

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ŞİDDETİ İLE
SAĞ VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK
FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. SELİN KALA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. OYA İTİL

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ŞİDDETİ İLE
SAĞ VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK
FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. OYA İTİL

DR. SELİN KALA

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	1
ŞEKİL LİSTESİ.....	2
KISALTMALAR	3
TEŞEKKÜR	4
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Uyku Bozuklukları Sınıflaması	7
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	8
2.2.1. Prevalans	8
2.2.2. Tanımlar	8
2.2.3. Fizyopatoloji	10
2.2.3.1. Genel Faktörler.....	11
2.2.3.2. Anatomik Faktörler	12
2.2.3.3. Mekanik Faktörler	13
2.2.4. Tanı Yöntemleri	14
2.2.4.1. Semptomlar	14
2.2.4.2. Polisomnografi.....	15
2.2.5. Tedavi.....	18
2.2.5.1. Genel Önlemler ve Medikal Tedavi	18
2.2.5.1.1. Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi	18
2.2.5.1.2. Medikal Tedavi.....	19
2.2.5.2. Spesifik Tedavi	19
2.2.5.2.1. PAP Tedavisi	19
2.2.5.2.2. Ağız İçi Araç Tedavisi.....	20
2.2.5.2.3. Cerrahi Tedavi.....	20
2.2.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları	21
2.3. OUAS'ta Kardiyovasküler Komplikasyonların Temel Mekanizmaları.....	22
2.4. OUAS'nun Kardiyovasküler Sonuçları.....	24

2.5. OUAS, Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Kalp Yetmezliği.....	25
2.6. OUAS ve Ekokardiyografik Parametreler.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
7. ÖZET.....	53
8. ABSTRACT.....	54
9. KAYNAKLAR	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması

Tablo 2: Apne Hipopne İndeksine Göre OUAS Prevalansı

Tablo 3: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sınıflaması

Tablo 4: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Risk Faktörleri

Tablo 5: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Semptomları

Tablo 6: NREM ve REM Dönemlerinin Özellikleri

Tablo 7: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisi

Tablo 8: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavi Algoritması

Tablo 9: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları

Tablo 10: Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Tablo 11: Çalışmamızda Bakılan Ekokardiyografi Parametreleri

Tablo 12: OUAS Şiddeti ile Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması (1)

Tablo 13: OUAS Şiddeti ile Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması (2)

Tablo 14: OUAS Şiddeti ile Sayısal Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Tablo 15: OUAS Şiddeti ile Sol Kalbin Ekokardiyografik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 16: OUAS Şiddeti ile Kalp Kapak Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 17: OUAS Şiddeti ile sPAB Arasındaki İlişki

Tablo 18: OUAS Şiddeti ile sPAB, E/A Değeri ve Tei İndeksi Arasındaki İlişki

Tablo 19: OUAS Şiddeti ile E/A Değeri Arasındaki İlişki

Tablo 20: E/A Değeri ile Sigara Öyküsü, Cinsiyet, Ek hastalık ve BMİ Arasındaki İlişki

Tablo 21: OUAS Şiddeti ile Tei İndeksi Arasındaki İlişki

Tablo 22: Tei İndeksi ile Sigara Öyküsü, Cinsiyet, Ek hastalık ve BMİ Arasındaki İlişki

Tablo 23: OUAS Şiddeti ile Sağ Kalbin Ekokardiyografi Verilerinin Karşılaştırılması

SEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Obstrüktif, Mikst, Santral Apne
- Şekil 2:** Sağ Ventrikül Duvar Kalınlığının Ölçülmesi
- Şekil 3:** Apikal 4 Boşluktan Sağ Ventrikül Çaplarının Ölçülmesi
- Şekil 4:** Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Alan Ölçümü
- Şekil 5:** Sağ Ventrikül Sistol Sonu Alan Ölçümü
- Şekil 6:** TAPSE Ölçümü (1)
- Şekil 7:** TAPSE Ölçümü (2)
- Şekil 8:** Tei İndeksi Hesaplaması
- Şekil 9:** İVA Ölçüm Parametreleri
- Şekil 10:** Triküspit Anüler PW Doluş Parametreleri
- Şekil 11:** Pulmoner Arter Basınç Ölçümü
- Şekil 12:** OUAS Şiddeti ile E/A Arasındaki İlişki (1)
- Şekil 13:** OUAS Şiddeti ile E/A Arasındaki İlişki (2)
- Şekil 14:** OUAS Şiddeti ile Tei İndeksi Arasındaki İlişki (1)
- Şekil 15:** OUAS Şiddeti ile Tei İndeksi Arasındaki İlişki (2)

KISALTMALAR

A: Atriyal Kontraksiyon Dalgası AASM: American Academy of Sleep Medicine AHI: Apne Hipopne İndeksi ASDA: American Sleep Disorders Association AT: Akselerasyon Zamanı BPAP: Bilevel Positive Airway Pressure CPAP: Continuous Positive Airway Pressure CSA: Santral Uyku Apne Sendromu CW: Continuous Wave DD: Doku Doppler E: Erken Hızlı Doluş Dalgası EEG: Elektroensefalografi EF: Ejeksiyon Fraksiyonu EKG: Elektrokardiyografi EMG: Elektromyelografi EOG: Elektrokülografi HV: Hepatik Ven ICSD-2: International Classification of Sleep Disorders IVA: İzovolümetik Myokardiyal Akselerasyon IVKT: İzovolümetik Kontraksiyon Süresi IVR: İzovolümetik Relaksasyon IVRT: İzovolümetik Relaksasyon Süresi IVV: İzovolümetik Velosite KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı KVS: Kardiyovasküler Sistem LA: Sol Atrium LV: Sol Ventrikül MLST: Multiple Sleep Latency Test MPI: Myokardiyal Performans İndeksi NREM: Non Rapid Eye Movement OHS: Obezite Hipoventilasyon Sendromu	OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu PA: Pulmoner Arter PAB: Pulmoner Arter Basıncı PAP: Positive Airway Pressure PSG: Polisomnografi PW: Pulse Wave RA: Sağ Atrium RDI: Respiratory Disturbance Index REM: Rapid Eye Movement RERA: Respiratory Effort Related Arousal RV: Sağ Ventrikül RVED: Sağ Ventrikül End Diyastolik Alanı RVEDA: Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Alan Ölçümü RVEF: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu RVES: Sağ Ventrikül End Sistolik Alanı RVESA: Sağ Ventrikül Sistol Sonu Alan Ölçümü RVEZ: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Zamanı RVFAC: Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi TAPSE: Triküspit Annuler Düzlem Sistolik Hareketi TEİ İNDEKSİ: Sağ Ventrikül Global Performans İndeksi sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı SSS: Santral Sinir Sistemi Sm: Peak Myokardiyal Sistolik Velosite TTE: Transtorasik Ekokardiyografi USB: Uykuda Solunum Bozuklukları ÜSY: Üst Solunum Yolu VCS: Vena Cava Superior VKI: Vücut Kitle İndeksi
---	---

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yanlarında çalışmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum, beş yıllık asistanlık eğitim sürem ve hayatımın her aşamasında büyük ilgi ve desteklerini gördüğüm saygıdeğer hocalarım **Prof. Dr. Atila Akkoçlu, Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan, Prof. Dr. Arif Hikmet Çımrın, Prof. Dr. Oğuz Kılınç ve Prof. Dr. Can Sevinç'e,**

Asistanlık eğitimim boyunca bana emek veren, sevgi ve sabır gösteren, bu teze konu olan araştırmanın hayata geçirilmesi ve hazırlanmasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım **Prof. Dr. Oya İtil'e,**

Tezimin hazırlanma süresince bilgi ve deneyimlerini paylaştan sayın hocalarım; **Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğr. Gör. Doç Dr. Nezihi Barış'a, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Öğr. Gör. Prof. Dr. Ahmet Ömer İkiz'e, Nöroloji Anabilim Dalı Öğr. Gör. Doç. Dr. İbrahim Öztura'ya,**

Tezimin oluşumu sırasında desteklerini yanımda hissettiğim **Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e** ve başta tekniker **İlkay Alancı** olmak üzere tüm Uyku Merkezi çalışanlarına,

İstatistiksel analizlerde bana destek olan **Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğr. Gör. Doç. Dr. Türkan Günay'a,**

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, **Öğr. Gör. Uzm. Dr. Aylin Özgen Alpaydın'a,** hemşire, personel ve tüm kliniğimiz çalışanlarına,

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen biricik eşim **Uzm. Dr. Veli Kala'ya** ve sevgili aileme, bu zorlu yolculuğun en sancılı aşamalarında varlığını her an kalbimde hissettiğim minik kızıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Selin Kala

GİRİŞ VE AMAC

Uyku yaşamımızın üçte birini geçirdiğimiz ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgu olmasına karşın; bu konuda bilinenler yakın zamana kadar bir sır olarak kalmış ve uykunun solunum üzerine etkileri de ancak son dekadlarda anlaşılabilmiştir^(1,2). Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden bir tablodur. Obstrüktif apne total veya kısmi olarak tıkanmış bir hava yoluna karşı gösterilen solunum eforudur. Apne havayolu geçişi tekrar sağlanınca gürültülü bir horlamayla veya uyanayazma (arousal) ile sonlanır. OUAS'nun en sık rastlanan gece semptomu horlama iken, gündüz semptomu ise aşırı uykululuk halidir⁽³⁻⁵⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalar OUAS'na erişkin popülasyonunda oldukça sık rastlanıldığını göstermektedir. Erişkin yaştaki erkeklerin yaklaşık %1-5'inde, kadınların ise %1,2-2,5'inde görülmektedir^(6,7). Türkiye'de ise OUAS prevalansı %0,9-1,9 olarak bildirilmektedir⁽⁸⁾.

Günümüzde OUAS tanısında altın standart tanı yöntemi polisomnografidir. Hastalığın tanısı ve ağırlığı gece boyunca saptanan apne-hipopne indeksine (AHI) göre tayin edilmektedir⁽⁹⁾.

OUAS; apne sırasında oluşan hipoksemi, pulmoner ve sistemik arter basıncında artma, artmış sempatik aktivite ve kalp hızı değişiklikleri gibi hemodinamik komplikasyonları nedeniyle yüksek kardiyak risk oluşturmakta, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, aritmi, ani ölüm, serobrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile önemli ölçüde ilişki göstermektedir⁽¹⁰⁻¹²⁾. OUAS'nda oluşan nörohumoral ve hemodinamik olaylar kardiyovasküler sistemde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur. OUAS'lu hastaların genel özelliklerinden olan obezite, yüksek kan basıncı ve ileri yaş kardiyovasküler hastalıklar içinde bilinen risk faktörleridir.

Hastalığın kardiyak parametreler üzerine etkilerini değerlendirmede duyarlılık derecesi yüksek bir teknik olan transtorasik ekokardiyografi (TTE) 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 çalışmada mevcut tanısal kriterlere⁽⁹⁾ dayanarak OUAS tanısı almış hastalarda, hastalığın AHI'ne göre tayin edilen⁽⁹⁾ şiddeti ile başta sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları olmak üzere sağ ve sol kalbin yapısal ölçümleri ve pulmoner arter basıncı (PAB) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI

Uyku hastalıklarının son sınıflaması 2005 yılında American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre uyku bozuklukları 8 ana başlık altında toplanmıştır. “Uykuda Solunum Bozuklukları” bu sınıflamada ikinci ana başlık olarak verilmiştir⁽⁹⁾.

Uykuda solunum bozukluklarının (USB) hemen tamamını OUAS oluşturmaktadır. International Classification of Sleep Disorders (ICSD–2)’ye göre USB 4 ana başlık altında 14 alt başlık olarak ele alınmıştır⁽⁹⁾ (Tablo 1).

Tablo 1. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması

Pratik Sınıflama	ICSD-2 (2005)
1. Santral uyku apne sendromu (CSA)	- Primer CSA - Cheyne stokes solunum paternine bağlı CSA - Yüksek rakım periyodik solunumuna bağlı CSA - Cheyne stokes harici medikal durumlara bağlı CSA - İlaç ya da madde kullanımına bağlı CSA - İnfant döneminin primer uyku apnesi
2. OUAS	- Erişkinlerde OUAS - Pediatrik OUAS
3. Uyku ilişkili hipoventilasyon / hipoksemi sendromları	- İdiyopatik uyku ilişkili obstruktif olmayan alveolar hipoventilasyon - Konjenital santral alveolar hipoventilasyon - Pulmoner parankimal ya da vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi - Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi - Nöromuskuler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
4. Diğer uykuda solunum bozuklukları	- Sınıflandırılmayan uyku apnesi / uykuda solunum bozuklukları

Uykuda solunum bozukluğu spektrumu, basit horlamadan başlayıp, OUAS ve obezite hip ventilasyon sendromuna (OHS) kadar giden patofizyolojik bir süreci kapsamaktadır. Bu sürecin basit horlama, üst hava yolu rezistansı, OUAS, OHS şeklinde devamlılık arz ettiği kabul görmektedir⁽¹³⁾.

2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.2.1. Prevalans

Günümüzde OUAS'nun prevalansı erişkin popülasyonda kadınlarda %1,2–2,5, erkeklerde %1–5 olarak kabul edilmektedir^(6,7).

1995 yılında İngiliz araştırmacı Stradling; 80'li yıllardan itibaren yapılan prevalans çalışmalarını toplayıp (büyük sapmalara neden olduğundan Young'ın 1993'te yaptığı Wisconsin araştırmasını hariç tutmak suretiyle) AHİ kriterleri üzerinden prevalansı değerlendirmiştir⁽¹⁴⁾ (Tablo 2).

Ülkemizde 1997 yılında Köktürk O. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OUAS %0,9–1,9 olarak tespit edilmiştir⁽⁸⁾.

Tablo 2. Apne Hipopne İndeksine Göre OUAS Prevalansı

Kriter	Prevalans (%)
AHİ >5	1.5 - 5
AHİ >10	0.8 - 3
AHİ >20	0.3 – 0.7

2.2.2. Tanımlar

Apne: Hava akımında en az 10 saniye süreyle, bazale göre %90 veya daha fazla azalma olmasıdır⁽¹⁵⁾.

Obstrüktif apne: Apne ile birlikte devam eden ya da artan solunum çabası olmasıdır⁽¹⁵⁾ (Şekil 1).

Santral Apne: Apne ile birlikte solunum çabasının görülmemesidir⁽¹⁵⁾ (Şekil 1).

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir⁽¹⁵⁾ (Şekil 1).

Hipopne: Önerilen tanımlamaya göre aşağıdakilerin hepsinin olması hipopne olarak tanımlanır⁽¹⁵⁾;

1) Solunum derinliğinde bazale göre %30 ya da daha fazla azalma

2) Olayın süresinin en az 10 saniye olması

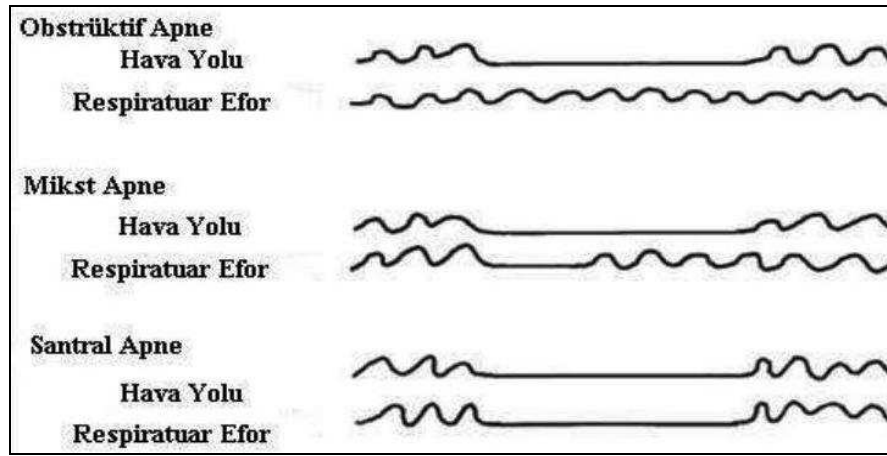
3) Olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda %4 ya da daha fazla azalma

Alternatif tanımlamaya göre aşağıdakilerin hepsinin olması hipopne olarak tanımlanır⁽¹⁵⁾;

1) Solunum derinliğinde %50 ya da daha fazla azalma

2) Olay süresinin en az 10 saniye olması

3) Olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda %3 ya da daha fazla azalma veya olayın arousal ile sonlanması.



Şekil 1. Obstrüktif, Mikst, Santral apne

Arousal: Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine ve uyanıklık durumuna ani geçişlerdir^(16,17).

Apne-Hipopne İndeksi: Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder⁽¹⁵⁾.

