

T1794



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA⁺
KARDİYAK ETKİLENME : SOL VE SAĞ VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ VE TEDAVİYE YANITIN DOKU
DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Bekir KALAYCI

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Necmi DEĞER

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Yazar, bu tezin gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı aşağıdaki kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder

Sayın Doç Dr. Aykut illi ve Gögüs Hastalıkları ABD' nin diğer bütün öğretim üyeleri ve görevlileri hastaların çalışmaya katılmalarında işbirliğinde bulunmuştur.

Sayın Kardiyoloji ABD sekreterleri, poliklinik hemşire ve teknisyenleri hastaların tetkiklerinin aksamadan yapılmasında katkıda bulunmuşlardır.

Ayrıca; asistanlığım boyunca akademik eğitim ve gelişimimi sağlayan Kardiyoloji ABD' nin bütün öğretim üyeleri ve görevlileri ile çalışmalarımnda yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iii - iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	3
2.1.1. Tanım ve fizyopatoloji	3 - 5
2.1.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	5 - 7
2.1.3. Klinik bulgular, risk faktörleri ve tanısal testler	7 - 10
2.1.4. Tedavi	11-12
2.1.5. İlişkili olduğu kardiyovasküler hastalıklar	12 - 16
2.2. Doku Doppler Ekokardiyografi	16 - 19
3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEM	20 - 23
4. BULGULAR	24 - 35
5. TARTIŞMA	36 - 40
ÖZET	41
KAYNAKLAR	42 - 57

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHI	Apne-Hipopne İndeksi
Am	Diyastolik Geç Mitral Lateral Anüler Hız
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
At	Diyastolik Geç Triküsit Anüler Hız
BPAP	Çift Düzeyli Pozitif Havayolu Basıncı
CRP	C-Reaktif Protein
DDE	Doku Doppler Ekokardiyografi
DM	Diyabetes Mellitus
DT	Deselasyon Zamanı
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
Em	Diyastolik Erken Mitral Lateral Anüler Hız
EMG	Elektromiyografi
EOG	Elektrookülografi
Et	Diyastolik Erken Triküsit Anüler Hız
ET-1	Endotelin-1
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin-6
IVK	İzovolümik Kontraksiyon
IVR	İzovolümik Relaksasyon
IVRT	İzovolümik Relaksasyon Zamanı
LA	Sol Atriyum
LV	Sol Ventrikül
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
LVM	Sol Ventrikül Kitlesi
LVMİ	Sol Ventrikül Kitle İndeksi
Mit A	Geç Diyastolik Mitral Doluş Hızı
Mit E	Erken Diyastolik Mitral Doluş Hızı
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
n-CPAP	Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

NREM	Hızlı Göz Hareketi Olmaması
OUAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PSG	Polisomnografi
PWDDE	Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiyografi
RA	Sağ Atriyum
RDDE	Renkli Doku Doppler Ekokardiyografi
REM	Hızlı Göz Hareketi
RV	Sağ Ventrikül
RVEF	Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
Sm	Sistolik Mitral Lateral Anüler Hız
St	Sistolik Triküsit Anüler Hız
Tri A	Geç Diyastolik Triküsit Doluş Hızı
Tri E	Erken Diyastolik Triküsit Doluş Hızı
UPFP	Uvulopalatofaringoplasti
VKI	Vücut Kitle İndeksi

