olduğu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gösterilmiştir (61). “Sleep Heart Health” çalışmasında 6132 olguya evde polisomnografi uygulanmış, OUAS tanısı koyulan 2943 olguda % 62.6 oranında hipertansiyon saptanmıştır. Uyku apnesi ile hipertansiyon arasında belirgin ve obezite, yaş gibi diğer olası faktörlerden bağımsız bir ilişki saptanmıştır (62).

Bir diğer popülasyon tarama çalışmasında Lavie ve arkadaşları (63) OUAS şüphesi ile uyku kliniğine sevk edilen 2677 olgudan, 1426'sında OUAS saptamış ve bu olguların % 45.3'nün hipertansif olduğunu belirlemiştir. Aynı çalışmada obstrüktif uyku apne sendromu olmayan 1249 olguda ise % 22.8 oranında hipertansiyon saptanmıştır.

Bir diğer çalışmada 30-69 yaşları arasında hipertansiyonu veya başka bir kardiyolojik hastalığı olmayan 60'ı OUAS'li, 122'si normal sağlıklı olmak üzere toplam 182 orta yaşlı erkek olgu prospektif olarak 7 yıl süre ile izlemiştir. Gece boyunca oksijen desatürasyonu ≥ 30 olan OUAS'li olguların % 36.7'sinde (22/60), OUAS'li olmayanların ise % 6.6'sında (8/122) 7 yıl içinde kardiyovasküler bir hastalık ortaya çıktığı belirlenmiştir ($p < 0.001$). Aynı çalışmada OUAS olan 62 olgudan tedaviyi etkin biçimde kullanamayan 37 olgunun 21'inde (% 56.8) kardiyovasküler komplikasyon geliştiği görülmüştür. Tedavinin etkin şekilde uygulandığı 15 olgudan ise sadece birinde (% 6.7) kardiyovasküler komplikasyon gelişmiştir (64).

Esansiyel hipertansiyon tanısı konulan olguların % 22-30'unun gerçekte OUAS olan hastalar olduğu bildirilmektedir. Hipertansiyon nedeni ile tedavi edilen hastalara rastgele polisomnografi yapılan bir çalışmada olguların %30'unda apne-hipopne indeksi 10'un üzerinde saptanmıştır (65).

OUAS olan olgularda hipertansif hastalardan farklı olarak gece ve sabah ölçülen kan basıncı değerleri günün diğer saatlerinden daha yüksek bulunmaktadır (66). Bu durumun gece boyu süren apne epizodları ve otonom sinir sistemi aktivitesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bazı OUAS olguları ise hastalığının ağırlığına bağlı olarak yalnızca nokturnal hipertansiyona sahip olabilmektedir (66). Özellikle tedaviye dirençli esansiyel hipertansiyon olgularının OUAS açısından sorgulanması ve şüpheli olgulara polisomnografi yapılması önerilmektedir. Hafif derecede hipertansiyonu olan, hatta hipertansiyonu olmayan OUAS olgularında dahi endotel disfonksiyonu saptanmıştır (67).

OUAS'li olgularda AHI; mikroalbuminüri, sol ventrikül kütle indeksi ve kan basıncı ile korelasyon göstermektedir (68). Sol ventrikül hipertrofisinin, normotansif OUAS'lilerde de sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü ve OUAS'nin kalp yetersizliği için hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (69).

OUAS'de apne atakları gece ortaya çıkmasına rağmen hipertansiyon gün boyu devam edebilmektedir. Sempatik aktivite artışı, yüksek hematokrit, yüksek kan viskozitesi, eritropoetin düzeyinde artma, nitrik oksitte azalma, anormal prostaglandin sentezi, insülin direnci, endotelin artışı, kemoreseptör duyarlılığında artış, renal hasar, kafa içi basıncı artışı, baroreseptör duyarlılığında azalma gibi mekanizmaların bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (70). Voogel ve arkadaşları (70) hipertansif OUAS olan hastalarda ortalama 12 ay CPAP tedavisi sonrasında sistolik kan basıncında ortalama 11 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 5 mmHg düşüş sağlandığını göstermiştir ($p<0.001$).

1. İnme

İnme toplum sağlığını olumsuz etkilemekte olan bir durumdur. Ölüme yol açabilmesinin yanında kalıcı sakatlığa da neden olmaktadır. "Sleep Heart Health Study"de

uyku apne hastalarında inme sıklığının yaklaşık 2 kat yüksek olduğu gösterilmiştir. İnme geçiren hastaların % 43-91'inde uykuda solunum bozukluğu olduğu bildirilmiştir (71, 72).

2. İskemik Kalp Hastalığı

İskemik kalp hastalığı ile OUAS arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada ifade edilmiştir. Uyku apne hastalarında iskemik kalp hastalığının yaklaşık olarak 1.27 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (73).

OUAS olan bireylerde ateroskleroz gelişiminin fizyopatogenezinde; hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivite gibi faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (74). Uykuya bağlı solunum bozukluklarının koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (74, 75). Yapılan çalışmalar, koroner kalp hastalığı ve OUAS'nin birlikte görüldüğü olguların % 30 kadarında uykunun özellikle REM döneminde miyokard iskemisinin gelişebildiğini göstermektedir (75). Koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilen olgularda polisomnografik inceleme yapıldığında erkeklerin % 37'sinde, kadınların da % 30'unda OUAS (AHİ > 10) saptanmıştır (75). Polisomnografi sırasında koroner arter hastalığı öyküsü olmayan OUAS'lilerde bile EKG'de iskemik değişiklikler saptanabilmekte olup ciddi OUAS olan olguların % 50'sinde koroner arter hastalığına rastlandığı bildirilmektedir (74, 76). Koroner arter hastalığı ve OUAS birlikteliği olan olguların % 30 kadarında ise uykunun özellikle REM döneminde miyokardiyal iskemi gelişmektedir (77).

OUAS'de apne atakları sonucu gelişen hipoksi oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonu ve LDL oksidasyonuna yol açmaktadır (78). Yapılan çalışmalarda plazma lipid ve apolipoprotein düzeyleri OUAS olan hastalarda kontrol grubu ile benzer bulunmakla beraber OUAS olan hastalarda HDL fonksiyonunda bozukluk ve okside LDL düzeyinde artış saptanmaktadır. HDL ve LDL'de görülen bu bozukluklar ile AHİ arasında ilişki olabileceği bildirilmektedir (78). OUAS tekrarlayan hipoksi ve reoksijenizasyon dönemleri nedeni ile endotelin ve adezyon moleküllerinin gen ekspresyonunu artırmaktadır. CPAP bu durumu

tersine çevirebilmektedir (79). OUAS olan hastalarda endotelin düzeyinde değişiklik saptanmazken, öncüsü olan ‘big ET-1’ düzeyinde artış saptanmaktadır (80). OUAS olanlarda kanda homosistein düzeylerinin de artmış olduğu bildirilmekte olup bu durumun artmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (81).

OUAS olan hastalarda CPAP tedavisinin etkinliğini inceleyen bir çalışmada, 87 aya varan takip süreci sonunda kardiyovasküler ölüm, akut koroner sendrom, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış, revaskülarizasyon oranlarının CPAP grubunda % 12, kontrol grubunda ise % 58 olduğu bildirilmiştir (82).

3. Kardiyak disritmiler

OUAS olan hastalarda noktürnal disritmilere oldukça sık rastlanmaktadır. Apne sırasında, kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışının vagal uyarısı ve hipokseminin karotis cisimciğini uyarması ile bradiaritmiler oluşmaktadır (83). Uyanayazma ile apnenin sonlanması vagal uyarıyı azaltmakta, böylece apneleri takiben taşiaritmiler görülebilmektedir. Koroner kalp hastalığının bulunuşu da disritmi oluşumunu artırmaktadır (83). OUAS olan hastalarda oksijen desatürasyonu ile disritmiler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, supraventriküler taşikardi ve bradikardilerin otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler disritmilerin ise hipoksemiye bağlı oluştuğunu göstermiştir. Arteriyel oksijen satürasyonu % 60'ın altına indiğinde ventriküler disritmi sıklığında belirgin artış izlenmektedir (84, 85).

Bradikardiler sıklıkla uykunun REM döneminde gelişmekte ve OUAS olanların % 10-30'unda; atriyoventriküler blok, sinüs bradikardisi veya sinüs arresti saptanabilmektedir. OUAS olan hastalarda disritmileri araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada 400 hasta incelenmiş olup olguların % 7'sinde sinüs bradikardisi, % 11'inde sinüs arresti, % 8-20'sinde AV blok saptanmıştır (86). OUAS'nda en sık saptanan taşiaritmi ise ventriküler erken

vurulardır. Bunun dışında sinüs taşikardisi ve ventriküler taşikardi de saptanabilmektedir. Nadiren apneler sırasında ciddi disritmiler ve bunun sonucunda ani ölüm görülebilmektedir.