Respiratory Effort Related Arousal (RERA): En az 10 saniye süren, apne ve hipopne kriterlerini karşılamayan, solunum derinliği azalması veya artmış solunum çabasının arousal ile sonlanmasıdır. RERA skorlaması için solunum çabasını değerlendirmede tercih edilen yöntem özefagus basıncının ölçülmesidir. Bu amaçla nazal kanül veya indüktans pletismografisi kullanılabilir⁽¹⁵⁾.

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index; RDI): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'ların toplam sayısıdır⁽¹⁵⁾.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: ICSD-2'ye göre OUAS tanısının konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerden A, B ve D ya da C ve D maddelerinin sağlanması gereklidir⁽¹⁵⁾.

A- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

- 1) Uyanıklık esnasında istemsiz uyku epizodları, gündüz uykululuk hali, kalitesiz uyku, yorgunluk ya da insomnia
- 2) Solunum durması, nefes darlığı ya da boğulma hissiyle uyanma
- 3) Tanıklı gürültülü horlama, tanıklı solunum durması ya da her ikisi

B- Polisomnografi kayıtlarında aşağıdakilerin bulunması;

- 1) Saatte 5 ya da daha fazla solunumsal olay (apne, hipopne, RERA)
- 2) Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum eforu

C- Polisomnografi kayıtlarında aşağıdakilerin bulunması;

- 1) Saatte 15 ya da daha fazla solunumsal olay (apne, hipopne, RERA)
- 2) Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmında solunum eforu

D- Mevcut durumun madde bağımlılığı, medikal tedavi, nörolojik ya da medikal hastalıklar ve başka bir uyku bozukluğuyla açıklanamaması.

OUAS sınıflaması AHI'ne göre yapılır⁽¹⁶⁾ (Tablo 3).

Tablo 3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sınıflaması

Kriter	Şiddet
AHI <5	Normal
AHI 5-15	Hafif
AHI 16-30	Orta
AHI > 30	Ciddi

2.2.3. Fizyopatoloji

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu sonucu gelişir. Stabil olmayan üst solunum yolundaki daralma ya da kapanma bir veya birkaç bölgede (örneğin velofarenks, orofarenks veya hipofarenks) oluşabilir⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Üst solunum yolu (ÜSY) açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir⁽²¹⁾ (Tablo 4).

Tablo 4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Risk Faktörleri

Genel Faktörler	Cinsiyet, Yaş, Obezite, Horlama, İlaçlar, Genetik
Anatomik Faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar, Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu, Nazal obstrüksiyon
Mekanik Faktörler	Havayolu çapı ve şekli, Supin Pozisyon Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınç Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vasküler faktörler
Nöromüsküler Faktörler	Üst solunum yolu dilatör kasları Dilatör kas/diyafragma ilişkisi Üst solunum yolu faktörleri
Santral Faktörler	Hipokapnik apneik eşik, Sitokinler Periyodik solunum, Aurosal

2.2.3.1. Genel Faktörler

Cinsiyet:

Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Rezistans artışının nedeni vücuttaki androjenik yağ dağılımının boyun bölgesinin de içinde olduğu santral tipte olması ile ilişkili olabilir. Diğer yandan erkeklik hormonlarının tetikleyici etkisi veya kadınlık hormonlarının koruyucu etkisi de rezistans artışının nedenleri arasında olabilir.

Yaş:

Yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyonun kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkisinin rol oynadığı ve yaşlılıkla artan komorbiditelerin de üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi attırdığı üzerinde durulmaktadır⁽²²⁾.

Obezite:

Obez OUAS'lu hastalar daha büyük dile, daha dar bir üst havayolu geçişine sahiptir^(23,24). Ayrıca obez OUAS'lu hastalarda solunum kas gücünün azaldığı da gösterilmiştir⁽²⁵⁾. VKİ>60 kg/m² olmadıkça akciğer volümleri genellikle normaldir. Obezite hem göğüs duvarı kompliyansını hem de akciğer kompliyansını azaltarak total respiratuar kompliyansı azaltmaktadır. Fonksiyonel rezidüel kapasite, vital kapasite, total akciğer kapasitesini azaltırken, havayolu direncini artırır⁽¹⁷⁾.

Abdominal obezite özellikle supin pozisyonda akciğer hacmini azaltabilir ve refleks olarak üst hava yolu boyutlarını etkileyebilir. Akciğer hacmi; toplam akciğer kapasitesinden rezidüel volüme düştüğünde farengeal kesitsel alan azalır ve farengeal direnç artar⁽²⁶⁾. Tüm bu nedenlerle obezitenin OUAS'na yatkınlık oluşturmaya olasıdır.

Horlama:

Uyku sırasında dilatör kas tonusunun azalması ile birlikte ÜSY'da daralmaya sekonder bir türbülans akım gelişir ve tüm farenks boyunca iletilerek klinikte horlama olarak karşımıza çıkar. Horlamaya bağlı yumuşak damaktaki vibrasyon hasarı hava yolu çaplarında değişikliklere yol açarak OUAS gelişimine katkıda bulunuyor olabilir.

İlaçlar:

Alkol ve sedatif ilaç kullanımının üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk oluşturduğu bilinmektedir. Anestezikler de retiküler aktive edici sistem üzerine depresan etki yaparlar ve diyafragmadan çok üst solunum yolu aktivitesini azaltırlar^(22,27).

Genetik:

OUAS'nun hem semptom hem de laboratuvar bulguları hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir⁽²⁸⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışma da HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OUAS'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir⁽²⁹⁾.

2.2.3.2. Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar:

Üst havayolu genişliğini azaltan tüm etkenler OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognat), akromegali, mukopolisakkaridoz bu faktörler arasındadır.

Boyun Çapı:

Artmış boyun çapı OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir.

Baş ve Boyun Pozisyonu:

Özellikle obezlerde boyunun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır. Başın fleksiyonu kollaps eğilimini artırır. Ağız açıklığı da farenksin ventral yüzündeki dilatör kasların dorsale doğru hareket etmesine neden olarak bu kasların kasılmasına ve etkinliklerinin artmasına yol açar^(22,27).

Nazal Obstrüksiyon:

OUAS'lu hastalarda nazal rezistans artmıştır. Bu artış ağız solunumun tercih edilmesine neden olarak nazal pulmoner refleksi tetikler, periferik pulmoner rezistans artar ve alveoler hipoventilasyon meydana gelir⁽²⁷⁾.

2.2.3.3. Mekanik Faktörler**Havayolu Çapı ve Şekli:**

Farengeal havayolunun en dar yeri olan retropalatal bölgenin OUAS'lu hastalarda da obstrüksiyonun primer yeri olduğu bilinmektedir. Normal kişilerde farengeal havayolu horizontal şeklinde iken OUAS'lu hastalarda anteroposterior yapısındadır. Apneik havayolunun bu şeklinin üst solunum yolu kas aktivitesini olumsuz yönde etkilediği ve havayolunun kollabe olmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır^(27,30).

Supin Pozisyon:

Hem apneik hem de normal kişilerde yatar pozisyonda havayolu kesitsel alanı azalır ve supraglottik rezistans artar⁽²⁷⁾.

Üst Solunum Yolu Rezistansı:

Normal kişilerde uykuya geçerken rezistans 2–3 kat artar. Çeşitli basınç kateterleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde en fazla daralan bölgeler retropalatal ve retroglottal havayolu olarak saptanmıştır. OUAS'lu hastalarda dilatör kas aktivitesindeki ilave fonksiyon kaybına bağlı rezistans artar. Ayrıca yapılan çalışmalar rezistans artışı ile AHİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur^(27,30).

2.2.4. Tanı Yöntemleri**2.2.4.1. Semptomlar**

OUAS'nun major semptomları horlama, tanıklı apne ve gün boyu uyku halidir. Hastalığın major ve diğer semptomları Tablo 5'da görülmektedir⁽³¹⁾.

Tablo 5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Semptomları

Major Semptomlar	Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uykululuk hali
Kardiyopulmoner Semptomlar	Nokturnal aritmiler Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku İnsomnia Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, Unutkanlık Dikkat azalması Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, Anksiyete, Psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer Semptomlar	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal öksürük Noktüri, Nokturnal enürezis Libido azalması, İmpotans İşitme kaybı Gastroözefageal reflü

Horlama:

Yapılan çalışmalarda genel popülasyonun %30-40'ında görülebilmektedir^(32,33). Genel popülasyonda, birinci basamak sağlık kuruluşlarında ve uyku kliniklerinde yapılan birçok çalışmada horlamayla uyku apne arasında oldukça anlamlı ilişki tespit edilmiştir^(34,35). OUAS hastalarının en sık gözlenen semptomudur (%70–95)⁽³⁶⁾.

Tanıklı Apne:

Apne epizodları genellikle 10–60 sn arasında olmakta olup nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilmektedir. Tanıklı apneninde sağlıklı toplumun %6'sında olduğu bir çalışmada tespit edildiği akılda tutulmalıdır⁽³⁷⁾.

Gündüz Aşırı Uykuluk Hali:

Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle oluşmaktadır. Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada genel popülasyonun %8-30'unda⁽⁶⁾, OUAS olmayan hastalarla yapılan başka bir çalışmada %30–50 arasında rapor edilmiştir⁽³⁸⁾.

Gündüz Aşırı Uykululuğun Değerlendirilmesi:

Gündüz uykululuk durumu değerlendirmek için en sık uygulanan ve oldukça pratik olanı Epworth uykululuk skalasıdır. Bu ölçek toplam sekiz durum tarif eder ve bu sekiz durumun her birinde hastadan uyuma olasılığını derecelendirmesi istenir. Hastanız 10 ya da daha fazla almışsa bir uyku laboratuvarında incelenmesi gerekir⁽³⁹⁾.

2.2.4.3. Polisomnografi

Uyku apnesinden şüphe edilen hastalarda tanı için altın standart uyku laboratuvarında uygulanan polisomnografidir⁽⁴⁰⁾. OUAS ön tanısı olanlarda aşağıdaki durumlarda PSG uygulama endikasyonu vardır:

- 1) Açıklanamayan gün boyu aşırı uykululuk
- 2) Açıklanamayan pulmoner hipertansiyon veya polisitemi
- 3) Açıklanamayan hiperkapniyle birlikte seyreden alveoler hipoventilasyon

Ayrıca laser ile uvulopalatofaringoplasti planlanan hastalarda preoperatif klinik değerlendirmede OUAS sendromunu araştırmak amacıyla PSG rutin olarak uygulanmalıdır. Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda uygulanacak continuous positive airway pressure (CPAP) titrasyonu için PSG gereklidir. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için de takip PSG'leri rutin olarak uygulanmalıdır^(41,42).

Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır^(43,44).

- Elektroensefalografi (EEG)
- Elektromyografi (EMG-submental)
- Elektromyografi (EMG-tibialis)
- Elektrokulografi (EOG)
- Elektrokardiografi (EKG)
- Oral/nazal hava akımı
- Torakoabdominal solunum hareketleri
- Kan oksijen saturasyonu (kulak ucu-kulak memesi)
- Vücut pozisyonu

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özefagus kateteri aracılığıyla intrapleural basınç, Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter basıncı, arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilecek diğer parametrelerdir. Oral/nazal hava akımı ve torako-abdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apnenin varlığı, apnenin tipi ve apne süresi değerlendirilir. EEG, EMG (submental) ve EOG ile

uyku evrelemesi yorumlanır⁽⁴¹⁾. Kan oksijen saturasyonu ölçümüyle postapneik ve/veya nonapneik desaturasyon varlığı tespit edilir.

EKG kaydı özellikle rapid eye movement (REM) uykusundaki kalp ritm değişiklikleri (prematür ventriküler atımlar, atrial aritmiler) ve uyku apnesinin eşlik ettiği patolojilerin (ST segment çökmeleri, miyokard infarktüsü) bulgularını belirlemede önem taşır.

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. 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. NREM uykusu tüm gece uykusunun %75-80’ini oluşturur. Normal popülasyonda NREM uykusunun evrelere göre dağılımı şu şekildedir:

- 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 uykusu fiziksel dinlenmeyi sağlar.

Evre 3 ve Evre 4 büyüme ve hücre onarımında rol oynar. Uykunun yarısını oluşturan Evre 1 ve Evre 2’nin işlevleri ise henüz bilinmemektedir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanır⁽⁴⁵⁾.

Tablo 6. NREM ve REM Dönemlerinin Özellikleri⁽⁴⁶⁾

	NREM dönemi	REM dönemi
Beyinde nörotransmitter düzeyleri	Norepinefrinerjik, serotonerjik, kolinerjik ve histaminerjik uyarılarda azalma	Kolinerjik uyarılarda artma, norepinefrinerjik, serotonerjik, ve histaminerjik uyarılarda azalma
Beyin bölgesel kan akımı ve metabolizma değişiklikleri	Yaygın azalma	Limbik, paralimbik bölgelerde artış, dorsolateral prefrontal kortekste azalma
EEG özellikleri	Yavaş salınımlar, delta ve sigma dalgaları, uyku içcikleri, K kompleksi	Düşük dalga boylu hızlı etkinlik, teta dalgaları

PSG’de uyku evrelerine bakılacak olursa;

Uyanıklıkta; EEG’de 8–13 Hz’lik alfa frekansındaki aktivite, EMG’de yüksek karışık tonik aktivite ve EOG’de sakkodik, pursuid göz hareketleri vardır.

EVRE 1:

EEG’de göreceli olarak azalmış voltaj karışık frekans görülürken, EOG’de göz hareketleri yoktur veya yavaştır. EMG’de ise uyanıklığa göre azalmış tonus mevcuttur.

EVRE 2:

EEG’de zemin ritmi değişik frekanstadır. Bunlar en az 0.5 saniye süreli 12-14 Hz frekanslı uyku içcikleri, en az 0.5 sn süreli keskin ve yavaş bifazik veya trifazik potansiyele sahip verteksde daha belirgin olan K dalgaları, pozitif oksipital keskin lambdoid dalgalarıdır. EMG’de tonik aktivite uyanıklıktan düşüktür. EOG’de belirgin göz hareketi yoktur^(46,47).

EVRE 3:

%20-50'sinde esas olarak 0,5–2 Hz. frekanslı delta dalgalarından oluşan karışık frekanslı EEG mevcuttur. Delta dalgaları kriter olarak 75 µV amplitidünde olmalıdır. Uyku içcikleri ve K kompleksleri kaybolmaya başlar. EOG'de göz hareketleri izlenmez. EMG evre 2 düzeylerinin de altına inebilir.

EVRE 4:

%50'den fazlası esas olarak delta dalgalarından oluşan karışık frekanslı EEG mevcut olup uyku içcikleri ve K kompleksleri izlenmez. EOG'de göz hareketleri izlenmez. EMG aktivitesi evre 2 ya da 3 düzeyleri gibi kalabilir veya daha da azalır⁽⁴⁷⁾.

REM UYKUSU

REM uykusu, tonik ve fazik REM olmak üzere iki bölümde incelenir. Normal popülasyonda tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur. REM uykusu ruhsal dinlenmenin sağlandığı ve rüyaların görüldüğü dönem olarak bilinmektedir. Uyku süresince REM dönemi 90-120 dakika aralarla gerçekleşir. REM 5–30 dakika süren sikluslar halinde gece boyunca 4-6 kez tekrarlanır. Solunum ve kalp hızı düzensizleşir, kas tonusu azalır ve düzensiz kas hareketleri ortaya çıkabilir. REM beynin aktif olduğu bir dönemdir. EEG’de düşük voltaj, karışık frekans Evre 1’e benzer. Ancak verteks

keskin dalgaları çok olmamalıdır. EMG’de tonus NREM evrelerine göre daha düşüktür. EOG’de ise hızlı sakkadik göz hareketleri vardır ^(45,48).

2.2.5. TEDAVİ

OUAS tedavisinde genel amaçlar;

- 1) Semptomların azaltılması
- 2) Komplikasyonların (miyokard infarktüsü, hipertansiyon, inme vb.) önlenmesi
- 3) Gelişebilecek kazaların önlenmesi
- 4) Yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

Tablo 7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisi

Genel Önlemler ve Medikal Tedavi	Spesifik Tedavi
Genel Önlemler	CPAP/BPAP tedavisi
Risk faktörlerine yönelik tedavi	Ağız içi araç tedavisi
Eşlik eden hastalıkların tedavisi	Cerrahi tedavi
Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma	Kombine Tedavi

2.2.5.1. Genel Önlemler ve Medikal Tedavi

2.2.5.1.1. Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi

Kilo Verme:

OUAS hastalarının 2/3’ü obezdir⁽⁴⁹⁾. Orta yaş (20–60 yaş) grubunda VKİ 29’un üzerinde olan hastalarda OUAS gelişme riski obez olmayanlara göre 8-12 kat yüksek bulunmuştur⁽⁴⁹⁾. OUAS’lu hastalarda zayıflama ile AHI’nde azalma ve uyku kalitesinde düzelme görülür⁽⁵⁰⁾.