Javaheri ve arkadaşları (87) bir çalışmalarında OUAS ve santral uyku apnesi olan hastalarda ventriküler aritmilerde artış saptanmıştır. Özellikle hipokapnik hastalarda ökapnik hastalara göre ventrikül taşikardisinin 20 kat arttığı belirlenmiştir. Gündüz saatlerinde hipokapnik seyreden kalp yetersizliği olan bireylere 24 saatlik ritm Holter monitörizasyonu ve uyku çalışması önerilmektedir (87).

OUAS'de hipoksi, CO₂ retansiyonu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve arteriyel basınçtaki ani dalgalanmalar sonucu atriyal fibrilasyon gelişebilmektedir (87). Yapılan çalışmalar sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi verilen hastalarda atriyal fibrilasyon oluşumunun % 50'ye varan oranda azaldığını göstermiştir (45).

4. Kalp yetersizliği

OUAS olan hastaların yarısından çoğunda kalp yetersizliği bulunmaktadır. Apneler sırasında -80 cmH₂O değerinin altına düşen intratorasik negatif basınç; sağ kalbe venöz dönüşü artırarak, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olmaktadır. Negatif intratorasik basıncın etkisi ile torasik aortadan kanın geçişi güçleşir ve sol ventrikül afterloadu artmaktadır. Tüm bunlar atım hacminde azalmaya neden olmaktadır. Azalmış atım hacmi ve apne sırasında oluşan bradikardi ise kardiyak debide düşmeye neden olmaktadır. Apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basınç dışında, eşlik edebilecek hipertansiyon ve koroner arter hastalığı da, OUAS'de kalp yetersizliği nedenleri arasında gösterilmektedir (82, 83).

Sol ventrikül hipertrofisinin, normotansif OUAS olgularında da sağlıklı bireylere göre daha sık görülmekte olduğu ve OUAS'nin kalp yetersizliği için hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (70).

OUAS pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sıklıkla beraber görülmektedir. OUAS'de apneler sırasında oluşan alveolar hipoksi pulmoner vazokonstriksiyona ve pulmoner basınç artışına neden olmaktadır. Saf OUAS olgularında sol kalp yetersizliği, sağ kalp yetersizliğinden daha sık görülmektedir. OUAS hastalarının yaklaşık % 20'sinde sürekli pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale geliştiği bildirilmiştir (88, 89).

Sistolik kalp yetersizliği olan erkek hastalarda uyku apne sendromu % 49 oranında bulunmuştur. Bu olgularda santral uyku apnesi % 37, OUAS % 12 oranında saptanmıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda OUAS'nin başlıca belirleyicilerinin obezite ve habitüel horlama olduğu saptanmıştır (90). Kalp yetersizliği olan olgularda OUAS gelişimi için risk faktörleri, erkek cinsiyet, hipokapni, atriyal fibrilasyon ve ileri yaştır (91). Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi ile kalp yetersizliği olan hastalarda, sistolik kan basıncı ve kalp hızında azalma izlenmektedir. Gece CPAP tedavisiyle intratorasik basınçta artma, preload, afterload ve diyastolik doluşta azalma, kardiyak performansta artma orta ve ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda günlük kan basıncında azalma görülmektedir (88, 92). Nahmias ve arkadaşları (93) bir çalışmalarında OUAS olan sağ kalp yetersizliği gelişmiş hastalarda sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda CPAP tedavisi sonrasında % 30'dan % 39'a kadar yükseldiğini belirlemiştir.

5. Pulmoner Hipertansiyon

OUAS olan hastaların yaklaşık %17'sinde pulmoner hipertansiyon bulunmaktadır. Pulmoner hipertansiyon gün içerisinde oksijen desatürasyonu olan uyku apneli hastalarda daha sıktır. Hastaların %20 kadarında gün boyu süren pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale bildirilmiştir (89). Pulmoner yatakta gelişen intimal hiperplazi ve media hipertrofisi buna

neden olmaktadır. OUAS olan hastalarda pulmoner hipertansiyon, havayolu obstrüksiyonu ile beraber olup hipoksemi, hiperkapni ile kendini göstermektedir (89).

Gereç ve yöntem

a. Hasta Seçimi

Çalışmaya ‘İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ‘ Uyku Bozuklukları merkezi’ polikliniğinden takip edilen, “American Academy of Sleep Medicine” kriterlerine göre OUAS tanısı konulan 30 hasta ile yaş, cinsiyet gibi parametreler bakımından benzer 25 sağlıklı erişkin alındı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) klinik bulguları olanlar, bronşektazi, akciğer kanseri, karaciğer sirozu, kronik böbrek yetersizliği, bilinen koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalığı bulunan, uyku apne sendromu dışında hipersomniye yol açabilecek tanıları olan ve düzenli alkol, sedatif ve psikotrop ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma ‘İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu’ndan onay alınarak gerçekleştirildi.

b. Çalışma protokolü

Hastalara, kendilerine yapılacak işlemlerle ilgili bilgi verilip, izinleri alındıktan sonra testler gerçekleştirildi. Bütün hastaların yaş, cinsiyet, sigara içimi, hastalık süresi, eşlik eden diğer hastalık ve semptomları kaydedildi.

Eşlik eden hastalık olup olmadığını saptamak üzere karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri ve kolesterol düzeyleri ölçüldü. Elektrokardiyogramları (EKG) çekildi. Uyku laboratuvarında ‘tam polisomnografi’ ile uyku testleri gerçekleştirildi. Noktürnal oksijen satürasyonları, apne-hipopne indeksleri kaydedildi. Hastalara standart transtorasik ve doku Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı.

c. Ölçümler

Biyokimyasal incelemeler

Tüm olguların açlık kan glukoz düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, total kolesterol, trigliserid, total protein, albümin düzeyleri ile kan sayımları ölçüldü. Ölçümler en az 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinden DAX-72 seçimli otoanalizörü ve 'H6000' hemogram cihazı kullanılarak 'İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı.

Ekokardiyografik çalışma

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, tüm hastaların 'Vivid 7' (General Electric, Hortan, Norway) cihazı ile 2.5 Mhz prob kullanılarak ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Ekokardiyografik incelemede; iki boyutlu ekokardiyografi, standart M-mod parametreleri ölçümü, "pulsed wave" ve "continuous wave" Doppler incelemeleri yapıldı. Tüm ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (American Society of Echocardiography) kılavuzlarına göre yapıldı (97, 98). İntrakardiyak akımlar renkli Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Sol ventrikül doku Doppler ölçümleri apikal 4 boşluk görüntülerinde mitral kapak anulusu seviyesi ve lateral bölgeden alındı. Sağ ventrikül doku Doppler ölçümleri apikal dört boşlukta sağ ventrikül serbest duvarı komşuluğundan alındı. Doku Doppler görüntülerinde elde edilen parametrelerden sistolik zirve hızı (Sm) sistolik fonksiyonları gösterirken, erken doluş (Em) ve geç doluş (Am) dalga hızları ise diyastolik fonksiyonları göstermekteydi(97, 98, 99).

Polisomnografik inceleme (uyku çalışması)

Tüm hastalara ‘İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Uyku Laboratuvarı’nda tek kişilik odada gece boyunca süren ‘uyku çalışması’ gerçekleştirildi. Elektroensefalografik (C3-A2 ve O2-A1), bitemporal elektrookülografik (EOG-L, EOG-R), submental elektromiyografik ve elektrokardiyografik inceleme için elektrodlar yerleştirildi. Termistör analizörlü nazal “airflow” takıldı. Bacaklara hareket algılayan ve kaydeden alıcılar yerleştirildi. Göğüs ve karın duvarındaki hareket değişikliklerini kaydetmek üzere basınç transduserine toraks ve abdominal pnömobantlar yerleştirildi. Nabız oksimetre cihazı hastanın parmağına bağlandı ve en az beş saat olmak üzere ‘Embla polygraph’ (Medcare, Reykjavik, İzlanda) cihazı ile kayıt yapıldı. Polisomnografik çalışma kayıtlarını deneyimli bir göğüs hastalıkları uzmanı değerlendirip polisomnografik skorları belirledi. İnceleme esnasında 10 saniyeden uzun süren nazal hava akımı kesilmesi apne, kapiller oksijen saturasyonundaki % 3’ü aşan azalmalar ise desaturasyon olarak tanımlandı. Uyku çalışmasında en az % 50’lik hava akımı azalmasına neden olan ve 10 saniye veya daha uzun süren “arousal” veya desaturasyona neden olan durumlar ise hipopne olarak kabul edildi. OUAS tanısı apne hipopne indeksi (AHI) 5 ve üzerinde olan hastalarda konuldu. Saatlik obstrüktif olay sayısı (AHI) OUAS şiddetinin belirlenmesinde kullanıldı. 5–15 olay/saat olan hastalar hafif, 15–30 olay/saat olan hastalar orta ve saatte 30’dan fazla olay saptanan hastalar ciddi OUAS olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız 2 grup t testi kullanıldı. Tüm parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile incelendi. Korelasyon gösteren parametreler, lineer ilişkinin derecesi ve önemi açısından regresyon testi ile değerlendirildi. İstatistiki fark 0.05 ve altında olan p değerleri için anlamlı kabul edildi. Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ standart

deviasyon (SD) olarak ifade edildi. İstatistiki değerlendirmeler, istatistik paket programı “SPSS 11.0” ile yapıldı.

BULGULAR

Olguların demografik, biyokimyasal, hemodinamik ve uyku parametreleri

Grupların demografik özellikleri incelendiğinde yaş, cinsiyet ve BKİ benzer bulundu. Her iki grup arasında kreatinin, hemoglobin ve lipid profili bakımından fark saptanmadı. Kontrol grubunda hipertansiyonu olan olgu belirlenmedi. OUAS olan ve olmayan hasta grupları arasında arter kan basıncı değerleri bakımından anlamlı bir farkın saptanmaması hasta grubunun antihipertansif kullanıyor oluşuna bağlandı (Tablo-1). Uyku apne sendromuna ilişkin parametrelerden minimal oksijen satürasyonu hasta grubunda kontrol grubuna oranla belirgin olarak düşük bulunurken (61 ± 15.9 'e karşı 94 ± 1.3 , $p < 0.001$), apne hipopne indeksinin hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu saptandı (52 ± 18.3 'e karşı 3.7 ± 0.4 , $p < 0.001$) (Tablo-1 ve Şekil-1).

Hasta ve Kontrol Gruplarının Sağ ve Sol Ventrikül M-Mode Ekokardiyografik

Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Her iki gruptaki M-mode ekokardiyografik inceleme ile gerçekleştirilen ölçümlerde sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları benzer bulundu. Hasta ve kontrol gruplarının M-mode ekokardiyografi ile saptanan sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İnterventriküler septum ve arka duvar kalınlığı hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla idi (sırasıyla; 1.24 ± 0.12 cm ve 1.01 ± 0.08 cm, $p < 0.001$ ve 1.17 ± 0.12 cm ve 0.9 ± 0.05 cm, $p < 0.001$). OUAS olan hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol ventrikül ‘kas kütle indeksi’ anlamlı olarak yüksek saptandı (hasta ve kontrol gruplarında sırası ile 106.7 ± 19.2 g/m² ve 87.8 ± 17.0 g/m², $p < 0.001$).

Ortalama sağ ventrikül çapları karşılaştırıldığında OUAS olanların sağ ventrikül çapları kontrol grubundaki bireylere oranla anlamlı olarak daha büyük bulundu ($p=0.02$) (Tablo-2, şekil-2).

Tablo 1. Olguların demografik, biyokimyasal, hemodinamik ve uyku parametreleri

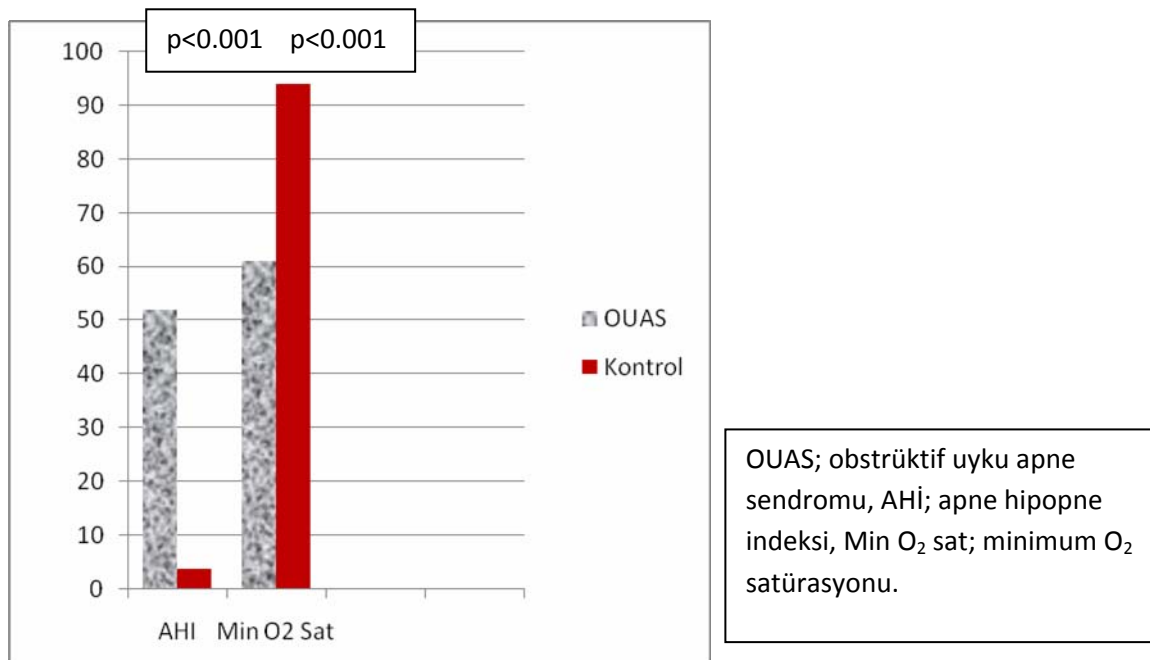
Değişkenler	Hasta grubu n=30	Kontrol grubu n=25	p
Yaş (yıl)	48.1±7.4	46.4±7.9	AD
Cins (E/K)	26/4	20/5	AD
BKİ (kg/m ²)	30.1±2.1	29.4±2.2	AD
Glikoz (mg/dl)	90±7	89±6	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.05±0.12	0.99±0.11	AD
Hemoglobin (%gr)	13.9 ±2.1	13.2±1.3	AD
Total kolesterol (mg/dl)	171.3±19.5	166±14.5	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)	33.7±4.6	32.9±3.1	AD
LDL-kolesterol (mg/dl)	89.8±16.8	87.0±12.0	AD
Trigliserid (mg/dl)	96.5±22.9	100.0±21.1	AD
Sigara kullanımı	24 (%80)	19 (%76)	AD
Hipertansiyon	19 (%63.3)	0	<0.001
Sistolik AKB (mmHg)	126.8±2.0	122.2±5.6	0.054
Diyastolik AKB (mmHg)	76.1±5.5	75.2±4.8	AD
Nabız (n/dk)	76.6±5.6	76.0±6.6	AD
Minimum O₂ Sat. (%)	61±15.9	94±1.3	<0.001
AHİ	52± 18.3	3.7±0.4	<0.001

AD; anlamlı değil, AKB; arter kan basıncı, BKİ; beden kütle indeksi, E; erkek, K; kadın, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, Sat; satürasyon, AHİ; apne hipopne indeksi.

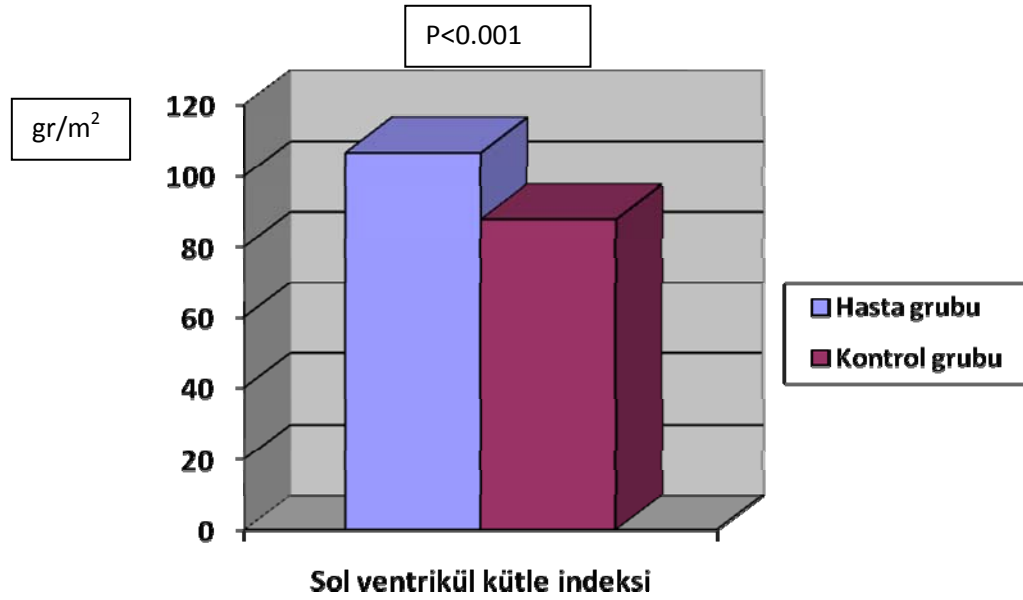
Tablo 2. Olguların Sağ ve Sol Ventrikül M-Mode Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=25)	p
LVDD (cm)	4.6±0.2	4.8±0.4	AD
LVSD (cm)	2.7±0.2	2.8±0.3	AD
İVS (cm)	1.24±0.12	1.01±0.08	<0.001
PW (cm)	1.17±0.12	0.9±0.05	<0.001
EF (%)	63.5±5.5	62.4±5.7	AD
LVK (g)	211.9±33.5	174.9±30.4	<0.001
LVKİ (g/m ²)	106.7±19.2	87.8±17.0	<0.001
RVD (cm)	2.5±0.25	2.3±0.1	0.02