Alkol ve Sigaranın Bırakılması:

Etanol apnelerin sayı ve süresini artırmakta, desaturasyonu derinleştirmektedir. Apneli bireylerin uyumadan 4–5 saat önce alkol alımını kesmesi gerekmektedir. Mümkünse tamamen yasaklanmalıdır.

Sigara ve çevresel duman maruziyeti, üst solunum yolu konjesyonunu artırarak kollapsa eğilimi arttırmaktadır⁽⁴⁹⁾.

Sedatif-Hipnotik İlaç Kullanımının Kısıtlanması:

Sedatif ilaç kullanımıyla üst solunum yolu kollapsı kolaylaşmaktadır. Özellikle diazepam, selektif olarak nervus hipoglossusun ve nervus rekürrensin aktivitesini azaltmaktadır⁽⁴⁹⁾.

Yatış Pozisyonunun Değiştirilmesi:

AHI genellikle supin pozisyonda artmakta, lateral pozisyonda ve başın 30–60 derece elevasyonunda azalmaktadır⁽⁵¹⁾. Bu amaçla pijama arkasına tutturulan tenis topuyla veya sırt çantasıyla uyuma basit ve ucuz yöntemlerdir.

2.2.5.1.2. Medikal Tedavi

Henüz deneme aşamasında olan ve ilk sonuçlarının yüz güldürücü olduğu söylenen bazı çalışmalar olsa dahi bugün için kabul edilen görüş: OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır⁽⁴⁹⁾.

2.2.5.2. Spesifik Tedavi

2.2.5.2.1. PAP (Positive Airway Pressure) Tedavisi

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) Tedavisi:

Nazal maske ile uygulanan CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı); OUAS hastaları için en çok kullanılan tedavi şeklidir. Uyku esnasında üst solunum yoluna nazal ya da oronazal yoldan sürekli pozitif basınçlı hava verilmesi üst solunum yolu kollapsını ve böylelikle apneyi önlemektedir.

Tüm gece polisomnografik incelemeyle OUAS tanısı almış olan hastalara genellikle başka bir gecede CPAP titrasyonu yapılır. Titrasyonun amacı, uyku esnasında ortaya çıkan obstrüktif olayları ortadan kaldırabilen en düşük basıncı tespit etmektir.

CPAP tedavisi;

- 1) Güvenilir bir yöntemle tanı konulmuş OUAS hastalarının tedavisinde
- 2) AHI 15'in üzerinde olan orta ve ağır OUAS hastalarının tedavisinde
- 3) Gündüz uykululuğu olan tüm OUAS hastalarının tedavisinde endikedir^(52,53).

Bunlarla birlikte;

- 1) Hafif OUAS tedavisinde
- 2) OUAS hastalarının yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önerilmektedir.

BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) Tedavisi:

Tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. İlk seçenek tedavi yöntemi değildir. Bununla birlikte;

- 1) CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda (genellikle 12 cm H₂O üzeri sabit basınç ihtiyacı olan)
- 2) Sabit basınç karşısında ekshalasyonda zorlukla karşılaşan hastalarda OUAS'na gündüz hiperkarbiyle ilişkili alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği durumlarda (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, OHS, santral hipoventilasyon)
- 3) Restriktif akciğer hastalıklarının bazı formlarının tedavisinde opsiyonel olarak önerilmektedir^(51,53).

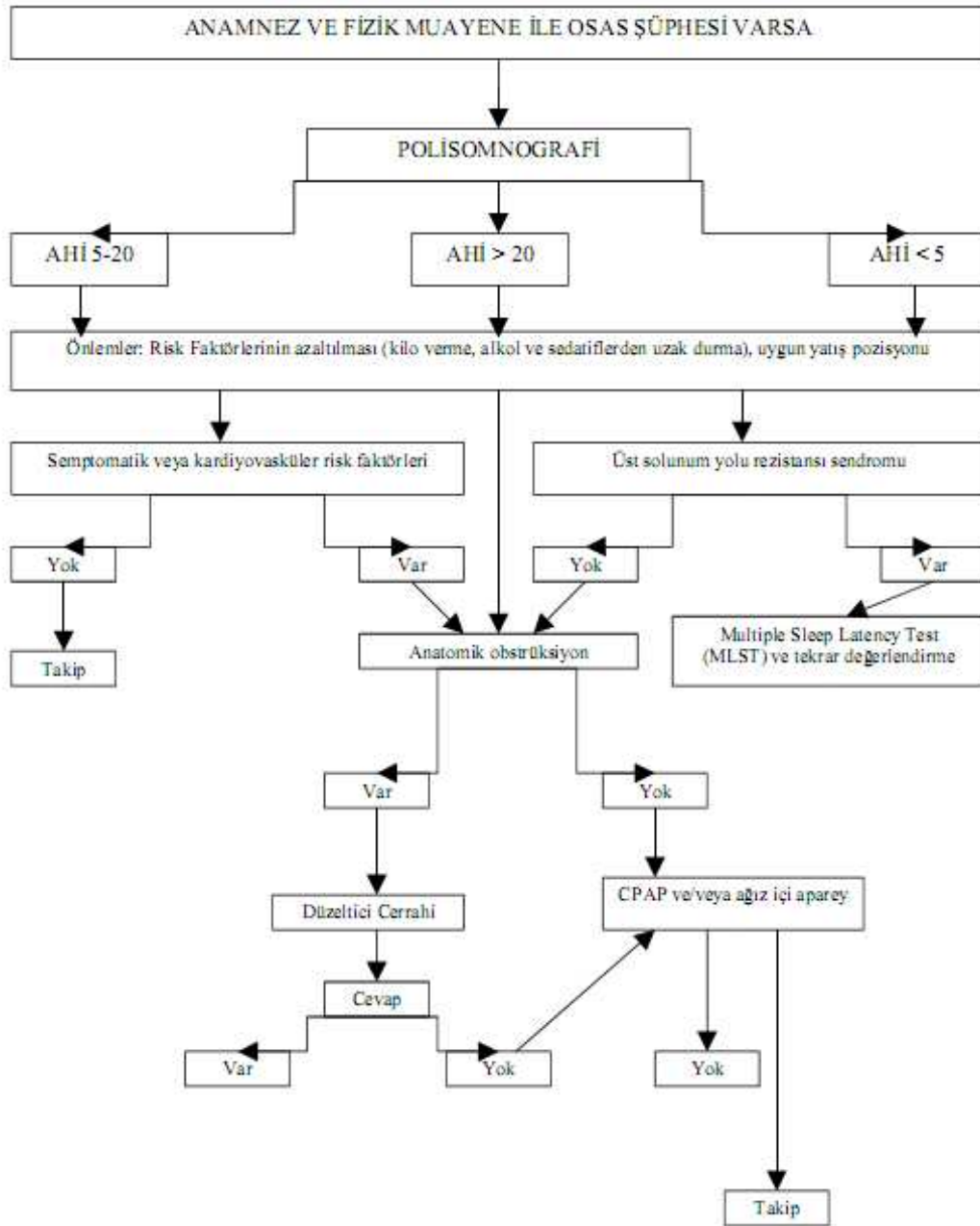
2.2.5.2.2. Ağız içi Araç Tedavisi

Bu tedavi, uyku sırasında ağız içine yerleştirilen birtakım araçlarla dil ve çenenin pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve üst solunum yolunun kollabe olmasına engel olmak amacıyla uygulanmaktadır⁽⁵³⁾.

2.2.5.2.3. Cerrahi Tedavi

OUAS'nun en spesifik ve en etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilir. OUAS'lu hastalarda cerrahinin yeri esas olarak düzeltici cerrahi şeklinde olmalıdır. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki hastalar ile sınırlı kalmalıdır⁽⁴⁹⁾.

Tablo 8. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavi Algoritması⁽⁵¹⁾



2.2.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları

OUAS'nun doğal seyrine ilişkin güncel bilgiler sınırlı olmakla beraber, uzun dönem sonuçları oldukça önemli görülmektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda iş ve araç kazası riski artmakta, yaşam kalitesi ve duygu durumu kötüleşmektedir. Bütün bu sonuçlara karşın OUAS hastalarında en önemli sağlık riskleri bu hastalığın akut kardiyovasküler olaylar (inme, akut miyokard infarktüsü ve ani gece ölümü) ve sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklarla kuvvetli ilişkili olmasıdır⁽⁵⁴⁾.

Tablo 9. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları

Sistemler	Sonuçlar
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, İskemik kalp hastalığı, Sol kalp yetmezliği, PHT, Sağ kalp yetmezliği, Kardiyak aritmiler ve Ani ölüm
Pulmoner	Overlap sendromu, Bronşial hiperreaktivite
Nörolojik	Serebrovasküler olay, Gündüz aşırı uyku hali, Sabah baş ağrısı, Nokturnal epilepsi, Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik	Bilişsel bozukluk, Anksiyete, Depresyon
Endokrin	Libido azalması, Empotans
Nefrolojik	Noktüri, Proteinüri, Nokturnal enürezis
Gastrointestinal	Gastroözefagial reflü
Hematolojik	Sekonder Polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları, Ekonomi kayıplar, İş kaybı, Evlilik sorunları, Yaşam kalitesinin azalması
Diğer	İşitme kaybı, Glokom

2.3. OUAS’NDA KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN TEMEL MEKANİZMALARI

OUAS’lu hastalardaki kardiyovasküler hastalıkların altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Patogeneizde olasılıkla sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi, enflamatuar yolların seçici aktivasyonu, endotel fonksiyon bozukluğu ve metabolik düzensizlikler (insülin direnci, lipid metabolizma bozuklukları) yer almaktadır⁽⁵⁴⁾.

Sempatik Sinir Sisteminin Aşırı Aktivitesi:

Tekrarlayıcı üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları, intermittan hipoksi ve intratorasik basınçta geniş dalgalanmalara ve bunun sonucunda da sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonunu da kapsayan otonom yanıtların tetiklenmesine sebep olmaktadır. OUAS’lu hastalarda idrarda artmış katekolamin düzeyleri olduğu ve bu düzeylerin trakeostomi tedavisinden sonra düştüğü⁽⁵⁵⁾ ve nazal CPAP tedavisinden sonra hem plazma hem de idrar katekolaminlerinde anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁶⁾.

Ayrıca normal kontrollere göre OUAS’lu hastalarda periferik kemorefleks duyarlılığının selektif bir şekilde güçlendiği⁽⁵⁷⁾, hem uyanıklık hem de uyku sırasında bu hastalarda kalbin barorefleks duyarlılığının azaldığı ve bu azalmanın CPAP tedavisi ile geri döndürülebildiği gösterilmiştir⁽⁵⁸⁾. Mevcut düzelmenin özellikle uzun dönem

tedaviden sonra belirginleştığı ancak kısa süreli CPAP uygulamalarından sonra bile küçük ama anlamlı bir düzelmenin olduğu tespit edilmiştir⁽⁵⁹⁾.

Enflamasyon:

Sistemik enflamasyon, aterosklerozun her aşamasında önemli rol oynamaktadır. Damar yapısında hasarlanmaya ve lipid peroksidasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. OUAS'nda sistemik enflamasyonun araştırılması için CRP, TNF- α ve ICAM 1 gibi moleküllerle yapılmış çalışmalar mevcuttur. Diğer açılardan sağlıklı olan OUAS'lu hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin hastalık şiddetiyle korele olduğu⁽⁶⁰⁾, ayrıca nazal CPAP tedavisiyle bu belirteçlerin düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir⁽⁶¹⁾. Bununla birlikte yakın zamanda yapılmış olan bazı çalışmalarda OUAS ile CRP arasında bağlantı tespit edilememiştir^(62,63).

Diğer bir enflamatuar sitokin olan TNF- α , enflamatuar gen ekspresyonunun ana düzenleyicisi olan NF- κ B tarafından regüle edilmekte ve aterogeneze katkıda bulunmaktadır. TNF- α düzeyi OUAS'nda artmakta ve CPAP tedavisiyle tekrar düzelmektedir⁽⁶⁴⁾.

İntermittan hipoksiye ilişkin yapılan hücre kültürü çalışmalarında, intermittan hipoksiye yanıtta uyum yollarından ziyade enflamatuar yolların seçici aktivasyonun etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durum uzun süreli hipokside aktive olan uyum ve koruyucu yollar ile çeliştiği düşünülmüştür⁽⁶⁵⁾. Bu duruma istinaden yapılmış olan başka bir çalışmada, enflamatuar yolların aktivasyonunun tercih edilmesi, intermittan hipoksinin karakteristik özelliği olan intermittan reoksijenasyonunun bir sonucu olabileceği ve böylece reperfüzyon hasarlanmalarının bir varyantı olduğu tespit edilmiştir⁽⁶⁶⁾.

OUAS'lu hastalarda ICAM-1 gibi lökositlerin damar endoteline yapışmasına aracılık eden adhezyon moleküllerinin düzeyinin arttığı ve CPAP tedavisiyle bu durumun düzeldiği tespit edilmiştir⁽⁶⁷⁾.

Oksidatif Stres:

OUAS'lu hastalarda, tekrarlayan apnelerle birlikte olan intermittan reoksijenasyonların olası bir sonucu olarak reaktif oksijen radikallerinin salınımının arttığına ve bunun sonucunda da damar endotel hasarının geliştiğine dair kanıtlar tespit edilmiştir⁽⁶⁸⁾.

Endotelial Disfonksiyon:

Damar endoteli, fiziksel ve biyokimyasal uyarılara yanıt olarak vazoaaktif mediyatörlerinin salınımı aracılığıyla vasküler fonksiyonları kontrol etmektedir. Vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengeyi sağlamaktadır.

Endotel tarafından salgılanan önemli bir vazodilatör madde olan nitritoksit, OUAS'lu hastalarda azalmış olarak tespit edilmiş ve bu azalmış düzeyler CPAP tedavisiyle yükselmiştir⁽⁶⁹⁾. Endotel aynı zamanda endotelin ve anjiotensin 2 gibi vazokonstriktör maddeler de üretmektedir. OUAS'lu hastalarda düzeylerinin arttığı ve etkili CPAP tedavisi sonrasında düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir⁽⁷⁰⁾.

Koagülasyon Bozuklukları:

OUAS hastalarında artmış olan kardiyovasküler riskin aynı zamanda koagülasyon bozukluklarına ve aşırı trombosit aktivasyonuna bağlı alabileceği düşünülmüş ve bu hususta çalışmalar yapılmıştır. Ancak çalışmalar sonrasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak OUAS'nun artmış kan pıhtılaşmasındaki bağımsız rolü belirsizliğini korumaktadır⁽⁵⁴⁾.

Metabolik Regülasyon Bozukluğu:

Yapılan birçok çalışmada OUAS'lu hastalarda vücut ağırlığından bağımsız olarak, insülin direncinin arttığı ve glukoz toleransının bozulduğu^(71,72) ve AHİ yükseldikçe insülin direncinin de kötüleştiği gösterilmiştir⁽⁷³⁾.

2.4. OUAS'NIN KARDİYOVASKÜLER SONUÇLARI

Sağlıklı insanlarda NREM uykunun başlaması; metabolizmanın yavaşlaması, sempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması ve kalp hızı ile kan basıncının düşmesine neden olur⁽⁷⁴⁾. Bu etkilerin net sonucu, kalbin yükünün ve oksijen ihtiyacının azalmasıdır. REM uykusu ise; metabolizmanın ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin aralıklı olarak hızlandığı, kalp hızı ile kan basıncının zaman zaman uyanıklıktaki seviyelere ulaştığı, hatta aştığı bir dönemdir⁽⁷⁴⁾.

NREM uykusu toplam uykunun yaklaşık %80'ini oluşturduğu için, uykunun kalp üzerine net etkisi olumludur. OUAS'nun kalp-damar sistemi üzerine en olumsuz etkilerinden birisi, uykunun bu kısmına zarar vermesi yoluyla gerçekleşir⁽⁷⁵⁾.