AD; anlamlı değil, LVDD; sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD; sol ventrikül sistol sonu çapı, İVS; interventriküler septum kalınlığı, PW; arka duvar kalınlığı, EF; ejeksiyon fraksiyonu, LVK; sol ventrikül kütlesi, LVKİ; sol ventrikül kütle indeksi, RVD; sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

**Şekil-1. OUAS olan hastalarda ve kontrol grubunda AHI ve minimum O₂ satürasyonu**

OUAS olan olgularda IVS ve PW kalınlığındaki artış ile sol ventrikül kas kütlesi ve sol ventrikül kütlesi indeksinde ki belirgin artış bu hastalarda sıklıkla saptanan bir durum olan hipertansiyon ve buna sekonder olarak gelişen sol ventrikül hipertrofisine bağlanmıştır.



Şekil-2. Konvansiyonel Ekokardiyografi İle Ölçülen Diyastolik Fonksiyon Parametrelerin Karşılaştırılması

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren parametrelerden E/A oranı hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.001$). Diğer diyastolik fonksiyon parametrelerinden olan sol ventrikül deselerasyon zamanı (DT) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRT) hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzamış olarak bulundu (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo-3).

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde, triküspid akım velositelerinde E/A oranı her iki grupta benzer bulunurken sağ ventrikül deselerasyon zamanı OUAS olan hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamış saptandı ($p=0.02$) (Tablo-3, Şekil-3 ve Şekil-4).

Grupların sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının doku Doppler ekokardiyografi ile karşılaştırılması

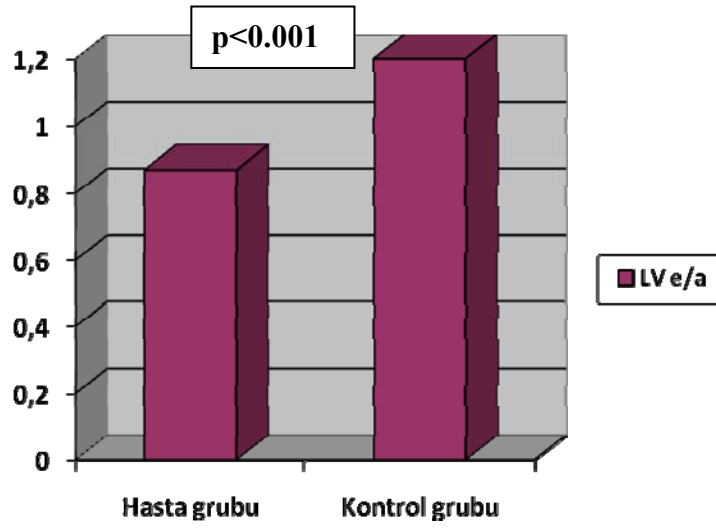
OUAS olan hastaların ve kontrol grubunun transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen her iki ventrikül doku Doppler parametreleri incelendiğinde, sistolik fonksiyonu gösteren sistolik zirve dalga hızının (Sm) her iki grupta benzer ve normal sınırlarda olduğu saptandı. Fakat hem sol ventrikülün, hem de sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonunu gösteren parametrelerden olan Em/Am oranının, hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo-4, Şekil-4, 5 ve 6).

Tablo 3. Grupların konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen diyastolik fonksiyonu gösteren parametrelerinin karşılaştırması

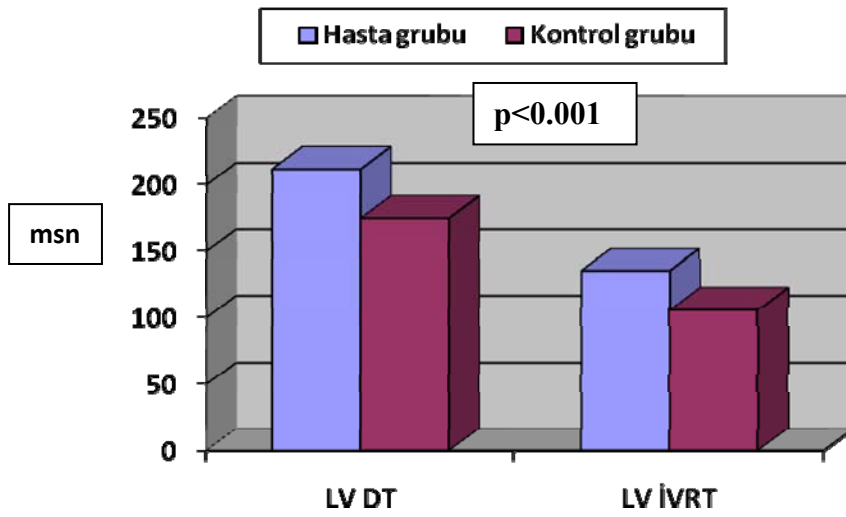
	Hasta (n=30)	Kontrol (n=25)	p
LvePV (cm/s)	61.0±13.5	69.4±13.9	0.03
LVaPV (cm/s)	72.1±15.9	57.2±9.6	<0.001
LVe/a	0.87±0.21	1.2±0.17	<0.001
LV DT (msn)	212.3±42.9	175.2±31.7	<0.001
LV İVRT (msn)	135.53±12.4	106.68±14.8	<0.001
RVePV (cm/s)	56.1±9.8	53.3±6.1	AD
RVaPV (cm/s)	50.7±15.5	42.4±5.5	0.01
RVe/a	1.20±0.38	1.27±0.22	AD
RV DT (msn)	237.3±72.3	203.2±17.5	0.02

AD; anlamlı değil, LVePV; sol ventrikül e zirve akım velositesi, LVaPV; sol ventrikül a zirve akım velositesi, LV e/a; sol ventrikül e/a oranı, LV DT; sol ventrikül deselerasyon zamanı, LV İVRT; sol ventrikül izovolumetrik relaksasyon zamanı, RVePV; sağ ventrikül e zirve akım velositesi, RVaPV; sağ ventrikül a zirve akım velositesi, RVe/a; sağ ventrikül e/a oranı, RV DT; sağ ventrikül deselerasyon zamanı, msn; milisaniye, cm/s; santimetre/saniye.

Şekil-3. Hasta ve kontrol gruplarında LV e/a oranı



Şekil-4. Hasta ve kontrol gruplarında LV DT ve İVRT

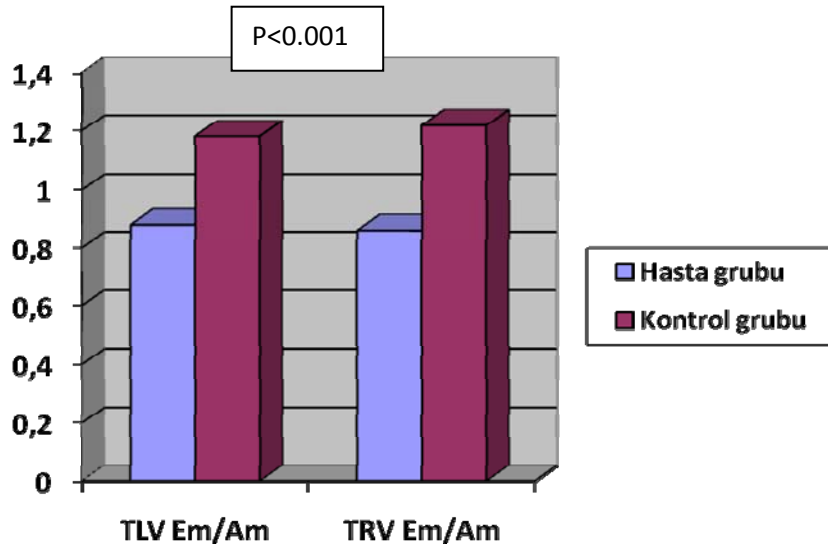


Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının doku Doppler ekokardiyografi bulguları ile karşılaştırılması

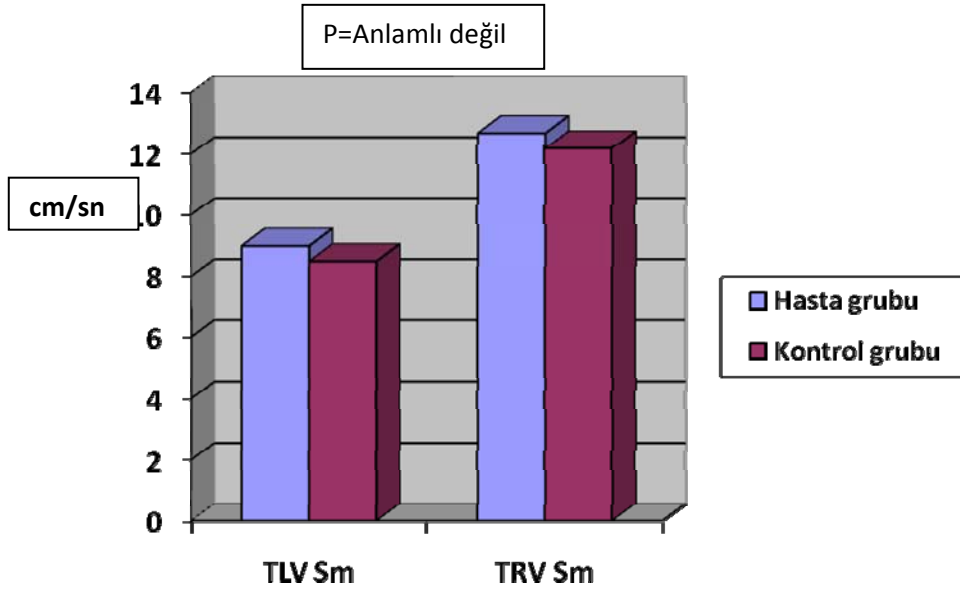
	Hasta (n=30)	Kontrol (n=25)	p
TLV Em PV (cm/s)	9.9±2.30	10.2±1.92	AD
TLV Am PV (cm/s)	15.1±18.8	8.9±1.93	AD
TLV Em/Am	0.88±0.32	1.18±0.25	<0.001
TLV Sm (cm/s)	9.0±2.5	8.5±1.4	AD
TRV Em PV (cm/s)	1.67±2.5	11.29±1.82	AD
TRV Am PV (cm/s)	14.1±3.8	9.9±2.5	<0.001
TRV Em/Am	0.86±0.25	1.22±0.22	<0.001
TRV Sm (cm/s)	12.7±3.3	12.2±2.3	AD

AD; anlamlı değil, TLVEmPV; sol ventrikül doku Doppler e dalgası zirve akım velositesi, TLVAmPV; sol ventrikül doku Doppler a dalgası zirve akım velositesi, TLVEm/Am; sol ventrikül doku Doppler e/a dalgası zirve akım velositesi oranı, TLVSm; sol ventrikül doku Doppler Sm dalgası, TRVEmPV; sağ ventrikül doku Doppler e dalgası zirve akım velositesi, TRVAmPV; sağ ventrikül doku Doppler a dalgası zirve akım velositesi, TRVEm/Am; sağ ventrikül doku Doppler e/a dalgası zirve akım velositesi oranı, TRVSm; sağ ventrikül doku Doppler Sm dalgası.

Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarında Em/Am oranları



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında Sm



AHI ve minimum O₂ satürasyonunun demografik, hemodinamik ve ekokardiyografik parametreler ile korelasyonu

AHI ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Minimum oksijen satürasyonu azaldıkça hasta grubunda AHI'nin arttığı ve ters yönde anlamlı ilişki gösterdikleri belirlendi ($r=-0.450$, $p=0.013$). Hasta grubunun diğer tüm parametreleri ile apne hipopne indeksi arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-5). Kontrol grubunun tüm parametreleri ile apne hipopne indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hasta grubunda minimum oksijen satürasyonu AHI ile ters yönde anlamlı ve sol ventrikül IVRT değeri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon belirlendi ($r= -0.419$, $p=0.033$). Hasta grubunun diğer tüm parametreleri ile apne hipopne indeksi arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı Buna karşın kontrol grubunun tüm parametreleri ile minimum oksijen satürasyonu arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-6).

Tablo 5. Apne hipopne indeksi ile diğer değerler arasındaki korelasyon

Değişken	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	(n=30)		(n=25)	
Yaş	r = 0.374	p= 0.042	r = 0.019	p= 0.930
Minimum O ₂ Satürasyonu	r = -0.450	p= 0.013	r = 0.150	p= 0.280
Sistolik kan basıncı	r = 0.066	p= 0.730	r = -0.006	p= 0.976
Diastolik kan basıncı	r = 0.102	p= 0.593	r = 0.028	p= 0.896
Nabız	r = -0.366	p= 0.056	r = -0.119	p= 0.570
BKİ	r = 0.080	p= 0.673	r = -0.111	p= 0.596
Sigara	r = 0.129	p= 0.498	r = -0.089	p= 0.672
Hipertansiyon	r = 0.072	p= 0.705	r = -0.127	p= 0.544
SVKİ	r = 0.054	p= 0.786	r = -0.099	p= 0.638
LV e/a	r = 0.033	p= 0.872	r = -0.097	p= 0.659
LV DT	r = -0.075	p= 0.715	r = 0.043	p= 0.846
LV IVRT	r = -0.330	p= 0.078	r = -0.174	p= 0.497
TLV Sm	r = -0.205	p= 0.336	r = -0.118	p= 0.575
TLV Em/Am PV	r = 0.143	p= 0.485	r = 0.396	p= 0.055
RVD	r = 0.067	p= 0.736	r = 0.068	p= 0.752
RV DT	r = -0.199	p= 0.331	r = -0.286	p= 0.175
TRV Em/Am PV	r = -0.264	p= 0.192	r = -0.044	p= 0.851
TRV Sm	r = 0.284	p= 0.179	r = 0.399	p= 0.580
EF	r = 0.019	p= 0.925	r = -0.274	p= 0.184

BKİ; beden kütle indeksi, SVKİ; sol ventrikül kütle indeksi, LV E/A; sol ventrikül E/A oranı, LV DT; sol ventrikül deselerasyon zamanı, LV IVRT; sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon zamanı, TLV Sm; sol ventrikül doku Doppler Sm dalgası, TLV Em/Am PV; sol ventrikül doku Doppler e/a dalgası zirve akım hızı oranı, RVD; sağ ventrikül diastolik çapı, RV DT; sağ ventrikül deselerasyon zamanı, TRV Em/Am PV; sağ ventrikül doku Doppler E/A dalgası zirve akım hızı oranı, TRV Sm; sağ ventrikül doku Doppler Sm dalgası, EF; ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo 6. Minimum O₂ satürasyonu ile diğer parametreler arasındaki korelasyon

Değişken	Hasta grubu (n=30)		Kontrol grubu (n=25)	
Yaş	r = -0.018	p = 0.925	r = 0.253	p = 0.223
AHI	r = -0.450	p = 0.013	r = 0.245	p = 0.235
Sistolik AKB	r = 0.079	p = 0.680	r = 0.087	p = 0.680
Diastolik AKB	r = 0.182	p = 0.337	r = -0.166	p = 0.429
Nabız	r = 0.176	p < 0.285	r = -0.345	p = 0.091
BKİ	r = -0.146	p = 0.442	r = -0.426	p = 0.034
Sigara	r = 0.083	p = 0.661	r = 0.036	p = 0.864
Hipertansiyon	r = 0.068	p = 0.721	r = -0.059	p = 0.780
SVKİ	r = -0.159	p = 0.419	r = 0.006	p = 0.976
LV e/a	r = -0.067	p = 0.747	r = 0.044	p = 0.841
LV DT	r = 0.093	p = 0.650	r = -0.124	p = 0.572
LV İVRT	r = -0.419	p = 0.033	r = 0.141	p = 0.502
TLV Sm	r = -0.142	p = 0.507	r = 0.210	p = 0.313
TLV Em/Am PV	r = -0.325	p = 0.105	r = 0.250	p = 0.244
RVD	r = -0.035	p = 0.861	r = 0.240	p = 0.258
RV DT	r = 0.368	p = 0.064	r = -0.270	p = 0.201
TRV Em/Am PV	r = -0.048	p = 0.816	r = 0.322	p = 0.155
TRV Sm	r = -0.197	p = 0.356	r = 0.321	p = 0.144
EF	r = 0.179	p = 0.363	r = -0.231	p = 0.266

AHI; apne hipopne indeksi, AKB; arter kan basıncı, BKİ; beden kütle indeksi, SVKİ; sol ventrikül kütle indeksi, LV e/a; sol ventrikül e/a akım oranı, LV DT; sol ventrikül deselerasyon zamanı, LV İVRT; sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon zamanı, TLV Sm; Doku Doppler ile sol ventrikül Sm dalgası, TLV Em/Am PV; doku Doppler ile sol ventrikül Em/Am velosite oranı, RVD; sağ ventrikül çapı, RV DT; sağ ventrikül deselerasyon zamanı, TRV Em/Am PV; doku Doppler ile sağ ventrikül Em/Am velosite oranı, TRV Sm; Doku Doppler ile sağ ventrikül Sm dalgası, EF; ejeksiyon fraksiyonu.