OUAS, sebep olduğu 3 önemli etkisi aracılığıyla kalp-damar sistemi fonksiyonu üzerinde önemli olumsuz etkilere neden olabilir⁽⁷⁵⁾;

- 1) Toraks içinde oluşan yüksek negatif basınç
- 2) Hipoksi
- 3) Kısa uyanıklık dönemleri

Apneler sırasında - 90 cm H₂O'ya dek ulaşabilen toraks içindeki negatif basınç; ventrikül içindeki basınç ile toraks içi veya perikard basıncı arasındaki farkı artırarak, sistolde sol ventrikül (LV) duvarı çevresindeki basıncı artırır ve bu sol ve sağ ventrikülün ard-yükünde artış ile sonuçlanır⁽⁷⁵⁾. Ard-yük artışı kalbin iş yükünü ve harcadığı enerjiyi artırırken, kalp kasındaki liflerin ksalmasını azaltır. Toraks içi negatif basınç kalbin sağ tarafına venöz dönüşü de artırır; bu da sağ ventrikül (RV) genişlemesi ile beraber interventriküler septumun sola yer değiştirmesine ve LV dolumunun zorlaşmasına neden olur⁽⁷⁶⁾. Toraks içi negatif basıncın bir diğer etkisi de LV gevşemesini bozması ve LV gevşeme zamanını uzatmasıdır ki bunlar LV doluşunun daha da bozulmasına neden olur⁽⁷⁷⁾. Bahsedilen mekanizmalarla, OUAS'lu hastada stroke volüm ile kardiyak output düşer.

Apne sonucu gelişen hipoksi, akciğer damarlarında vazokonstrüksiyona ve PAB'nda artışa neden olur⁽⁷⁸⁾. Bu yolla RV ard-yükünü artırarak, interventriküler septumun sola yer değiştirmesine ve kardiyak outputun direkt veya indirekt yolla düşmesine neden olur⁽⁷⁶⁾. Hipoksi miyokardın kasılma gücünü ve gevşemesini bozarak da kardiyak outputu düşürebilir⁽⁷⁹⁾. Yalnız başına ya da hiperkapniyle beraber, hipoksi karotis arterlerdeki kemoreseptörleri uyarak⁽⁸⁰⁾ sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına neden olur⁽⁸¹⁾. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması, periferik damar yatağında vazokonstrüksiyona ve sistemik kan basıncında artışa neden olur⁽⁸²⁾.

Kısa uyanıklık dönemleri, havayollarının genişlemesine neden olan kasların tonusunu kazanmasına neden olarak obstrüktif apneleri sonlandırır. Uyanıklık dönemleri sırasında solunumda ani bir artışla beraber, sempatik sinir sistemi aktivitesi bir pik noktaya ulaşır ve sonra aniden azalır. Kan basıncı, uyanıklık başlangıcından kısa bir süre sonra en yüksek seviyesine ulaşır ve sonra düşmeye başlar⁽⁸³⁾.

2.5. OUAS, PULMONER HİPERTANSİYON ve SAĞ KALP YETMEZLİĞİ

Apnenin erken dönemlerinde kan basıncı düşer ve artmış parasempatik aktivitenin bir sonucu olarak kalp hızı azalır⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Apnenin ikinci yarısında oksijen saturasyonu azalır. Plevral basınç dalgalanmaları artar, kalp hızı ve kan basıncı yükselir. Apnenin 3. döneminde ise apne sonlanıp uyanayazma gerçekleştiğinde kalp hızı daha da fazla artar ve kan basıncı zirveye yükselir^(87,88).

Kapalı havayoluna karşı yapılan inspiryumda PAB belirgin olarak değişmektedir. Bu değişiklik apne fazına göre farklılık göstermektedir. Faz 1’de sistolik ve diastolik PAB hafif azalır. Faz 2’de artmaya başlar. Faz 3’de ise maksimum düzeye yükselir. REM döneminde bu değişiklikler daha belirgindir⁽⁸⁹⁾.

Pulmoner hipertansiyon prevalansı; Bady, Alchanatis, Yamakawa ve ark. yaptıkları 3 ayrı çalışmada sırasıyla %27, %20.7 ve %22 olarak bulunmuştur⁽⁹⁰⁾. PAB’ndaki değişiklikler sistemik kan basıncındaki değişikliklere paraleldir. Bu değişiklikler hem kapalı havayoluna karşı yapılan inspiratuar eforun kardiyopulmoner dengeler üzerine etkileri hem de pulmoner hipoksik vazokonstrüksiyon sonucu gelişmektedir⁽⁹¹⁾.

Önceleri OUAS’ndaki sağ ventrikül disfonksiyonu, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kor pulmonaleye bağlanmıştır. Fakat yeni çalışmalar bu değişkenlerden bağımsız olarak sağ ventrikül bozukluğu olabileceğini göstermiştir. Sanner ve ark. yaptıkları çalışmada; solunum fonksiyon, yaş, VKİ, cinsiyet, kan gazı analizi, PAB ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu uyumu sağlanmış hastalarda radyonüklid ventrikülografi ile ölçülen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda OUAS olanlarda azalma olduğunu tespit etmiştir⁽⁹²⁾. Yapılan 3 ayrı çalışmada OUAS’lu hastalarda sağ ventrikül hipertrofisi prevalansına bakılmış ve prevalans %0-71 arasında bulunmuştur⁽⁹³⁾.

Herhangi bir akciğer hastalığı olmayan OUAS’lu hastalarda sağ ventrikül disfonksiyon prevalansı yüksektir. AHİ ve nokturnal oksihemoglobin desaturasyon sağ ventrikül disfonksiyonunu etkileyen faktörlerdir⁽⁹⁴⁾. Yapılan çalışmalarda 6–24 aylık CPAP tedavisi ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (RVEF) %30’dan %39’a yükseldiği görülmüştür⁽⁹⁵⁾. Sonuç olarak açıklanamayan sağ ventrikül disfonksiyonu uyku apne sendromu yönünden incelenebilir.

2.6. OSAS VE EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER

2.6.1 Sağ Ventrikül Fonksiyonunu Değerlendirme

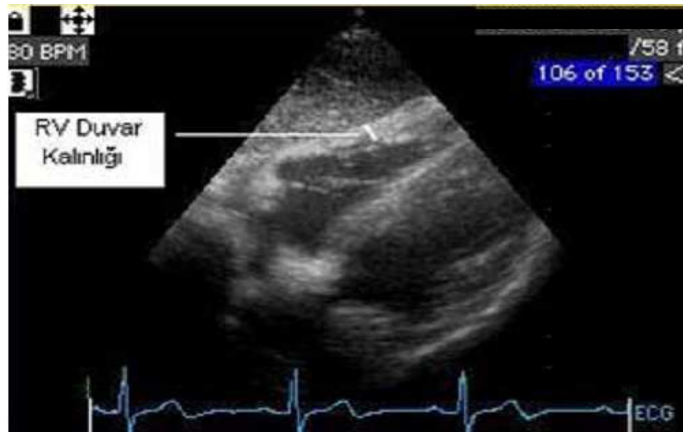
Sol ventrikülde olduğu gibi sağ ventrikül performansı da, kalp hızı, ritm, kontraktilite ve yüklenme durumlarından etkilenir. Yüklenme ve kontraktilite sağ ventrikül fonksiyonunda büyük önem taşır. Fonksiyonel değerlendirme sistolik ve diyastolik fazları içerir. Normal sağ ventrikül sistolik fonksiyonu afterload'a bağlıdır. Bu bağımlılık akciğer hastalıklarıyla ilgili fizyopatolojik durumlarda belirginleşir. Değerlendirmede invaziv ve non-invaziv metodlardan yararlanılır.

Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi

Sağ kalp, anatomi ve fonksiyonunun karmaşıklığı nedeniyle mümkün olduğu kadar çok planda incelenmelidir. En çok parasternal sağ ventrikül inflow ve outflow, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk, subkostal dört boşluktan yararlanılır. İki boyutlu inceleme bulguları “pulsed wave”(PW), “continuous wave” (CW), renkli akım doppler bulgularıyla birleştirilerek anatomik yapı yanında fonksiyonel bilgiler de elde edilir. Böylece sağ ventrikülün biçim ve büyüklüğü ile birlikte sistolik ve diyastolik fonksiyonları da değerlendirilmiş olur.

İki Boyutlu Ekokardiyografi

Normalde kalp apeksine kadar uzanmayan ve tabanı triküspit annulus düzlemi olan sağ ventrikülün sol ventrikülün uzun eksen uzunluğunun 2/3'ünü geçmemesi gerekir. Aynı şekilde, sağ atrium (RA) için kabaca sol atrium (LA) boyutlarının aşılması sağ atrial dilatasyonu düşündürür. Sağ ventrikül boyutlarının değerlendirilmesinde kullanılan kantitatif 2 boyutlu yöntemler ise kavite çaplarının ve duvar kalınlığının ölçülmesine dayanır (Şekil 2).



Şekil 2. Sağ Ventrikül Duvar Kalınlığının Ölçülmesi

Sağ ventrikül kavite çapları en iyi parasternal kısa eksen pencerede kalbin bazal kesitinin alındığı seviyede ve apikal dört boşluk görüntüde ölçülür. Sağ ventrikül basınç yükü varlığında sağ ventriküler lateral duvar gibi interventriküler septumda da hipertrofi meydana gelir.

M-Mod Ekokardiyografi

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

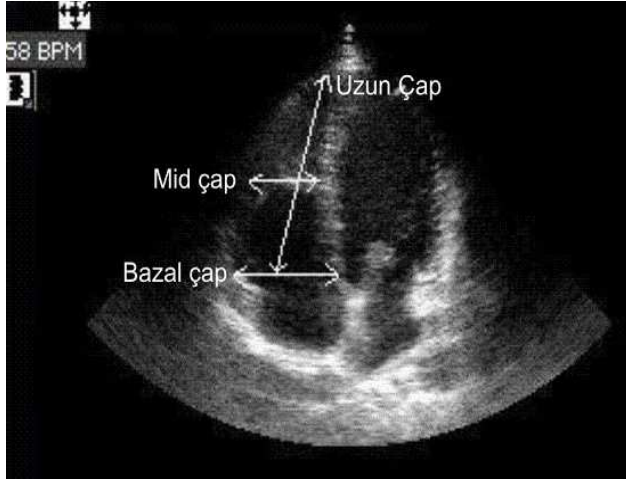
Ekokardiyografi ile Sağ Ventriküler Fonksiyonların Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

RVEF kantitatif olarak hesaplanması için kullanılan manyetik görüntüleme, radyonüklid ventrikülografi gibi teknikler invaziv, görece pahalı, zaman alıcı ve sağ ventrikülün kompleks geometrisinden etkilenen tekniklerdir^(96,97). Normal RVEF %40–76 arasındadır. Bu nedenle, klinik pratikte çok fazla uygulanamamaktadır.

Buna karşılık ekokardiyografi, kısa sürede yapılabilen, görece ucuz, girişimsel olmayan ve kısa sürede yorumlanabilen bir teknik olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Sağ ventrikül fonksiyonları için geliştirilen bir dizi ekokardiyografik parametre bulunmaktadır. Bunlar, biplane Simpson analizi^(98,99), triküspit annüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE)⁽¹⁰⁰⁾ ve sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimidir⁽¹⁰¹⁾ (Şekil 4-5).

Sağ Ventrikül Boyutlarının Ölçümü

Septum sağ ventrikül serbest duvar triküspit kapak düzeyinden, mid-septum ve mid-serbest duvar arasından ve triküspit kapak ile apex arasından ölçüm yapılır (Şekil 3).



Şekil 3. Apikal 4 Boşluktan Sağ Ventrikül Çaplarının Ölçülmesi

Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi

Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi apikal dört boşluktan ölçülen bir parametre olup sağ ventrikül alan değişimi ve dolaylı yoldan sistolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir. Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişiminin sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının belirlenmesinde güvenilir olduğu bildirilmiştir^(101,102). Manyetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid ventrikülografi ile ölçülen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile oldukça iyi ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰²⁾.

$$RVFAC=[(RVEDA-RVESA)/RVEDA] \times 100$$



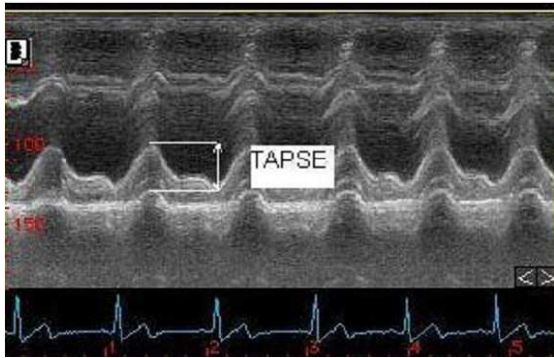
Şekil 4. Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Alan Ölçümü (RVEDA)



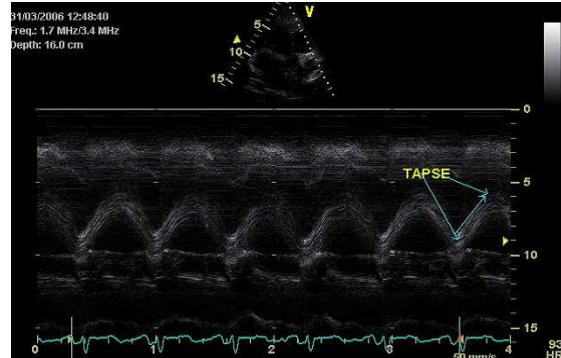
Şekil 5. Sağ Ventrikül Sistol Sonu Alan Ölçümü (RVESA)

TAPSE

Sağ ventrikül fonksiyonları hakkında kantitatif bilgi veren TAPSE standart sağ ventrikül ölçümlerinden birisidir. Triküspit annüler düzlem sistolik hareketi değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüde, triküspit anulus-lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan M-mod trase elde edilir. Bu trasede apekse doğru iki hareket gözlenir. Birinci ileri hareket annulusun sistolik hareketini, ikinci pozitif dalga ise düşük amplitüdlü olup atrium sistolüne aittir. Yani diyastolik periyodu yansıtır. Triküspit annulusun ileri itmesi ile ilgili olduğundan atrium kompliyansı ve fonksiyonu hakkında fikir verir. Bu iki harekette bazal-tepe arasındaki mesafe, sistolik fonksiyon için sistolik hareketin büyüklüğünü verir^(Şekil 6).



Şekil 6. TAPSE Ölçümü (1)



Şekil 7. TAPSE Ölçümü (2)

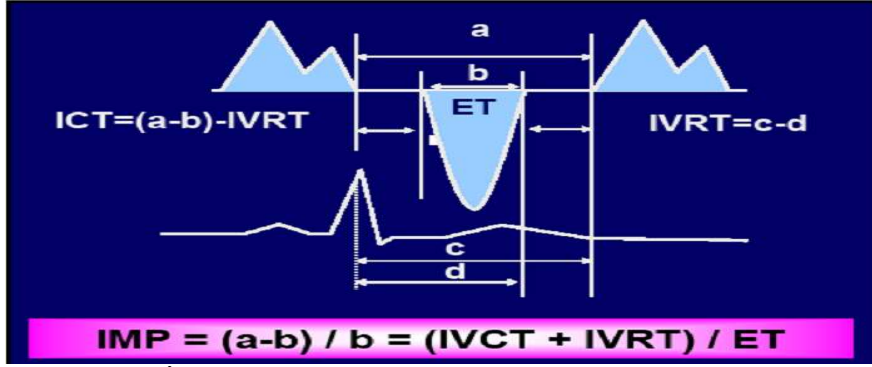
TAPSE değerinin 2 cm'den büyük olması eğimi 4–5 cm/sn olarak gösterilmesi normal sayılır. TAPSE değerleri 2 cm'den küçükse çeşitli derecelerde bozulmuş sağ ventrikül ve/veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu, 2 cm'den büyük TAPSE değerleri her iki ventrikülünde normal fonksiyonunu gösterir.

Sağ ventrikül hareketinin büyük kısmının, ince sağ ventrikül duvarında longitudinal olarak yerleşen subendokardiyal miyokardiyal lifler vasıtasıyla olduğu ve bu nedenle uzun ekseninde annuler düzlem apeks arasında meydana gelen triküspit annulus hareketinin global sağ ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verdiği düşüncesine dayanan bu ölçümün sağ ventrikül sistolik fonksiyonları hakkında doğrudan bilgi verdiği ve RVEF ile korelasyonunun iyi olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰³⁾.

Uygulanması kolay, hızlı, hataya açık olmayan bu parametre, sağ ventrikül sistolik fonksiyonlar açısından diğer iki boyutlu parametrelere göre daha çok tercih edilmektedir.

Sağ Ventrikül Global Performans İndeksi (Tei-İndeksi)

İlk kez Tei⁽¹⁰³⁾ ve arkadaşları tarafından tanımlanan myokardiyal performans indeksi (MPI) ventrikülün hem sistolik hemde diyastolik fonksiyonunu gösterir⁽¹⁰⁴⁾. İndeks izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına oranı ile PW Doppler traselerinden elde edilir (Şekil 8).