Tartışma

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) toplumun % 1-5'ini etkileyen kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran bir sendromdur (1-3). OUAS olan hastalarda kardiyovasküler sistemde çeşitli değişiklikler görülebilmekte ve bu değişikliklerin bir kısmı ekokardiyografik olarak belirlenebilmektedir.

Çalışmamızda OUAS olan bireylerde sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları standart “pulsed wave” ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. OUAS olan hastalarda sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül kas kütle indeksi artışı saptandı. Çalışmamızda konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmelerde OUAS olan hastalarda, sol ve sağ ventriküllerin sistolik fonksiyonları korunmuşken diyastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu gösterildi. Çalışmamız, OUAS olan hastalarda sık görülen bir kardiyovasküler sistem komplikasyonu olan hipertansiyonun ve bunun sonucu olarak kalpte gelişen anatomik ve fonksiyonel değişiklikleri göstermiştir. Çalışmamızda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını etkileyebilen bilinen koroner arter hastalığı, orta ve ciddi derecede kalp kapak hastalığı gibi hastalıkları olan bireylerin dışlanmış olması nedeniyle hasta grubundaki sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın bağımsız olarak OUAS ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde konvansiyonel “pulsed wave” Doppler yönteminin yanında doku Doppler görüntüleme tekniği de kullanıldı. Konvansiyonel pulsed wave Doppler tekniğinde önceden kanıtlandığı gibi (99) diyastolik parametreler, ön yük, kalp hızı ve doluş basıncı gibi değişkenlerden önemli derecede etkilenirken doku Doppler ölçümleri bu parametrelerden etkilenmemektedir. Doku Doppler

ekokardiyografiden yararlanılarak “pulsed wave” Doppler ile hatalı sonuçlar elde etme ihtimali en aza indirildi. Ayrıca sağ ventrikülün özellikle sistolik fonksiyonunun konvansiyonel yöntemlerle değerlendirmenin zor oluşu, doku Doppler görüntüleme ile elde edilen miyokardiyal ve anüler hızların göreceli olarak ön yükten bağımsız oluşu, konvansiyonel “pulsed wave” Doppler ekokardiyografi ile ön yük artışlarına bağlı ‘yalancı normal dolu’ paterni görülebilmesi (100) bizi her iki ventrikülün diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha güvenilir veriler sağlayan doku Doppler görüntüleme yöntemini seçmeye yönlendirmiştir. Bu teknik ile aynı zamanda diyastolik fonksiyon bozukluğu tüm evrelerde belirlenebilmektedir.

Önceki araştırmaların sonuçları miyokardın global olarak fonksiyonu korunmuşken doku Doppler görüntüleme ile erken evrede oluşan fonksiyon bozukluğunun belirlenebileceğine işaret etmektedir (101).

Çalışmamıza alınan hastalar fazla kilolu ve obezite sınırında olan bireylerden oluşmaktaydı (ortalama BKİ $30.1 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$).

Her iki grupta da sağ ventrikül boyutları normal sınırlar içerisinde olmakla beraber hasta grubunda sağ ventrikül diyastolik çapı kontrol grubuna oranla hafifçe geniş bulundu.

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren doku Doppler ekokardiyografide ölçülen Em/Am oranı anlamlı derecede azalmış, Am akım hızı artmış ve konvansiyonel ekokardiyografide ölçülen RV deselerasyon zamanı uzamış bulunurken, RV sistolik fonksiyonunu gösteren Sm normal sınırlardaydı. Bu bulgular henüz sağ ventrikülde sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmemekle birlikte diyastolik fonksiyonun bozulmaya başladığı erken evreyi göstermektedir. Yapılan çalışmalarda fazla kilolu ve obez bireylerde klinik olarak belirgin bir kalp hastalığı tablosu ortaya çıkmaksızın sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun görülebilmekte olduğu ortaya konulmuştur (102). Bu konuda yapılan bir araştırmada doku Doppler görüntüleme ile 112 fazla kilolu (BKİ $25-29.9 \text{ kg/m}^2$) ve obez

(BKİ>30 kg/m²) hasta ile BKİ<25 kg/m² olan ve 22'sinde OUAS saptanan 36 kontrol olgusu karşılaştırılmıştır. Obez ve fazla kilolu hastalarda, OUAS'de bağımsız olarak sağ ventrikül disfonksiyonunun geliştiği bildirilmiştir (102).

Çalışmamızda her iki ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmada OUAS'nun yanında artmış beden kütle indeksinin de etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca sağ ventrikül konvansiyonel E/A oranının kontrollerde benzer iken doku Doppler incelemede OUAS olan grupta anlamlı olarak düşük bulmamızın muhtemel sebepleri arasında sağ ventrikülün solunum, kalp hızı ve preloaddaki değişikliklerden etkilenmesi nedeni ile konvansiyonel yöntemlerin bu parametrelerde hatalı sonuç vermesi olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda sağ ventrikül sistolik fonksiyonları korunmasına rağmen diyastolik fonksiyonların bozulmasının OUAS'lı hastalardaki muhtemelen gelişebilecek olan kor pulmonale ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

OUAS olan hastalarda sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmeyi amaçlayan bir diğer çalışmada da; 20 hipertansif olmayan OUAS'lı hasta, 20 hipertansiyonu olan OUAS olmayan hasta, 16 OUAS ve hipertansiyonu olan hasta ile 21 sağlıklı birey ekokardiyografik olarak değerlendirilmiştir (103). Hipertansiyonu olan ve olmayan OUAS hastalarında sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu saptanmıştır. Doku Doppler görüntüleme ile elde edilen sağ ventrikül 'miyokardiyal performans indeksi'nin OUAS şiddeti ve sağ ventrikül subklinik fonksiyon bozukluğu ile en yakın ilişki gösteren parametre olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamıza alınan OUAS olgularının polisomnografik olarak ölçülen ortalama AHİ değeri 52±18'di. Ciddi OUAS varlığını gösteren bu AHİ değeri ile hastalarda beklenenden daha iyi sistolik miyokard performansı ile karşılaşıldığını düşünmekteyiz. Hipoksi ile miyokard kontraktıl fonksiyonu arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Önceki

çalışmalarda hipoksinin miyokard kontraktilitesini önemli oranda etkilediği gösterilmiştir (104). Miyokardın kontraktıl rezervinin (MCR) OUAS hastalarında baskılanıp baskılanmadığını araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada doku Doppler görüntüleme ve dobutamin stress ekokardiyografi birlikte kullanılmıştır. Bu çalışmada 30 hastaya polisomnografi ve doku Doppler görüntüleme de içeren dobutamin stress ekokardiyografi uygulanmıştır. Sol ventrikülün segmentlerinden 12'sinde zirve miyokardiyal sistolik velosite (Sm) ve zirve miyokardiyal erken diyastolik velosite (Em) hızları değerlendirilmiştir. İstirahat ve zirve Sm değerleri arasındaki fark MCR olarak ifade edilmiştir. Sm ve Em değerleri $AHI > 15$ ve $AHI < 15$ olan gruplarda karşılaştırılmıştır. $AHI > 15$ olan grupta MCR daha düşük bulunmuştur. OUAS olan hastalarda tekrarlayan hipoksik hecmeler neticesinde MCR'nin azalma yönünde olumsuz etkilendiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonu OUAS olan hastalarda ve kontrol grubunda hem konvansiyonel, hem de doku Doppler ekokardiyografi ile normal sınırlarda bulundu. Diyastolik fonksiyonda bozulma ise hem konvansiyonel pulsed wave Doppler ile hem de doku Doppler görüntülemeye saptandı. Literatür incelendiğinde, OUAS olan olgularda hastalığın subklinik etkileri ile sol ventrikül yapı ve fonksiyonu üzerine olan etkilerini değerlendirmek üzere yapılan bir araştırmada ekokardiyografik olarak OUAS olan hastaların daha yüksek miyokard reflektivitesi ve daha düşük mitral anüler velositeleri olduğu belirlenmiştir (105). Aynı çalışma global olarak sol ventrikül fonksiyonlarının ise normal sınırlar içerisinde bulunduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda OUAS ile kontrol grubu sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında konvasiyonel ölçümlerde elde edilen sol ventrikül kütle indeksi, LV e/a, LV DT ve LV İVRT değişiklikleri ile doku Doppler görüntülemeye alınan ölçümlerden hesaplanan Em/Am oranında azalma öne çıkan parametreler olmuştur (Tablo 2-3). OUAS'nin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini doku Doppler görüntüleme yolu

ile inceleyen bir diğer çalışmada; 62 hasta AHI'ne dayanarak ciddi (24 hasta), orta (18 hasta) ve kontrol (20 hasta) olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda yalnız ciddi OUAS olan olgularda belirgin sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Ekokardiyografik parametrelerden de sadece erken diyastolik velositenin (Ea) OUAS olan grupta belirgin olarak azaldığı belirlenmiş (sırasıyla Ea; $6.2 \pm 0.3 \text{ cm/s}$ vs $7.1 \pm 0.3 \text{ cm/s}$ vs $7.3 \pm 0.3 \text{ cm/s}$, $p = 0.023$) ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki gösteren en iyi indeks parametresi olarak göze çarpmıştır (106).

OUAS'li hastalardaki diyastolik fonksiyon bozukluğunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. OUAS'de gece gelişen hipertansiyon atakları ve artmış sempatik sistem aktivitesine bağlı ventrikül içi basınç yükselmesinin diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir (45, 107). Aort darlığı ve kronik hipertansiyon gibi ventrikülde basınç yüklenmesi oluşturan durumlarda, sarkoplazmik retikulumda kalsiyum ATPase pompa seviyelerinin azaldığı ve ventrikülün relaksasyonunun azaldığı bilinmektedir (108). Basınç yükü bir takım hücrel sinyalleri tetiklemekte ve miyokardiyal hipertrofi ile fibrozis gelişimine neden olmaktadır. Bu durum miyokardiyal 'stiffness' artışına neden olmaktadır (109). Obstrüktif apne epizodları sırasında kapalı olan üst hava yoluna karşı zorlu inspirasyon yapılması intratorasik negatif basıncın negatifliğinde artışa neden olmaktadır. Negatif intratorasik basınç, kalbe venöz dönüşü artırmaktadır. Bu durum intrakardiyak basınç artışı ile interventriküler septumun sola doğru kaymasına neden olmaktadır. Sol ventrikül kompliyansı azalmaktadır. Negatif intratorasik basınç ayrıca torasik aortadan kanın geçişini güçleştirerek sol ventrikül ard yükünü artırıp basınç yüklenmesine neden olmaktadır. İntratorasik negatif basınçta artış ve hipokseminin birlikte etki ederek OUAS'li hastalarda ventriküllerin diyastolik fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir (110-113).

Sol ventrikül hipertrofisi, normotensif OUAS'lilerde da sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık bildirilmektedir (69). Sol ventrikül hipertrofisinin değişik tipleri ve dereceleri OUAS olan hastalarda bildirilmiştir. Bir çalışmada yeni tanı konulan OUAS olgularında yüksek oranda ekzantrik sol ventrikül hipertrofisi olduğu belirlenmiştir (114).

OUAS olan hastalarda egzantrik veya konsantrik tipte sol ventrikül hipertrofisi görülebilmektedir. Bu hipertrofi üzerine çeşitli parametrelerin etkilerini inceleyen araştırmalarda OUAS olan hastalarda hipertrofiyi hastaların yaş, kan basıncı veya boyutlarının etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte sağ ventrikül hipertrofisi belirgin olarak OUAS varlığı ve derecesi ile yakın ilişki göstermektedir. Bu durumun kor pulmonale ve kalp yetersizliği gelişimi için substrat işlevi görebileceği bildirilmektedir (115).

OUAS olan hastalarda hipertansiyon gelişiminde rol oynayan endotel disfonksiyonu normotansif OUAS olan hastalarda bile belirgin diüurnal bozulma göstermektedir. Bu bozulmanın gece boyu devam eden hipoksemi sonucunda oluştuğu ve OUAS olan hastalarda sıklıkla karşılaştığımız hipertansiyon ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (116).

OUAS kalp yetersizliği için hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çocuklar üzerinde yapılan bir başka çalışma ise habitüel horlaması olan 18 çocuğun % 15'inde, OUAS tanısı konulan 28 çocuğun da % 39'unda sol ventrikül duvar kalınlığı veya kütle indeksinin anormal olduğunu göstermiştir. Bu gruplar karşılaştırıldığında, OUAS'li grupta sol ventrikül duvar kalınlıkları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (117). Çalışmamızda sol ventrikül kas kütlelerinin artmış olduğu belirlenmiştir. Kas kütleleri artışının daha çok hipertansiyona bağlı olarak geliştiğini düşünmekteyiz.

Sonuçlar

Çalışmamızın sonucunda obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda farklı ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirilen sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma olduğu belirlendi.

Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile hasta grubunda kontrol grubuna göre sol ventrikülde E/A oranında azalma, deselerasyon zamanında ve izovolumetrik relaksasyon zamanında uzama belirlendi.

Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi bulgularımız hasta grubunda sağ ventrikül deselerasyon zamanında kontrol grubuna göre anlamlı uzamaya işaret etmekteydi.

Hasta grubunda doku Doppler ekokardiyografide sağ ventrikül Am zirve hızında artma ve Em/Am oranında anlamlı düzeyde azalma, sol ventrikülde hem konvansiyonel ekokardiyografi ile hem de doku Doppler ekokardiyografide ölçülen Em/Am oranı ile diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterildi.

Sonuç olarak; obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda sol ve sağ ventrikül global sistolik fonksiyonları korunmuşken, doku Doppler görüntüleme kullanılarak yapılan incelemelerde diyastolik fonksiyonda bozulma saptandı.

Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda, her iki ventrikülün diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın erken dönemde saptanmasının tanı ve tedavide çok faydalı olacağını düşünmekteyiz. OUAS’de diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların diyastolik kalp yetersizliği semptomları yönünden daha dikkatli incelenerek, kalp yetersizliği ve uyku apnesi ile ilişkili tedavilerinin daha yoğun verilmesi ve hastaların daha sıkı takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Özet

Amaç: Çalışmamızda obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan olgularda sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının farklı ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 30 OUAS olan hasta (26 erkek ve 4 kadın) ile 25 sağlıklı gönüllü (20 erkek, 4 kadın) alındı. Tüm olguların demografik, biyokimyasal, hematolojik parametreleri kaydedildi. OUAS tanısı polisomnografik olarak yapılan değerlendirme sonucunda konuldu. Tüm olgulara uyku çalışmasının yanında standart transtorasik ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri uygulandı. Ekokardiyografik bulgular apne hipopne indeksi, minimum oksijen satürasyonu ve diğer klinik ve labratuvar parametreler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlerden sol ventrikül E/A oranı hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.001$). Sol ventrikül deselerasyon zamanı (DT) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRT) hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzamış olarak bulundu (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p<0.001$). OUAS olan hastaların ve kontrol grubunun her iki ventrikül doku Doppler parametreleri incelendiğinde sistolik zirve dalga hızlarının (S_m) her iki grupta benzer ve normal sınırlarda olduğu saptandı. Fakat hem sol ventrikülün, hem de sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonunu gösteren E_m/A_m oranının, hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Sonuçlar: Sol ventrikülde hem konvansiyonel, hem de doku Doppler ile diyastolik fonksiyon bozulması saptanırken, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonunda bozulma ise sadece doku Doppler tekniği ile gösterildi. Doku Doppler ile her iki ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlardaydı.

Abstract

Aim: The aim of our study was to evaluate the left and right ventricular function by different echocardiographic methods in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Material and methods: Thirty subjects with OSAS and 25 healthy volunteer control subjects were enrolled. Demographic, biochemical, hematological data of the subjects were recorded. The diagnosis of the OSAS was based on a polysomnographic study. Sleep study, standard transthoracic echocardiography and tissue Doppler imaging (TDI) were performed in all subjects. Echocardiographic measures, apnea hypopnea index, minimum oxygen saturation and other clinical and laboratory parameters were compared.