Şekil 8. Tei İndeksi Hesaplaması

- a: Triküspit kapağın kapanmasından yeniden açılmasına kadar geçen süre
b: Pulmoner ejeksiyon zamanı

Triküspit ve pulmoner arter ileri akım kayıtlarının birlikte alınması mümkün olmadığından kayıtlar ayrı ayrı alınarak birleştirilmek zorundadır. Buna karşın DD kayıtlarında MPI hesabı daha kolay hesaplanır⁽¹⁰⁶⁾. Konjenital kalp hastalığı⁽¹⁰⁷⁾, primer pulmoner hipertansiyon⁽¹⁰⁸⁾, KOAH'da^(109,110), prognozun iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.

Tei indeksinin bazı avantajları vardır:

- 1) Hem sağ⁽¹¹⁰⁾ hem de sol ventrikül^(104,111) fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir.
- 2) Hem sistolik hem de diyastolik performansı gösterir.
- 3) Klasik Doppler kayıtlarına göre daha kolay elde edilir.
- 4) Arteriyel kan basıncından etkilenmez⁽¹¹⁰⁾.
- 5) Kalp hızı 50 ile 120 atım/dk da düzetme gerekmez^(104,105,112).
- 6) Ventrikül geometrisine bağlı değildir.
- 7) Yüklenme durumundan ve triküspit regürjitasyonundan etkilenmez.

Dezavantajları ise; kalp hızı 120/dk üzerinde güvenilirliği belli değildir, atrial fibrilasyonlu hastalarda test edilmemiştir.

İzovolümetrik Akselerasyon Zamanı

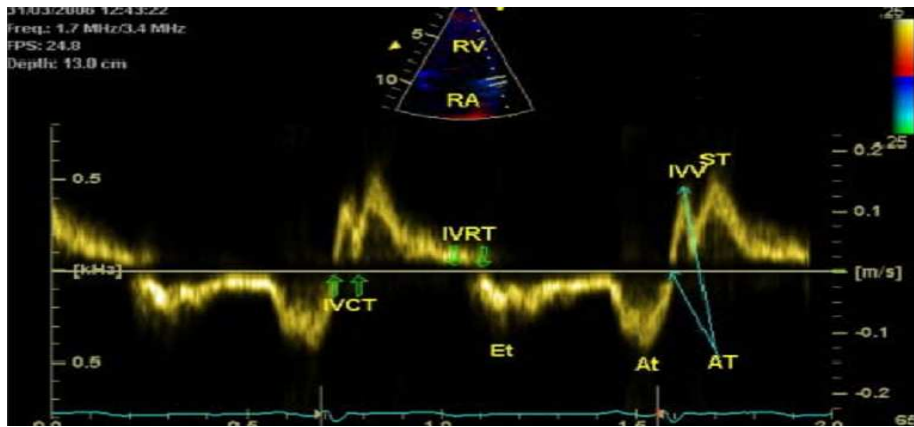
Son yıllarda yapılan çalışmalarda DD ile belirlenen triküspit kapak annuler izovolümetrik miyokardiyal akselerasyon (IVA) zamanının sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ön ve ard yük değişikliklerinden bağımsız, güvenilir bir parametre olduğu ortaya çıkmıştır. İzovolümetrik akselerasyon zamanının kısalmasının sağ ventrikül sistolik disfonksiyonun özellikle erken belirteci olduğu çalışmalarla gösterilmiştir^(113,114).

Vogel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IVA'nun sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu göstermede; ön ve ard yükten bağımsız, sağ ventrikül basınç volüm yüklenmesinden ise etkilenmediğini göstermişlerdir⁽¹¹⁵⁾. Tayyareci ve arkadaşları mitral darlıklı hastalarında sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun erken teşhisinde IVA'nun önemine dikkat çekmişlerdir⁽¹¹⁶⁾.

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

- 1) İzovolumik kasılma sırasında zirve miyokard hızı (IVV m/sn)
- 2) İzovolumik kasılma sırasında akselerasyon (IVA m/sn²)
- 3) Zirve sistolik akım (St m/sn)
- 4) İzovolumik kasılma sırasında bazal çizgi-pik velosite zamanı (AT)

IVA elektrokardiyografide R dalgasının pikinden hemen önce ortaya çıkan ve DD trasesindeki sistolik dalganın önünde yer alan dalganın maksimum hızının zirve hızı ulaşıncaya kadar geçen zaman aralığına bölünmesiyle hesaplanır (Şekil 9).



Şekil 9. IVA Ölçüm Parametreleri (IVA=IVV/AT)

AT: İzovolümetrik akselerasyon zamanı,

IVV: İzovolümetrik kasılma sırasında zirve miyokard hızı.

Sağ Ventrikülün Diyastolik Fonksiyonu

RV Doluş Özellikleri:

Ventrikülün diyastolik fonksiyonunun dolaylı bilgilerini verir. Apikal 4 boşlukta PW Dopplerin 2-3 mm sample volümü kapakçık uçlarının arasına yerleştirilerek inceleme yapılır.

Bilinen Doluş Anormallikleri

Relaksasyon Bozukluğu:

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

Restriktif Doluş Bozukluğu:

E dalga amplitüdü artmış, A dalga amplitüdü azalmış, $E/A > 2$ dir. HV ve vena cava akımlarında sistolik komponent azalmış, diyastolik komponent artmıştır. Apne sırasında HV ve vena cava superior (VCS) akım özellikleri de diyastolik fonksiyon için değerli bilgiler verir.

Apne sırasında tersine akımın HV de %20, VCS de %10'dan fazla artışı sağ kalp doluş basıncının arttığını düşündürür. İnspirasyon veya ekspirasyona cevap olarak tersine akımın artışı restriktif veya konstriktif kardiyomiyopati hastalarda görülür.

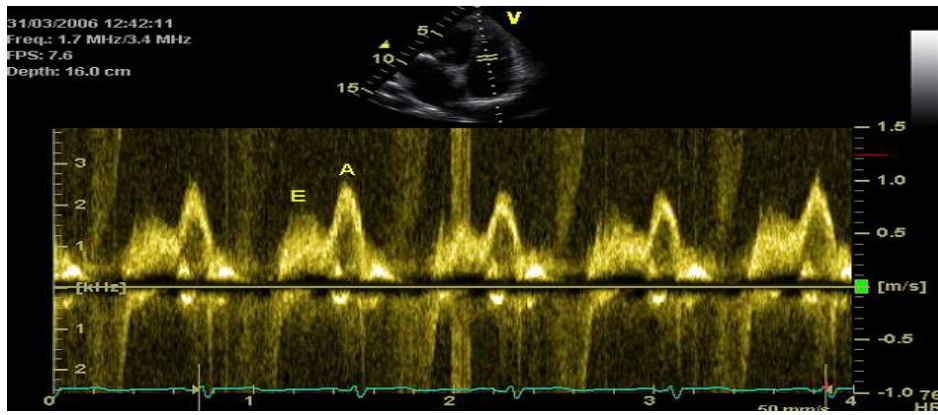
Sağ Ventrikül İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı (IVRT) :

Sol ventrikül IVRT Dopplerle rutinde aort kapanış klicki ile mitral akım başlangıcı arasındaki süre olarak ölçülür. Larrazet ve ark.⁽¹¹⁷⁾ sağ ventrikül için sol ventriküle benzer bir ölçüm metodu ortaya koymuşlar ve IVRT'ni pulmoner arter ve triküspit kapak akımlarından hesaplamışlar.

Buna göre pulmoner arter Doppler akım örneğinden R dalga başında pulmoner arter (R-PA) ejeksiyon sonu süresi ile triküspit kapak Doppler akım örneğinden R dalgasından triküspit kapak akım başlangıcı (R-TV) süresi ölçülmüştür. $IVRT = (R-TV \text{ akım başlangıcı}) - (R-PA \text{ akım sonu})$ olarak hesaplanmıştır. Normal yetişkinlerde IVRT 50 yaş ve altındakilerde 21 ± 7 msn, 50 yaş üzerinde ise 33 ± 19 msn değerinde bulunmuştur.

Triküspit Kapak Pulse Wave Doppler Kayıtları

Diyastolik fonksiyonların Doppler ekokardiyografi bulguları, anjiyografik yöntemlerle elde edilen bulgularla benzerlik gösterirler. Sağ ventrikül doluşunu değerlendiren az sayıda çalışma olmasına rağmen elde edilen veriler LV'e benzerdir. Sağ ventrikül diyastolik doluş parametrelerini elde etmek için triküspit kapak uçlarına PW Dopplerin örnekleme volümü konulur ve elde edilen Doppler trasesinden erken hızlı doluş dalga (E) hızı ve azalma zamanı ve atrial kontraksiyon dalga (A) hızı ölçülebilir (Şekil 10).



Şekil 10. Triküspit Annüler PW Doluş Parametreleri

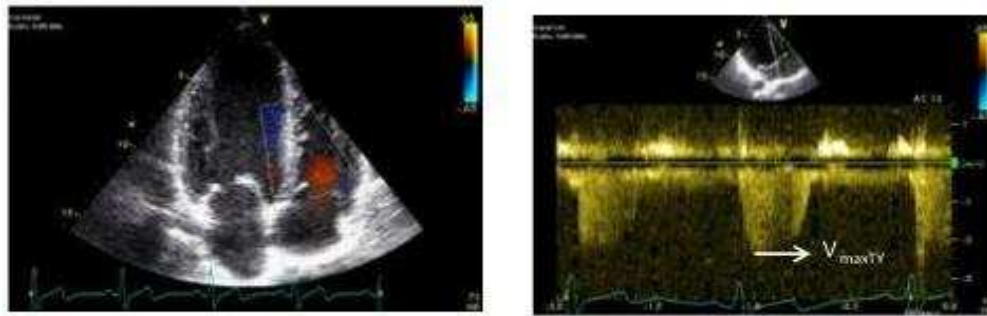
E hızı, pasif olarak gerçekleşen erken doluş akımının hızını yansıtır. Normal olarak 40 ile 60 cm/sn arası alınabilir ve bu parametre yaş ve solunumdan en fazla etkilenir. A hızı ise atrium kontraksiyonu ile oluşan geç doluş akım hızını gösterir. Normali 30 ile 50 cm/sn arasındadır ve aynı şekilde kalp hızı, yaş ve solunumdan etkilenir. E hızının azalma zamanı ise miyokardın esnekliği ile ilişkilidir ve en fazla yaş ve kalp hızından etkilenir. E/A değeri sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonu hakkında bilgi verir. Normali 1.05-1.3 cm/sn arasındadır.

Peak Myokardial Sistolik Velosite

Sağ ventrikülde longitudinal velosite ölçümleri apikal pencereden lateral serbest duvar ve triküspit halka, bazal, mid ve apikal segmentlerden alınan örneklerle yapılır. Radial hareket velositeleri parasternal ve bazen subkostal pencerelerden değerlendirilir. Radial ve longitudinal hareket velosite profilleri sistol ve diyastolde farklılıklar gösterir. Sağ ventrikül sistolik longitudinal hareket velositesi sol ventrikül lateral ve septal sistolik velositelerine oranla daha yüksek olup erken diyastolik velositeler benzerdir. Kukulski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ ventrikül miyokard velositeleri yaklaşık olarak sistolik 12.2 ± 2.6 saptanmıştır⁽¹¹⁸⁾.

Pulmoner Arter Basıncı Ölçümü

Apikal dört boşluk görüntüsünde, renkli Doppler kullanılarak mitral ve triküspit kapak yetersizlikleri değerlendirildi. CW Doppler tekniği kullanılarak, pik triküspit yetersizlik akım hızı elde edildi ve modifiye Bernoulli denklemi yardımıyla RV-RA pik basınç gradiyenti hesaplandı. İnferior vena cava çapı incelendi ve inspiriyumda %50'nin üzerinde veya altında çap değişikliği varlığına göre, tahmini RA basıncı hesaplandı. RV-RA pik basınç gradiyentine tahmini RA basıncı eklenerek sistolik PAB elde edildi.



$$\text{PAB: } 4 \times (V_{\text{max TY}})^2 + \text{Sağ A Basıncı}$$

Normal: 1.7-2.3 m/sn

Şekil 11. Pulmoner Arter Basıncı Ölçüm

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

Çalışmaya Mart 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Uyku Merkezi'ne yönlendirilen hastalar arasından; OUAS tanısı alan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve dışlama kriterlerini taşımayan erişkin (≥ 18) tüm hastalar dâhil edildi. OUAS tanısı alan bu hastalar uygun randevu tarihlerinde TTE inceleme için çağırıldı. TTE belirli bir kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalar bilgilendirilmiş onay formunu imzaladı.

İlk başvuruda hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Genel sistem fizik muayenesine ek olarak, ağırlık ve boy ölçümü yapıldı. Vücut kitle indeksi ($VKİ = \text{ağırlık/boy}^2$) (kg/m^2) hesaplandı. $VKİ < 20 \text{ kg/m}^2$ düşük, $VKİ = 20-24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, $VKİ = 25-29,9 \text{ kg/m}^2$ aşırı kilolu ve $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ obez olarak değerlendirildi. Ayrıca hasta dosya bilgileri (ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, rutin tetkikler yönünden) gözden geçirildi.

Aşağıdaki kriterlerden birinin varlığında hastalar çalışmadan dışlandılar:

Tablo 10. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

• Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
• OUAS dışında hipersomniye yol açabilecek tanıları olması
• OUAS'na yönelik tedavi almış olması
• Bilinen solunum sistemi hastalığı (KOAİ, astım, bronşiektazi, akciğer kanseri v.s) olması
• Bilinen kalp hastalığı (Akut koroner sendrom, atrial fibrilasyon, konjenital kalp hastalığı, sol kalp yetersizliği (TTE incelemede EF < 45 olan hastalar), sağ kalp yetersizliği, orta-ileri derecede kapak darlık veya yetersizlikleri v.s) olması
• Renal yetersizlik veya diyaliz tedavisi hikayesi olması
• Nörolojik, ortopedik ve kas-iskelet sistemini etkileyecek hastalık olması
• Hipnotik, sedatif, analjezik, psikotrop, steroid veya semptomimetik kullanması
• Sistemik hastalığı (Akut veya kronik karaciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) olması
• Gebelik ve gebelik şüphesi olması

Bu kriterlere uygunluk gösteren 50 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Polisomnografi

Bu çalışmada PSG çekimleri Dokuz Eylül Üniversitesi Uyku Merkezi'nde teknisyen gözetiminde ve hastaların spontan uykusunda 32 kanallı Medcare Embla A 10 cihazı ile yapılmıştır.

Tek kişilik odada gece boyunca süren 'uyku çalışması' gerçekleştirildi. EEG (parietal-okcipital), bitemporal EOG (sağ-sol göz), EMG (tibialis anterior ve submandibular), EKG, solunum eforu (toraks-abdomen), hava akımı, oksijen saturasyonu, horlama ve yatış pozisyonu; videomonitor ile teknisyen eşliğinde kaydedildi.

OUAS tanısı AHİ 5 ve üzerinde olan hastalara konuldu. Saatlik obstrüktif olay sayısı (AHİ) OUAS şiddetinin belirlenmesinde kullanıldı. 5–15 apne-hipopne/saat olan hastalar hafif, 15–30 apne-hipopne/saat olan hastalar orta ve saatte 30'dan fazla apne-hipopne/saat saptanan hastalar ciddi OUAS olarak değerlendirildi.

Transtoraksik Ekokardiyografi ve Doppler Görüntüleme

Hastaların tamamına standart TTE ve doku Doppler (DD) görüntüleme yöntemi, hasta sol yanına sırtüstü yatar pozisyonda iken belirli bir kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Uygulama Philips HD 11 XE ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz "phased array transducer" ile yapıldı. Doppler kayıtları 100 mm/sn kayıt hızında, eşzamanlı tek derivasyonlu EKG kaydı ile gerçekleştirildi. Bütün ölçümler birbirini takip eden üç siklusta yapıldı ve bunların ortalamaları kaydedildi. Tüm Doppler ölçümleri, akım parametrelerinin solunumdan etkilenmemesi ve daha tutarlı olması nedeniyle ekspiryum sonunda gerçekleştirildi.

Kazanç ayarı "gain setting" spektral görüntü ve endokardiyal sınırlar optimal görüntülenecek şekilde yapıldı. Sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyon göstergesi olarak sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, M-mode, Doppler ve doku Doppler kayıtları ile gerçekleştirildi. Çalışmamızda bakılan ekokardiyografik parametreler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışmamızda Bakılan Ekokardiyografik Parametreler

Ekokardiyografi Parametreleri
➤ Sol ventrikül yapısal ekokardiyografi parametreleri ▪ Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı, Ejeksiyon fraksiyonu ▪ Sol atrium çapı, Aort kökü çapı ▪ İnterventriküler septal kalınlık, Posterior Sol Ventrikül Duvar Kalınlığı ▪ Mitral kapak, Aort kapağı
➤ Sağ ventrikül yapısal ekokardiyografi parametreleri ▪ Sağ ventrikül diyastolik çapı ▪ Triküspit kapak, Pulmoner kapak ▪ PV max, Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB)
➤ Sağ ventrikül sistolik fonksiyonları ▪ Sağ Ventrikül End-Diastolik Alanı (RVED) ▪ Sağ Ventrikül End-Sistolik Alanı (RVES) ▪ Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi (RVFAC) ▪ IVKT: İzovolümetrik kontraksiyon süresi, ▪ IVRT: İzovolümetrik relaksasyon süresi ▪ Sağ Ventrikül Ejeksiyon Zamanı (RVEZ) ▪ Sağ Ventrikül Global Performans İndeksi (Tei-İndeksi) $\frac{(IVKT + IVRT)}{RVEZ}$ ▪ İzovolümetrik Velosite (IVV) ▪ Akselerasyon Zamanı (AT) ▪ İzovolümetrik Akselerasyon Zamanı (IVV/AT) ▪ TAPSE İndeksi ▪ Peak Myokardial Sistolik Velosite (Sm)
➤ Sağ ventrikül diastolik fonksiyonları ▪ E hızı, A hızı, E/A değeri ▪ Sağ Ventrikül Global Performans İndeksi (Tei-İndeksi)

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0" (SPSS 17 inc) programı kullanıldı. Veri analizi yapılırken iki grup olan değişkenlerin kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken bağımsız 2 grup t testi veya ön şartları sağlamıyorsa parametrik olmayan Mann Whitney-U istatistiği kullanılmıştır. Üç ve üçten fazla grup olan değişkenlerin kendi birimi cinsinden aldığı değerler karşılaştırılırken bağımsız varyans analizi (Anova) veya ön şartları sağlamıyorsa parametrik olmayan Kruskal Wallis istatistiği kullanılmıştır.

İki kesikli değişken karşılaştırılırken parametrik olmayan yöntemlerden ki kare analizi kullanılmıştır. Yukarıda bahsedilen tüm parametrik testler normallik ön şartı, varyansların homojenliği gibi ön şartların kontrolü yapılan analizler (Shapiro Wilk ve Levene Testi) sonucunda test edildikten sonra uygulanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ önem seviyesinde değerlendirildi.

BULGULAR

Demografik Özellikler

Çalışmamıza katılan hastaların %24'ü kadın, %76'sı erkekti. Yaşları 21 ile 78 arasında değişmekteydi. Tüm hastaların yaş ortalaması 53.58 ± 11.65 idi. Hastaların %20'si hafif OUAS, %18'i orta OUAS ve %62'si ciddi OUAS olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların AHİ ortalaması 44.21 ± 27.50 olarak hesaplanmıştır.

38 hastada (%76) OUAS'na eşlik eden herhangi bir hastalık saptanmamıştır. 12 hastada (%24) komorbid hastalık varlığı saptanmıştır. 3 hastada hipertansiyon (HT), 4 hastada diabetes mellitus (DM), 5 hastada hipotiroidi varlığı saptanmıştır. 30 (%60) hastanın hiç sigara içmediği, 20 (%40) hastanın sigara içtiği belirlenmiştir. Sigara içen hastaların ortalama paket yılı 12.55 ± 5.71 olarak hesaplanmıştır.

Hastalar VKİ değerlerine göre sınıflandırıldığında %12'si normal, %36'sı aşırı kilolu, %52'si obez olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların ortalama ağırlığı $86.92 \text{ kg} \pm 12.84$, ortalama boy uzunluğu $169.20 \text{ cm} \pm 8.02$ ve ortalama VKİ değeri $30.46 \text{ kg/m}^2 \pm 8.02$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların OUAS şiddeti ile demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 12 ve Tablo 13'de, sayısal demografik verilerin karşılaştırılması Tablo 14'de gösterilmektedir.

Tablo 12. OUAS Şiddeti ile Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması (1)

	Hafif (n:10)	Orta (n:9)	Ciddi (n:31)	Tüm Grup (n:50)
Erkek (%)	6 (15.8)	7 (18.4)	25 (65.8)	38 (76)
Kadın (%)	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (50)	12 (24)
Sigara İçen (%)	1 (5)	7 (35)	12 (60)	20 (40)
HT (%)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (6)
DM (%)	1 (25)	1 (25)	2 (50)	4 (8)
Hipotiroidi (%)	2 (40)	1 (20)	2 (40)	5 (10)
VKİ (Normal) (%)	1 (16.7)	3 (50)	2 (33.3)	6 (12)
VKİ (Aşırı Kilolu)	4 (22.2)	4 (22.2)	10 (55.6)	18 (36)
VKİ (Obez)	5 (19.2)	2 (7.8)	19 (73)	26 (52)

Tablo 13. OUAS Şiddeti ile Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması (2)

OUAS ŞİDDETİ		Hafif - Orta	Ciddi	p
CİNSİYET (%)	Kadın	6 (50)	6 (50)	0.496
	Erkek	13 (34.2)	25 (65.8)	
SİGARA ÖYKÜSÜ (%)	Var	8 (40)	12 (60)	1.000
	Yok	11 (36.7)	19 (63.3)	
EK HASTALIK (%)	Var	7 (36.8)	5 (16.1)	0.171
	Yok	12 (63.2)	26 (83.9)	
VKİ (%)	Obez	7 (36.8)	19 (61.3)	0.244
	Diğer	12 (63.2)	12 (38.7)	

Cinsiyet, ek hastalıklar, sigara ve VKİ ile OUAS şiddet değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 14. OUAS Şiddeti ile Sayısal Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	Hafif (n:10)	Orta (n:9)	Ciddi (n:31)	Tüm Grup (n:50)	p
Yaş	51.20±16.96	50.33±11.42	55.29±9.62	53.58±11.65	0.419
Sigara (paket/yıl)	15	12±4.86	12.66±6.54	12.55±5.71	0.892
Ağırlık (kg)	86.00±10.80	81.78±13.30	88.71±13.25	86.92±12.84	0.358
Boy (cm)	170.20±8.84	171.00±7.66	168.35±8.00	169.20±8.02	0.631
VKİ (kg/m ²)	29.79±4.07	27.85±3.27	31.43±4.39	30.46±4.31	0.076

Grupların yaş, sigara paket/yılı, ağırlık, boy ve VKİ özellikleri benzerdir. Hastaların sigara paket/yılı, VKİ, boy ve ağırlık değerleri ile OUAS şiddeti arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sol Kalbin Ekokardiyografik Özellikleri

Hastaların sol ventrikül ve sol atriumla ilişkili ekokardiyografik verileri Tablo 15’de özetlenmiştir. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, sol atrium ve aort kökü çapı değerleri tüm OUAS gruplarında normal sınırlar içinde bulunmuştur. OUAS şiddeti ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

M-mode ile ölçülen interventriküler septum kalınlığı açısından değerlendirildiğinde OUAS şiddeti ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır, ciddi OUAS grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). M-mode ile ölçülen posterior duvar kalınlığı açısından değerlendirildiğinde OUAS şiddeti ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tüm hastaların EF değerleri %60 ile %65 arasında değişmektedir ve OUAS şiddeti ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 15. OUAS Şiddeti ile Sol Kalbin Ekokardiyografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Hafif (n:10)	Orta (n:9)	Ciddi (n:31)	Tüm Grup (n:50)	p
Sol Ventrikül Sistolik Çapı (cm)	2.59±0.39	2.65±0.28	2.64±0.29	2.63±0.31	0.865
Sol Ventrikül Diastolik Çapı (cm)	4.31±0.39	4.42±0.36	4.37±0.34	4.37±0.35	0.497
Sol Atrium Çapı (cm)	3.50±0.44	3.56±0.30	3.70±0.39	3.64±0.39	0.300
Aort Kökü Çapı (cm)	3.17±0.27	3.34±0.41	3.30±0.30	3.28±0.31	0.183
İnterventriküler Septum Kalınlığı (cm)	1.12±0.15	1.10±0.08	1.21±0.12	1.17±0.13	0.026*
Posterior Duvar Kalınlığı (cm)	1.05±0.10	1.02±0.06	1.09±0.11	1.07±0.10	0.142

Kalp Kapaklarının Ekokardiyografik Özellikleri

Tüm hastalar kalp kapak özellikleri açısından değerlendirildiğinde 1 hastada mitral yetmezlik, 1 hastada aort yetmezliği ve 1 hastada triküspit yetmezliği saptanmıştır. Kapak özellikleri açısından tüm OUAS hastalarında ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. OUAS Şiddeti ile Kalp Kapak Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Hafif (n:10)	Orta(n:9)	Ciddi(n:31)
Mitral	Normal	10	9	30
	Hafif MY	0	0	1
Aort	Normal	10	9	30
	Hafif AY	0	0	1
Triküspit	Normal	10	9	30
	Hafif TY	0	0	1
Pulmoner	Normal	10	9	31

Sağ Kalbin Yapısal Ekokardiyografik Özellikleri

Grupların sağ ventrikül diyastol sonu çapı ve PV max değerleri benzerdir. OUAS şiddeti ile sağ kalbin yapısal özellikleri arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 23) ^(Sayfa 47).

OUAS Şiddeti ile sPAB Arasındaki İlişki

Teorik olarak, ortalama PAB değerinin PA sistolik basınç değeri temelinde hesaplanması mümkündür ($\text{ortalama PAB} = 0.61 \times \text{PA sistolik basınç} + 2 \text{ mmHg}$)⁽¹¹⁹⁾. Sistolik PA basıncının normal değeri $\leq 36 \text{ mmHg}$, ortalama PA basıncının ise $< 25 \text{ mmHg}$ olarak kabul edilmiştir⁽¹²⁰⁾. Çalışmamızda CW Doppler kullanılarak hesaplanan ortalama sPAB değeri $32 \text{ mmHg} \pm 5.15$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 17). sPAB sadece ciddi OUAS grubundaki 3 hastada yüksek bulunmuştur (Tablo 17). OUAS şiddeti ile sPAB arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır. ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 17. OUAS Şiddeti ile sPAB Arasındaki İlişki

OUAS Şiddeti	N	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Min	Max
Hafif	10	27.50	30.03	3.536	25	35
Orta	9	28.89	30.58	2.205	25	30
Ciddi	31	34.35	15.00	4.786	30	55
Toplam	50	32.00	15.00	5.151	25	55

Tablo 18. OUAS Şiddeti ile sPAB, E/A Değeri ve Tei İndeksi Arasındaki İlişki

OUAS ŞİDDETİ		Hafif - Orta	Ciddi	p
sPAB (%)	Normal	19 (100)	28 (90.3)	0.279
	Yüksek	0 (0)	3 (9.7)	
E/A Değeri (%)	Normal	7 (36.8)	0 (0)	0.001*
	Düşük	12 (63.2)	31 (100)	
Tei İndeksi (%)	Normal	16 (84.2)	3(15.8)	0.004*
	Yüksek	12 (38.7)	19 (61.3)	

Sağ Ventrikülün Diyastolik Fonksiyon Özellikleri**E/A Değeri:**

Sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde E hızı ortalaması 0.46 m/sn $\pm$ 0.13, A hızı ortalaması 0.63 m/sn $\pm$ 0.16 olarak değerlendirilmiştir. E/A değeri sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonu hakkında bilgi verir. Normal değeri 1.05–1,3 m/sn arasındadır. Hastaların E/A ortalaması 0.74 m/sn $\pm$ 0.20 olarak hesaplanmıştır (Tablo 19). E/A değeri hafif-orta OUAS grubunun %63.2'sinde, ciddi OUAS hastalarının ise tümünde düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 18) (Şekil 12).

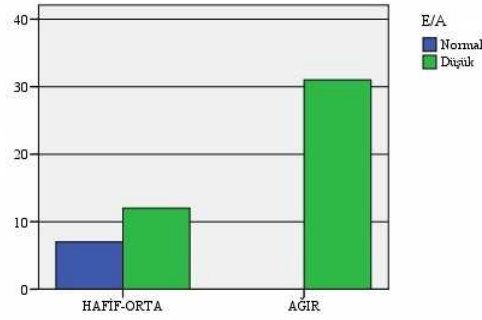
E/A değerinin hafif gruptan ciddi gruba doğru azaldığı ve sağ ventrikül diyastolik disfonksiyon şiddetinin ise hafif gruptan ciddi gruba doğru arttığı görülmektedir ($p<0.05$) (Şekil 13). Ancak E/A değerindeki bu anlamlılık sigara öyküsü, cinsiyet, ek hastalık öyküsü ve BMI değerinden bağımsızdır. ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 19. OUAS Şiddeti ile E/A Değeri Arasındaki İlişki

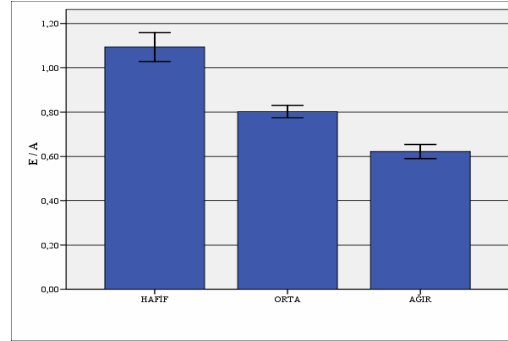
OUAS Şiddeti	N	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Min	Max
Hafif	10	1,0940	1,1050	0,09143	0,94	1,24
Orta	9	0,8022	0,8000	0,03701	0,74	0,85
Ciddi	31	0,6223	0,6200	0,08644	0,48	0,80
Toplam	50	0,7490	0,7000	0,20324	0,48	1,24

Tablo 20. E/A Değeri ile Sigara Öyküsü, Cinsiyet, Ek Hastalık ve BMİ Arasındaki İlişki

E/A DEĞERİ		Normal	Düşük	p
SİGARA ÖYKÜSÜ (%)	Var	1 (14.3)	19 (44.2)	0.219
	Yok	6 (85.7)	24 (55.8)	
CİNSİYET (%)	Kadın	2 (28.6)	10 (23.3)	1.000
	Erkek	5 (71.4)	33 (76.7)	
EK HASTALIK (%)	Var	3 (42.9)	9 (20.9)	0.337
	Yok	4 (57.1)	34 (79.1)	
VKİ (%)	Obez	4 (57.1)	22 (51.2)	1.000
	Diğer	3 (42.9)	21 (48.8)	



Şekil 12. OUAS Şiddeti ile E/A Arasındaki İlişki (1)



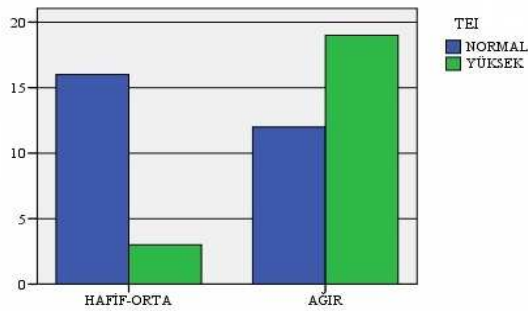
Şekil 13. OUAS Şiddeti ile E/A Arasındaki İlişki (2)

Tei İndeksi:

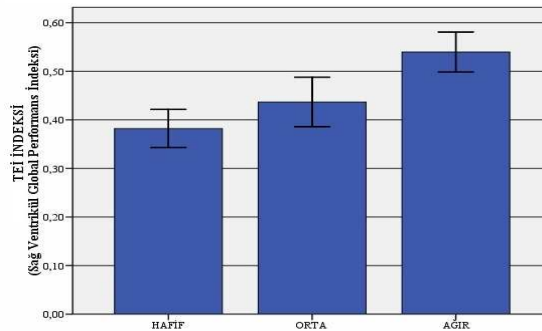
Tei indeksi sağ ventrikülün hem diyastolik hem de sistolik fonksiyonunu gösteren bir parametredir. IVKT ve IVRT toplamının RVEZ'na bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Tei indeks ortalaması 0.48 ± 0.11 olarak bulunmuştur (Tablo 21). Tei indeksi hafif-orta OUAS grubunun %15.8'inde, ciddi OUAS grubunun ise %61.3'ünde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 18) (Şekil 14).