Results: Left ventricular E/A ratio detected by conventional echocardiography was found decreased at statistically significant level in the patient group compared to those in the control group ($p<0.001$). Left ventricular deceleration time (DT) and isovolumetric relaxation time (IVRT) were found to be significantly increased in the patient group compared to those in the control group ($p<0.001$ for both). Systolic peak velocities of both ventricles measured by TDI (S_m) were similar and normal in patients with OSAS and healthy controls. Both, left and right ventricular diastolic marker E_m/A_m ratio, was found lower in the patient group compared to those in the healthy controls ($p<0.001$ for both).

Conclusions: Impaired diastolic function was determined by both conventional and TDI in the left ventricle while impairment of the right ventricle was only shown in TDI technique. Systolic function of both ventricles measured by TDI was in normal ranges.

Kaynaklar

1. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al: Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261–264.
2. Moee T, Franklin KA, Wiklund U, et al: Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597–1602.
3. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; 15-25.
4. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147–2165.
5. Young T, Palta M, Dempsey J, et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235.
6. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667–689.
7. Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, et al. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993; 103:1147-1151.
8. Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the Sleep Apnea Syndromes. New York: Alan R.L ss, 1978; 1 –12.
9. Kales A, Caldwell A, Cadieux R, et al. Severe obstructive sleep apnea -II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1985; 38:427 – 434.

10. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, et al. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994;7:786-805.
11. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:128-133.
12. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811–818.
13. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:895–898.
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al. Effects of age on sleep apnea in men: 1. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144–148.
15. Guilleminault C, Quera-Selva MA, Partinen M, et al. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 93:104–109.
16. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, et al. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; 54:323–328.
17. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286: 1195–1200.
18. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 399–416.
19. Lopata M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 640–645.

20. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, et al. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1192–1195.
21. 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.
22. Heimer D, Scharf SM, Lieberman A, et al. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. *Chest* 1983; 84: 184–185.
23. 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.
24. Mangat D, Orr WC, Smith RO. Sleep apnea hypersomnolence and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement. *Arch Otolaryngol* 1997; 103: 383–386.
25. Cartwright FD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep* 1991; 14: 351–353.
26. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea and acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115: 527–532.
27. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101: 471–474.
28. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46: 85–90.

29. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27: 465–484.
30. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, et al. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978; 229: 969–973.
31. Taheri S, Mignot E. The genetics of sleep disorders. *Lancet Neurol* 2002; 1: 242-50.
32. Yoshizawa T, Akashiba T, Kurashina K, et al. Genetics and obstructive sleep apnea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing. *Intern Med* 1993; 32: 94-97.
33. Alzafer S, Çuhadaroğlu Ç, Tülek B, et al. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: Hla doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5: 54-58.
34. Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 711-716.
35. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: 151–153.
36. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178–193.
37. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015–1023.

38. Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862–865.
39. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 175–178.
40. Practice parameters for treatment of OSA in adults. *Sleep* 1997; 20: 406–422.
41. Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, et al. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1993; 48: 911–914.
42. Naegele B, Thouvard V, Pepin J, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18: 43–52.
43. Cheshire K, Engleman H, Deary I, et al. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152: 538–541.
44. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344–348.
45. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–1904.
46. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000; 119: 181–187.

47. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976; 85: 714–719.
48. Ringler J, Basner RC, Shannon R, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2143–2148.
49. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61: 626–633.
50. Virolainen J, Ventila M, Turto H, et al. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995; 79: 455–460.
51. Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2969–2975.
52. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, et al. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996 ;80: 773–781.
53. Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, et al. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca^{2+} -activated force by inorganic phosphate. *Circ Res* 1986; 59: 270–282.
54. Shepard JW, Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985; 69: 1243–1264.
55. Van den Aardweg JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992; 72: 821–827.

56. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, et al. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1995; 79: 151–162.
57. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763–1768.
58. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–776.
59. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, et al. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *Jappl Physiol* 1995; 79: 205–213.
60. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP, editor. *Fishman Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1998. p.1617-37.
61. Lindberg E, Janson C, Gislason T, et al. Snoring and hypertension: a 10 year follow up. *Eur Respir J* 1998; 11: 884-889.
62. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829–1836.
63. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-82.
64. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: A 7-year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-65.

65. Fletcher EC, DeBenhk RD, Lovoi MS, et al. Undiagnosed sleep apnea in patient with essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 190-194.
66. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, et al. Blood pressure “dipping” and “non-dipping” in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996; 19: 382-387.
67. Oflaz H, Cuhadaroglu C, Pamukcu B, et al. Endothelial function in patients with obstructive sleep apnea syndrome but without hypertension. *Respiration* 2006; 73: 751–756.
68. Carmona J, Oliveira L, Amado P, et al. Relationship between sleep apnea syndrome, nocturnal hypertension, microalbuminuria and aortic stiffness. *AJH* 2005; 18: P 267.
69. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990; 8: 941-946.
70. Voogel AJ, van Steenwijk RP, Karemaker JM, et al. Effects of treatment of obstructive sleep apnea on circadian hemodynamics. *J Auton Nerv Syst* 1999; 77: 177-183.
71. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27: 252–259.
72. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375–380.
73. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
74. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-663.
75. Schafer H, Koehler U, Ploch T, et al. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111: 387-393.

76. Moee T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. *Am J Med* 1996; 101: 251-256.
77. Andreas S, Schulz R, Werner G, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Cor Art Dis* 1996; 7: 541-545.
78. Tan KC, Chow WS, Lam JC, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006; 184: 377-382.
79. Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1393-1396.
80. Jordan W, Reinbacher A, Cohrs S, et al. Obstructive sleep apnea: Plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides* 2005; 26: 1654-1660.
81. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, et al. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2006; 100: 536-541.
82. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tuberk Toraks* 2000; 48: 273-289.
83. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000; 108: 396-402.
84. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335-340.
85. Brodsky M, Wu D, Denes P, et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 390-395.
86. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-494.

87. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
88. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-386.
89. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9: 787-794.
90. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006; 106: 21-28.
91. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1822-1826.
92. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 187-191.
93. 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: 945-951.
94. Lam JC, Lam B, Lam CL, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006; 100: 980-987.
95. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003; 254: 32-44.
96. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156-162.
97. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA; Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of

98. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 107-133.
99. Oğuzhan A, Abacı A, Çetin S. Doku Doppler ekokardiyografi. *Türk J Echocardiography* 2000; 2: 35-41.
100. Farias CA, Rodriguez L, Garcia M.J, et al. Assessment of diastolic function by tissue Doppler Echocardiography: Comparison withstandart transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echo*1999; 12: 609-617.
101. Kasikcioglu HA, Karasulu L, Tartan Z, et al. Occult cardiac dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome revealed by tissue Doppler imaging. *Int J Cardiol* 2007; 118: 203-205.
102. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, et al. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 611-616.
103. Tavil Y, Kanbay A, Sen N, et al. Comparison of right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007; 23: 469-477.
104. Okuda N, Ito T, Emura N, et al. Depressed myocardial contractile reserve in patients with obstructive sleep apnea assessed by tissue Doppler imaging with dobutamine stress echocardiography. *Chest* 2007; 131: 1082-1089.
105. Kawanishi Y, Ito T, Okuda N, et al. Alteration of myocardial characteristics and function in patients with obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol* 2007; 133: 129-131.

106. Kim SH, Cho GY, Shin C, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101:1663-1668.
107. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-1835.
108. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, et al. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure: a possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circ Res* 1993; 72: 463-469.
109. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-477.
110. Buda AJ, Pinsky MR, Ingles Jr NB, et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl Med* 1979; 301: 453-459.
111. Hedner J, Enjell H, Sellgren J, et al. Is high and Fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988; 6: 529-531.
112. Coccagna G, Mantovani M, Brignanai F, et al. Continuous recordings of pulmonary and arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnolence with periodic breathing. *Bull Eur Physiopath Respir* 1972; 8: 1159-1172.
113. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of barore ceptor and chemoreceptor reflex control of sympatheticnerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1953-1957.
114. Myslinski W, Duchna HW, Rasche K, Dichmann M, Mosiewicz J, Schultze-Werninghaus G. Left ventricular geometry in patients with obstructive sleep apnea coexisting with treated systemic hypertension. *Respiration* 2007; 74: 176-183.
115. Davidson WR. Ventricular hypertrophy in sleep apnoea. *J Sleep Res* 1995; S1: 176-181.

116. Oflaz H, Cuhadaroglu C, Pamukcu B, Meric M, Ece T, Kasikcioglu E, Koylan N. Endothelial function in patients with obstructive sleep apnea syndrome but without hypertension. *Respiration* 2006; 73: 751-756.
117. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1395-1399.