Tablo 21. OUAS Şiddeti ile Tei İndeksi Arasındaki İlişki

OUAS Şiddeti	N	Ortalama	Ortanca	Std. Sapma	Min	Max
Hafif	10	0,3820	0,3900	0,05493	0,29	0,47
Orta	9	0,4367	0,4200	0,06652	0,35	0,53
Ciddi	31	0,5397	0,5100	0,11309	0,33	0,81
Toplam	50	0,4896	0,4750	0,11650	0,29	0,81



Şekil 14. OUAS Şiddeti ile Tei İndeksi Arasındaki İlişki (1)



Şekil 15. OUAS Şiddeti ile Tei İndeksi Arasındaki İlişki (2)

Normal değeri <0.5 olan Tei indeks ortalamasının hafif gruptan ciddi OUAS grubuna doğru gidildikçe arttığı görülmektedir ($p<0.05$) (Şekil 15). Bu artış hafif OUAS grubundan ciddi OUAS grubuna doğru gidildikçe sağ ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonunda bozulma olduğunun bir göstergesidir. Ciddi OUAS grubundaki sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Ancak Tei indeksindeki bu anlamlılık sigara öyküsü, cinsiyet, ek hastalık öyküsü ve BMİ değerinden bağımsızdır. ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Tei İndeksi ile Sigara Öyküsü, Cinsiyet, Ek Hastalık ve BMİ Arasındaki İlişki

TEİ İNDEKSİ		Normal	Yüksek	p
SİGARA ÖYKÜSÜ (%)	Var	11 (39.3)	9 (40.9)	1.000
	Yok	17 (60.7)	13 (59.1)	
CİNSİYET (%)	Kadın	8 (28.6)	4 (18.2)	0.603
	Erkek	20 (71.4)	18 (81.8)	
EK HASTALIK (%)	Var	8 (28.6)	4 (18.2)	0.603
	Yok	20 (71.4)	18 (81.8)	
VKİ (%)	Obez	13 (46.4)	13 (59.1)	0.393
	Diğer	15 (53.6)	9 (40.9)	

Sağ Ventrikül Sistolik Fonksiyon Özellikleri

TAPSE İndeksi:

Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonu hakkında bilgi veren TAPSE indeksinin normal değeri >20 mm'dir. Hastaların ölçülen TAPSE sonuçları Tablo 23'de^(Sayfa 47) özetlenmiştir. Tüm hastaların TAPSE ortalaması 22.44 mm $\pm$ 3.52 olarak hesaplanmıştır. OUAS grupları arasında TAPSE değeri açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi:

Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi apikal dört boşluktan ölçülen bir parametre olup sağ ventrikül alan değişimi ve dolaylı yoldan sistolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir. RVFAC = $[(RVEDA-RVESA) / RVEDA] \times 100$ formülü ile hesaplanmaktadır. Normal değeri %32-60 arasındadır. Tüm hastaların RVFAC %46.36 $\pm$ 7.07 olarak hesaplanmıştır. Tüm grupların RVFAC ortalamaları normal sınırlarda değerlendirilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. ($p>0.05$) (Tablo 23)^(Sayfa 47).

İzovolümetrik Akselerasyon Zamanı:

DD ile belirlenen izovolümetrik akselerasyon zamanı kısalmasının sağ ventrikül sistolik disfonksiyonun erken belirteci olduğu bilinmektedir. IVV/AT formülü ile hesaplanmaktadır ve normal değeri <4 m/sn'dir. Tüm hastaların izovolümetrik akselerasyon zamanı ortalaması 3.84 m/sn $\pm$ 1.29 olarak hesaplanmıştır. Tüm grupların izovolümetrik akselerasyon zamanı ortalamaları normal sınırlar içerisinde değerlendirilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 23)^(Sayfa 47).

Peak Miyokardiyal Velosite (Sm):

Peak miyokardiyal sistolik velosite sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu gösteren diğer bir parametre olup normal değeri >7 cm/sn'dir. Tüm hastaların ortalama Sm değeri 16.31 $\pm$ 3.71 olarak hesaplanmıştır. Tüm grupların Sm ortalamaları benzer ve normal sınırlarda değerlendirilmiştir. OUAS şiddeti ile Sm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 23)^(Sayfa 47).

Tablo 23. OUAS Şiddeti ile Sağ Kalbin Ekokardiyografi Verilerinin Karşılaştırılması

	Hafif (n:10)	Orta (n:9)	Ciddi (n:31)	Tüm Grup (n:50)	p
TAPSE İndeksi (mm)	23.70 $\pm$ 3.52	23.44 $\pm$ 2.96	21.74 $\pm$ 3.59	22.44 $\pm$ 3.52	0.203
Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi (RVFAC)	45.50 $\pm$ 6.43	47.67 $\pm$ 5.78	46.26 $\pm$ 7.72	46.36 $\pm$ 7.07	0.801
İzovolümetrik Akselerasyon Zamanı (m/sn)	3.59 $\pm$ 1.32	4.02 $\pm$ 1.35	3.87 $\pm$ 1.30	3.84 $\pm$ 1.29	0.767
Peak Myokardial Sistolik Velosite (Sm) (cm/sn)	17.60 $\pm$ 4.42	15.33 $\pm$ 3.08	16.17 $\pm$ 3.64	16.31 $\pm$ 3.71	0.491
E/A (m/sn)	1.09 $\pm$ 0.09	0.80 $\pm$ 0.03	0.62 $\pm$ 0.08	0.74 $\pm$ 0.20	0.000*
E (m/sn)	0.67 $\pm$ 0.07	0.39 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.08	0.46 $\pm$ 0.13	0.002*
A (m/sn)	0.62 $\pm$ 0.10	0.48 $\pm$ 0.09	0.68 $\pm$ 0.16	0.63 $\pm$ 0.16	0.005*
PV max (m/sn)	1.24 $\pm$ 0.21	1.18 $\pm$ 0.18	1.28 $\pm$ 0.22	1.25 $\pm$ 0.21	0.389
Sağ Ventrikül End-Sistolik Alanı (RVESA) (cm ²)	11.80 $\pm$ 2.34	11.44 $\pm$ 1.74	11.35 $\pm$ 2.26	11.46 $\pm$ 2.16	0.924
Sağ Ventrikül End-Diastolik Alanı (RVEDA) (cm ²)	21.70 $\pm$ 3.83	21.89 $\pm$ 2.93	21.42 $\pm$ 4.77	21.56 $\pm$ 4.25	0.954
İzovolümetrik Velosite (IVV) (m/sn)	0.16 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.05	0.17 $\pm$ 0.04	0.349
Akselerasyon Zamanı (AT) (m/sn)	0.05 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.5 $\pm$ 0.01	0.764
IVKT+IVRT (m/sn)	100.10 $\pm$ 25.72	102.89 $\pm$ 14.12	126.97 $\pm$ 22.86	117.26 $\pm$ 25.13	0.002*
Sağ Ventrikül Ejeksiyon Zamanı (RVEZ) (m/sn)	262.00 $\pm$ 59.96	237.78 $\pm$ 28.95	239.19 $\pm$ 33.16	243.50 $\pm$ 39.47	0.710
Sağ Ventrikül Diastol Sonu Çapı (cm)	2.75 $\pm$ 0.26	2.63 $\pm$ 0.21	2.75 $\pm$ 0.23	2.73 $\pm$ 0.23	0.409

TARTIŞMA

Yaşlanma ile vücut yağ dağılımı, doku elastikiyeti ve ventilasyonun kontrolünde ortaya çıkan değişiklikler OUAS eğilimini arttırmaktadır⁽¹⁴⁾. OUAS'nun en sık 40–65 yaş grubunda görüldüğü ve 65 yaşından sonra prevalansın azaldığı bildirilmiştir⁽¹⁾. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 53.58 ±11.65 saptandı ve tüm grupların yaş ortalaması benzerdi.

Erkek cinsiyeti de OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerdeki androjenik yağ dağılımına bağlı olarak yağın özellikle boyun bölgesinde toplanması OUAS riskini arttırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda seksenli yıllarda erkek/kadın oranı 10/1-7/1 gibi yüksek bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise cinsiyet farkının bu kadar yüksek olmadığı ve her yaş grubu için kadın/erkek oranının 1/3 olduğu bildirilmiştir. Nieto ve arkadaşları⁽¹²¹⁾ tarafından 6132 kişi üzerinde yapılan tarama çalışmasında, OUAS tanısı konulan hastaların %63 kadarının erkek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %76'sı erkek, %24'ü kadındı. AHI'ne göre hastaların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktaydı.

OUAS fizyopatolojisinde obezite önemli bir yer tutmaktadır⁽¹²²⁾. Hatta zayıflama ile OUAS kliniğinde düzelme saptanabilmektedir⁽¹²²⁾. Güven ve ark. OUAS'lu 67 hastadan, hafif OUAS'luların %69'unun, orta ve şiddetli OUAS'luların %77'sinin obez (VKİ>29) olduğunu saptamışlardır⁽⁸⁹⁾. Kırıçoğlu ve arkadaşları ise 199 OUAS'lu hastadan %76'sında VKİ'nin 26'nın üzerinde olduğunu saptamışlardır⁽¹²³⁾. Geçmişte OUAS obezlerin hastalığı olarak biliniyordu. Ancak yapılan çalışmalarda OUAS'luların %40 kadarının da obez olmadığı bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama VKİ değeri 30.46 kg/m² ±8.02 olarak hesaplanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın %36'sı aşırı kilolu, %52'si obezdir. Hastalarımızın %12'si ise normal kiloludur ve bu veri OUAS'nun obez olmayan kişilerde de görülebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda, OUAS şiddeti ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sigara içimi ile OUAS arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Yapılan çalışmalarda sigaranın üst solunum yolu konjesyonuna neden olarak kollapsa eğilimi artırdığı ve bu nedenle sigara içen hastalarda OUAS sıklığının daha fazla olduğu tespit

edilmiştir^(124,125). Çalışmamızda hastaların %40'ında sigara içme öyküsü mevcuttu. Ancak OUAS şiddeti ile sigara öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

OUAS ile sağ ve sol kalbin yapısal ilişkisinin incelendiği çalışma sayısı azdır ve bu çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Hanly ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; apnesi olmadan horlayan kişilerle, OUAS tespit edilen hastalarda SV ve RV çapları arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁽¹²⁶⁾. Guidry ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, ortalama RDI değeri 42 olan bir grup ile ortalama RDI değeri 5 olan kişiler karşılaştırılmıştır. RA ve RV çapları ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁽⁹³⁾. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer biçimde gruplar arasında sağ ve sol kalbe ait yapıların çapları bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.

OUAS'lu hasta grubunda PHT prevalansı çeşitli çalışmalarda %17-53 arasında bulunmuştur. Ancak bunların çoğunda OUAS'na eşlik eden kalp ve akciğer hastalıklarının çalışmaya etkisi kontrol edilmemiştir Bady ve ark. KOAH'lı hastaların dışlandığı bir çalışmada, sağ kalp kateterizasyonu ile OUAS'lularda PHT'un sık olduğunu (%27) göstermiştir⁽¹²⁷⁾. Sajkov ve ark. da, akciğer ve primer kalp hastalığı yokluğunda OUAS'lu hastalarda PHT'un sıkça görüldüğünü (%41) ekokardiyografiyle göstermişlerdir⁽¹²⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise hastaların %9.7'sinde PHT saptanmış olup OUAS şiddeti ile PHT arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında hasta sayımızın azlığı, kontrol grubunun yokluğu ve PHT değerlendirilmesinde altın standart yöntem olan sağ kalp kateterizasyonunun uygulanmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

LV'ü saran ve yarımaya benzeyen çok özel yapısı nedeniyle RV'ün ekokardiyografik incelenmesi zordur. İki boyutlu incelemede, RV geometrisi üzerine yapılan çeşitli varsayımlara göre hacim ve EF hesaplanması çalışmalarda bildirilmiştir, fakat klinikte uygulanması pratik değildir. Bu yüzden, günümüzde Tei indeksi ve E/A değeri gibi yeni ve kolay ölçülebilir parametreler, RV sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır.

Karabulut ve ark., DD ile elde edilen E/A değerlerinin RV diyastolik fonksiyonunu gösterdiğinden yola çıkarak; 44 KOAH'lı ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşan bir çalışma grubu oluşturmuşlardır. KOAH evresi ile E/A değeri arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır⁽¹²⁹⁾. OUAS hastalarında sağ kalp yapı ve

fonksiyonlarının incelendiği bir başka çalışmada sağ ventrikül E/A değerinin kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir⁽¹³⁰⁾.

RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının DD ile incelendiği bir başka çalışma, Tavit ve ark. tarafından yapılmıştır⁽¹³¹⁾. Bu çalışmada, sadece OUAS olan ve OUAS ile birlikte sistemik hipertansiyonu olan iki hasta grubu, OUAS ve hipertansiyonun bulunmadığı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Sonuçta, RV sistolik fonksiyonunu gösteren Sm ve RV diyastolik fonksiyonunu gösteren E /A oranı hasta gruplarında daha düşük bulunurken, RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını kombine biçimde gösteren Tei indeksi, hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hipertansiyonu olan veya olmayan OUAS'lu hastalarda RV fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada polisomnografik olarak OUAS tanısı almış 85 hasta AHİ'ne göre 3 gruba (hafif, orta, ağır) ayrılarak TTE yapılmıştır. Orta ve ağır OUAS grubunda Tei indeksinin belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir⁽¹³²⁾.

Bizim çalışmamızda da E/A oranının hafif gruptan ciddi gruba doğru azaldığı ve sağ ventrikül diyastolik disfonksiyon şiddetinin hafif gruptan ciddi gruba doğru arttığı görülmektedir ($p<0.05$). RV sistolik fonksiyonunu gösteren Sm ise normal sınırlardadır. Bu bulgular henüz sağ ventrikülde sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmemekle birlikte diyastolik fonksiyonun bozulmaya başladığı erken evreyi göstermektedir.

Çalışmamızda Tei indeks ortalamasının hafif gruptan ciddi OUAS grubuna doğru gidildikçe arttığı görülmektedir. Bu artış hafif OUAS grubundan ciddi OUAS grubuna doğru gidildikçe sağ ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonunda bozulma olduğunun bir göstergesidir ($p<0.05$).

Sağ ventrikül fonksiyonlarını etkileyen hastalığa sahip bireyler çalışmamıza alınmamıştır. Anlamlılık gösteren parametrelerin alt grup analizlerinde demografik veriler (yaş, cinsiyet, sigara, VKİ) ile ilişki saptanmamıştır. Bu nedenle OUAS şiddeti arttıkça görülen sağ ventriküler etkilenmenin sadece hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışmamıza alınan ciddi OUAS hastalarının polisomnografik olarak ölçülen ortalama AHİ 61.81 ± 19.12 idi. Bu nedenle ciddi OUAS grubunda yüksek AHİ ile ilişkili olarak sağ ventriküler bozulmanın oluştuğunu düşünmekteyiz.

OUAS hastalarında egzantrik veya konsantrik tipte sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofisi görülebilmektedir. Bu hipertrofi üzerine çeşitli parametrelerin etkilerini inceleyen araştırmalarda OUAS olan hastalarda hipertrofiyi hastaların yaş, kan basıncı veya boyutlarının etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da M-mode ile ölçülen interventriküler septum kalınlığı ile OUAS şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Ciddi OUAS grubunda İVS kalınlığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Çalışmamızda hastaların sağ ventrikülün sistolik fonksiyonu hakkında bilgi veren TAPSE indeksi ve izovolümetrik akselerasyon zamanı normal sınırlardadır. Elde ettiğimiz bu veri de henüz sağ ventrikülde sistolik fonksiyon bozukluğu gelişmemekle birlikte diyastolik fonksiyonun bozulmaya başladığı erken evreyi göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda E/A oranında azalma ve Tei indeksinde artma öne çıkan parametreler olmuştur. Buna göre TTE incelemede OUAS'lu hasta grubunda elde edilen bu anlamlı bulguların RV sistolik ve/veya diyastolik performansındaki bozulmanın erken göstergeleri olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın sınırlamaları ise; RV sistolik fonksiyonlarını inceleyen parametrelerin radyonüklid ventrikülografi, sağ kalp kateterizasyonu yada MR ile doğrulanmamış olması, kontrol grubunun olmaması ve AHI ile grup sayılarının homojen olmaması olarak sayılabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak;

- ✓ Çalışmamızda OUAS'lu hasta grubunda sağ ventrikül sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösterdik.
- ✓ Çalışmamızda OUAS şiddeti ile sağ ventrikül sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu tespit ettik.
- ✓ OUAS hastalarında özellikle kullanıma yeni giren parametrelerle birlikte, TTE'nin RV fonksiyonlarını değerlendirmede, hastaların takip ve tedavisinde değerli bir yöntem olduğu kanaatine vardık.
- ✓ Hasta sayısının daha fazla olduğu ve AHİ ile grup sayılarının daha homojen olduğu bir hasta-kontrol çalışması ile, ekokardiyografik farklılıkların daha net ortaya çıkarılabileceğini; ve AHİ'nin ekokardiyografik değişkenlerle ilişkisinin daha net biçimde aydınlatılabileceğini düşündük.

ÖZET

OUAS ŞİDDETİ İLE SAĞ VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Selin Kala, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

selin.ozsimsir@deu.edu.tr

Amaç: Çalışmamızda OUAS tanısı almış hastalarda, hastalığın AHİ'ne göre tayin edilen şiddeti ile sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: Mart 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Uyku Merkezi'ne yönlendirilen hastalar arasından; OUAS tanısı alan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar demografik bilgilerini içeren standart bir anket formu doldurdu. Genel sistem fizik muayenesine ek olarak, ağırlık ve boy ölçümü yapılan tüm hastalara TTE uygulandı.

Bulgular: Hastaların %20'si hafif OUAS, %18'i orta OUAS ve %62'si ciddi OUAS olarak değerlendirildi. Çalışmamızda, diyastolik disfonksiyonu gösteren E/A değerinin hafif gruptan ciddi gruba doğru azaldığı görüldü. Sağ ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyonunu gösteren Tei indeks ortalamasının ise hafif gruptan ciddi OUAS grubuna doğru gidildikçe arttığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, OUAS'da hastalığın şiddeti arttıkça sağ ventrikül sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarında bozulma olduğu görüldü. OUAS kardiyak açıdan risk oluşturmakta ve TTE hastalığın kardiyak parametreler üzerine etkilerini değerlendirmede yararlı olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: obstrüktif uyku apne sendromu, transtorasik ekokardiyografi, pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN LEVEL OF OUAS AND RIGHT VENTRICUL SYSTOLIC - DIASTOLIC FUNCTION

**MD. Selin Kala, Dokuz Eylul University School of Medicine, Pulmonary Diseases
Department – Izmir, Turkey**

selin.ozsimsir@deu.edu.tr

Aim: In this study, patients who have been diagnosed OUAS illness searched according to nominated illness of AHI magnitude relations between right ventricular systolic and diastolic disfunctions.

Method: Between the March 2009 and September 2010 patients were guided the sleep centre of the Dokuz Eylül University. 50 OUAS diagnosed patients participated in this study. The participants were informed about the study the experimental procedure and included form of demographical information about patients. General system physical consultation (check up-physical examination), weight and height measurement were made and TTE were implemented.

Results: It was evaluated that 20% of patients minor OUAS, 18% of patients middle OUAS, and 62% of patients critical OUAS. In this study, according to the E/A value were showed that diastolic dysfunctions it was decreased in minor group of patient to the critical group of patient. The index average which shows both systolic and diastolic dysfunctions in right ventricle, it was increased towards the slightly groups to the serious OUAS group.

Conclusion: In this study, it was seen deformation in right ventricle systolic and/or diastolic dysfunctions when the severity of illness increased in OUAS. OUAS was established risk in cardiac angle. And the TTE were helpful in assessing the effects on cardiac parameters.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome, transthoracic echocardiography, pulmonary artery pressure, right ventricular systolic and diastolic dysfunction

KAYNAKLAR

- 1) Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46(2):187-192.
- 2) Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks 1999; 47(3):372-380.
- 3) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The Sleep Apnea syndromes. Ann Rev Med 1976; 27:465-484.
- 4) Guilleminault C, Van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. New York: Alan R. Liss, 1978; 1-12.
- 5) Kales A, Caldwell A, Cadieux R, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayers S. Severe obstructive sleep apnea-II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. J Chron Dis 1985; 38:427-434.
- 6) Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N England J Med 1993; 328:1230-1235.
- 7) 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; 103:1147-1151.
- 8) Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan hastalarda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks 1997;45:7-11.
- 9) Hauri PJ, Westchester IL. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2. AASM 2005.
- 10) He J, Kryger MH, Zorick FJ. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. Chest 1988; 94:9-14.
- 11) Hung J, Whitford EG, Parsons RW. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. Lancet 1990; 336:261-264.
- 12) Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients mortality. Chest 1988; 94:1200-1204.

- 13) Fischman PA, Elias JA, Fischman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (Eds). Göğüs Hastalıkları El Kitabı (çev. M Erkan, S Fındık, O Uzun, A Atıcı) Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; İstanbul. s. 566.
- 14) Stradling JR. Obstructive sleep apnoea: Definitions, epidemiology and natural history. Thorax 1995; 50:683-689.
- 15) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manuel for Scoring sleep and Associated event: Rules, terminology and Tecnical Spesifications, 1st ed: Wenchester, Illionis: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- 16) İtil O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2002; Ankara.
- 17) Güven Fırat S. Solunumsal olayların skorlanması. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.
- 18) Cartwright RD. Effects of sleep position on sleep apnea severity. Sleep 1984; 7:110.
- 19) Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. Chest 1992; 101:541-549.
- 20) Shepard JW, Thawley SE. Localisation of upper airway collapse during sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1990; 141:1350-1355.
- 21) Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46(3):288-300.
- 22) Schwab RJ, Goldberg A. Sleep apnea sydromes in Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, A. Fishman Editor. 1998, Mc Graw Hill Book: Newyork. p. 1617-1637.
- 23) WHO, prevention and management of global epidemic obesity. Report of WHO consultation on obesity. 1997: Genova
- 24) Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992; 13:399-416.
- 25) Lopat M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesisi of obesity-hypoventilation. Am Rev Respir Dis 1982; 126:640-645.
- 26) Grunstein R. Pulmonary Function, Sleep Apnoea and Obesity, in Clinical Obesity. P Kopelman and M. Stock Editors. 1998. Blacwell Sciense: London. p. 248-289.
- 27) Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet 1994; 344(8923):653-655.

- 28) Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J med* 1978; 229:969-973.
- 29) Alfazer S, Çuhadaroglu Ç, Tulek B, Aydemir N. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2):54-58.
- 30) Scwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998; 19(1):33-54.
- 31) Kırbaş G. Uyku Apne Sendromu Klinik ve Tanı Yöntemleri. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları* 2002, Ankara.
- 32) Duran J, Esnaola S, Rubio R. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
- 33) Ohayon MM, Guilleminault C. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey a United Kingdom population sample. *BMJ* 1997; 314: 860-863.
- 34) Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1279-1285.
- 35) Young T, Shahar E, Nieto FJ. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Healthy Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
- 36) Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998; 10: 75-105.
- 37) Schlosan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 347-352.
- 38) Bixler EO, Vgontzas AN, Lim HM. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the rol of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4510-4515.
- 39) Sharafkhaneh A, Hirsch KM. Contextual factors and perceived self-reported sleepiness: a preliminary report. *Sleep Med* 2003; 4: 327-331. Godfrey C, Man W.
- 40) Obstructive sleep apnea. *Med Clin North Ann* 1996; 80:803-820.
- 41) Wiegand L, Zwilllich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994; 40:199-252.
- 42) Fırat H. Uykuda solunum bozukluklarında polisomnografi uygulaması. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları* 2002, Ankara
- 43) Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). *Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47(4):499-511.

- 44) Köktürk O. Uyku apne sendromu. Özyardımcı N(Ed). 25. yıl Akciğer günleri kongre kitabı. Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2000:197-213.
- 45) Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine 2002; 5-12.
- 46) Ertuğrul A, Rezaki M. Uykunun nörobiyolojisi ve bellek üzerine etkileri. Türk Psikiyatri Dergisi 2004; 15: 300-308.
- 47) Aksu M. Polisomnografi. Türk Uyku Araştırmaları Derneği 6. Ulusal Uyku ve Bozuklukları Kursu 2006, Ankara.
- 48) Köktürk O. Polisomnografi: Uyku evrelerinin skorlanması. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.
- 49) İtil O. Obstrüktif uyku apne sendromunda genel önlemler ve medikal tedavi. Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Ankara, 2004, s. 87-91.
- 50) Loubé DI, Loubé AA, Mitler MM. Weight loss for obstructive sleep apnea: The optimal therapy for obese patients. J Diet Ass 1994; 94:1291-1295.
- 51) Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Nevşehir, 2005, s. 1-17.
- 52) Leibowitz SM, Aloia MS. Critical factors in positive pressure therapy. In Kushida CA (Ed.), Obstructive sleep apnea diagnosis and treatment. 2007, p 153-169.
- 53) Clete A, Kushida MD. Practice parameters for CPAP and BPAP. Sleep 2006; 29:375-380
- 54) McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. Eur Respir J 2007; 29: 156-178.
- 55) Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. Sleep 1987;10: 35-44.
- 56) Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnea patients. Eur Respir J 2004; 23: 255-262.
- 57) Narkiewicz K, Van De Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. Circulation 1999; 99: 1183-1189

- 58) Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens* 1997;15: 1621-1626.
- 59) Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, Castiglioni P, Marrone O, Romano S, Salvaggio A, Mancina G. Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP. *Eur Respir J* 2006; 27: 128-135.
- 60) Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002; 122: 1162-1167.
- 61) Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. 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: 1129-1134.
- 62) Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27: 1507-1511.
- 63) Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Germeris A, Zintzaras E. Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 282-286.
- 64) Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126: 1473-1479.
- 65) Ryan S, Taylor CT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-2667.
- 66) Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
- 67) Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, Ouchi Y. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999; 87: 10-14.
- 68) Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-939.

- 69) Haight JS, Djupesland PG. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Breath* 2003; 7: 53-62.
- 70) Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-66.
- 71) Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676.
- 72) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-1158.
- 73) Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-682.
- 74) Somers, V.K., Dyken, M.E., Mark, A.L. et al. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328:303-307.
- 75) Strollo P.J. , Sanders M.H. Sleep disorders. *Clin Chest Med* 1998;19(1):1-32.
- 76) Shiomi, T., Guilleminault, C., Stoohs, R., et al. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991;100:894-902.
- 77) Virolainen, J., Ventila, M.. et al. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol.* 1995;79:455-460.
- 78) Podszus, T., Greenberg, H., Scharf, S.M. Influence of sleep state and sleep disordered breathing on cardiovascular function. In Saunderson, N.A., Sullivan, C.E. (eds) : *Sleep and Breathing*, ed 2. Lung Biology in Health and Disease. New York 1994; p257-310.
- 79) Buda, A.J., Schroeder, J.S., Guilleminault, C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol.* 1981;1:67-74.
- 80) Fletcher, E.C., Lesske, J., Behm, R. et al. Carotid chemoreceptors systemic blood pressure and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1992;72: 1978-1984.
- 81) Somers, V.K., Mark, A.L., Zavala, D.C. et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol.* 1989;67: 2101-2106.

- 82)** Floras, J.S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(Suppl A):72A-84A.
- 83)** Somers, V.K., Dyken, M.E., Clary, M.P. et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
- 84)** Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C. Continuous recording of pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir.* 1972; 8:1159-1172.
- 85)** Tilkian AG, Guilleminault C, Schroder IS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC.. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med.* 1976; 85:714-719.
- 86)** Guilleminault C, Connaly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian K. Cyclic variation of heart rate in sleep apne syndrome. *Lancet* 1984; 1:126-131.
- 87)** Podszus T, Mayer J, Penzel T, Peter JH. Nocturnal hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Respir Dis.* 1986; 69:435-442.
- 88)** Hedner J, Wilcox I, Sullivan CE. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and Breathing.* Newyork, Marcel Decker, 1994; pp 823-846.
- 89)** Güven SF. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları* 2002, Ankara.
- 90)** Atwood CW, Mc Crory D, Garcia JGN, et al. Pulmonary artery Hypertension and sleep –disordered breathing. *Chest* 2004; 126:72-77.
- 91)** Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Türk Uyku Araştırmaları Derneği. 6. Ulusal Uyku ve Bozuklukları Kursu* 2006, Ankara.
- 92)** Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Kılıç M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular gloal function: sleep apnea and myocardial performance index. *Respiration* 2005; 72:278-284.
- 93)** Guidry UC, Mendes LA, et al. Echocardiographic features of the right heart in sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(6):933-938.
- 94)** Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Müller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10:2079-2083.

- 95)** Dursunoğlu N. Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri-Derleme. Anadolu Kardiyolog Derg 2005; 5:41-45.
- 96)** Helbing WA, Bosch HG, Maliepaard C, et al. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. Am J Cardiol 1995;76:589-94.
- 97)** Maddahi J, Berman DS, Matsuoka DT, et al. A new technique for assessing right ventricular ejection fraction using rapid multi-gated equilibrium cardiac blood pool sintigraphy: description, validation, and findings in chronic coronary artery disease. Circulation 1979;60:581-89.
- 98)** Ninomiya K, Duncan WJ, Cook DH, et al. Right ventricular ejection fraction and volumes after mustard repair: correlation of two-dimensional echocardiograms and cineangiograms. Am J Cardiol 1981;48:317-24.
- 99)** Hiraishi S, DiSessa TG, Jarmakani Jm, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume in children with congenital heart disease. Am J Cardiol 1982;50:1368-75.
- 100)** Alam M, Samad BA. Detection of exercise-induced reversible right ventricular wall motion abnormalities using echocardiographically determined tricuspid annular motion. Am J Cardiol 1999;83:103-5.
- 101)** Anavekar NS, Gerson D, Skali H, et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: An echocardiographic-MRI correlative study. Echocardiography 2007; 24:452-6. 84.
- 102)** Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002;39:1450-5.
- 103)** Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:443-7.
- 104)** Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. J Cardiol. 1995 26;(2):135-6.
- 105)** Tei C, Nishimura RA, Seward JB. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. J Am Soc Echocardiogr. 1997 Mar;10:169-78.

- 106)** Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Sep;11:849-56.
- 107)** Ishii M, Eto G, Tei C, Tsutsumi T, Hashino K, Sugahara Y, et al. Quantitation of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease: a right ventricular myocardial performance index. *Pediatr Cardiol.* 2000 Sep-Oct;21(5):416-21.
- 108)** Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1998 1;81(9):1157-61.
- 109)** Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Jun;15(6):633-9.
- 110)** Nishimura E, Ikeda S, Naito T, Yamaguchi K, Yakabe K, Iwasaki T, et al. Evaluation of right-ventricular function by Doppler echocardiography in patients with chronic respiratory failure. *J Int Med Res* 1995;27(2):65-73.
- 111)** Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9(6):838-47.
- 112)** Poulsen SH, Nielsen JC, Andersen HR. The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(5):379-84.
- 113)** Turhan S, Tulunay C, Ozduman CM, et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91 (9):3490-3.
- 114)** Ueti O.M, Camargo E.E, UetiAde A, Lima-Filho E.C. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-8
- 115)** Vogel M, Derrick G, White PA, Cullen S, Aichner H, Dean. Systemic ventricular function in patients with transposition of the great arteries after atrial repair. A tissue Doppler and conductance catheter study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:100-6.

- 116) Tayyareci Y, Nisanci Y et al. Early detection of right ventricular systolic dysfunction by using myocardial acceleration during isovolumic contraction in patients with mitral stenosis. *European Journal of Echocardiography*. 2008;9:516-21
- 117) Larrazet F, Pellerin D, Fournier C et al. Right and Left Isovolumic Ventricular Relaxation Time Intervals Compared in Patients by Means of a Single-Pulsed Doppler, *Method. J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:699-706.
- 118) Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, et al: Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study: *J Am Soc Echo*, 13:194-204, 2000.
- 119) Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:615–621.
- 120) Nazzareno Galiè (Başkan) (İtalya)*; Marius M. Hoeper (Almanya); Marc Humbert (Fransa); Adam Torbicki (Polonya); Jean-Luc Vachiery (Fransa); Joan Albert Barbera (İspanya); Maurice Beghetti (İsviçre); Paul Corris (İngiltere); Sean Gaine (İrlanda); J. Simon Gibbs (İngiltere); Miguel Angel Gomez-Sanchez (İspanya); Guillaume Jondeau (Fransa); Walter Klepetko (Avusturya); Christian Opitz (Almanya); Andrew Peacock (İngiltere); Lewis Rubin (ABD); Michael Zellweger (İsviçre) *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537 doi:10.1093/eurheartj/ehp297.
- 121) National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity and health risk. *Arc Intern Med* 2000; 160: 898-904.
- 122) Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103: 850-5.
- 123) Kırıçoğlu C, Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Obezitenin Etkileri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 2002; TP-058.
- 124) Wetter DW, Young TB, Bidwell TR. Smoking as a risk factor sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2219-2224.
- 125) Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2001; 5: 167-172.
- 126) Hanly, P., Sasson, Z., Zuberi, N. et al. Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;102(1):100-105.

- 127)** Bady, E., Achkar, A., Pascal, S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-939.
- 128)** Sajkov, D., Cowie, R.J., Thornton, A.T. et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:416-422.
- 129)** Dicle Tıp Dergisi, 2005 Cilt:32, Sayı: 3, (145-148).
- 130)** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2001 Nov;24(11):660-2.
- 131)** Tavit, Y., Kanbay, A., Sen, N. et al. Comparison of right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006 Oct 20.
- 132)** Romero-Corral A, Somers VK, Pelikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, Orban M, Sierra-Johnson J, Kato M, Amin RS, Lopez-Jimenez F. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1863-70. Epub 2007 Oct 1.