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
4.1. OUAS grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri	24
4.2. OUAS grubu ile kontrol grubunun temel ekokardiyografi bulguları	25
4.3. OUAS grubu ile kontrol grubunun doppler ekokardiyografi bulguları	26
4.4. OUAS grubu ile kontrol grubunun PWDDE bulguları	27
4.5. Univariante AHİ korelasyon analizi	28
4.6. OUAS' nun ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların temel ekokardiyografi bulguları	29
4.7. OUAS' nun ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların doppler ekokardiyografi bulguları	30
4.8. OUAS' nun ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların PWDDE bulguları	31
4.9. OUAS hastalarının (n-CPAP veya UPFP) tedavi öncesi ve sonrası doppler ekokardiyografi bulguları	32
4.10. OUAS hastalarının (n-CPAP veya UPFP) tedavi öncesi ve sonrası PWDDE bulguları	33
4.11. n-CPAP tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası doppler ekokardiyografi bulguları	33
4.12. n-CPAP tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası PWDDE bulguları	34
4.13. UPFP tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası doppler ekokardiyografi bulguları	34
4.14. UPFP tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası PWDDE bulguları	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), sık görülen bir sağlık sorunudur. OUAS için sıklık (prevalans) bildirimleri büyük oranda toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda tanım olarak apne-hipopne indeksi (AHİ) ≥ 5 alındığında OUAS prevalansı erkeklerde % 24, kadınlarda % 9 olarak bildirilmiştir. Uykulu olma semptomuna ek olarak laboratuarda uyku-solunum çalışması ile OUAS tanımı oranı 30-60 yaş arası erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 bulunmuştur (1,2). Erişkinlerde, astım ve diyabetes mellitusdan daha sık görülen bir hastalık olduğu bildirilmiştir (3,4). Uyku apnesinin Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 38.000 kardiyovasküler nedeni ölüm ve 42 milyon dolarlık hastaneye yatış maliyetinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (5). He ve arkadaşları, yaptığı retrospektif bir çalışmada, apne indeksi > 20 /saat olan OUAS' lu hastaların apne indeksi < 20 /saat olanlara göre vasküler olaylarla ilişkili olarak yüksek mortalite ve morbidite oranıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (6). Hipertansiyon, kardiyak aritmi (7), miyokard enfarktüsü (8), pulmoner hipertansiyon (9), inme (10) gibi kardiyovasküler komplikasyonların OUAS' lu hastalarda arttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Birçok epidemiyolojik çalışmada (11-15) yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol ve sigara gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltildiğinde uyku-solunum bozuklukları ile özellikle hipertansiyon arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir.

Kalp yetersizliği, bütün kalp hastalıklarının ortak sonucudur. Kalp yetersizliği, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olabileceği gibi LV diyastolik fonksiyonlarında bozulmaya bağlı da olabilir. Kalp yetersizliği vakalarının üçte biri sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı iken üçte biri hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Kalan üçte biri yalnız diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlıdır (16). Sistolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi % 18,9 iken diyastolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi % 8,7' dir (17). OUAS olan hastalarda LV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, bu durumun erken tanımlanması hastalığın

progresyonunun belirlenmesi ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde ve takibinde ekokardiyografi güncel yerini korumaktadır ve halen kalp yetersizliği tanısında altın standart konumundadır. Kalp yetersizliği klasik ekokardiyografi teknikleri ile belirlenebileceği gibi son yıllarda ekokardiyografi cihaz teknolojisi alanında yaşanan gelişmeler, hem sistolik hem diyastolik kalp fonksiyonlarının daha sofistike yöntemlerle incelenmesine olanak sağlamıştır. Doku doppler ekokardiyografi (DDE), bu alanda kullanımı hızla yaygınlaşmakta olan yeni bir tekniktir. Mitral ve triküsbit anüler hızların DDE ile belirlenmesi, hem LV hem de sağ ventrikül (RV) fonksiyonlarını değerlendirmede yararlı bulunmuştur. Çalışmamızın amacı; OUAS olan hastalarda, habitüel horlaması olan fakat OUAS olmayan benzer hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında kardiyak fonksiyonlarda bozulma olup olmadığının doku doppler ekokardiyografi ile belirlenmesi ve tedavi amacıyla kullanılan nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (n-CPAP) uygulaması veya uvulopalatofaringoplasti (UPFP) operasyonunun kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağlayıp sağlamadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanım ve fizyopatoloji

Tanım

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları ve genellikle kan oksijen saturasyonunda azalma ve uyanma dönemleri ile karakterize bir sendromdur. Uykuda kısa süreli solunum durması veya solunum azalması tek başına hastalık tanısı için yeterli değildir. OUAS tanısı, AHI' nin 5 veya üstünde olması ile gündüz uykulu olma veya aşağıda sıralanan yakınmalardan en az ikisinin olması varlığında konur (18):

1. Uyku sırasında boğulur gibi olma
2. Uykudan sık uyanma
3. Dinlendirici olmayan uyku, gündüz yorgunluk ve konsantrasyon güçsüzlüğü gibi bilişsel bozukluk

Apne ve hipopne en az 10 saniye süresince sırasıyla solunum durması ve azalması olarak tanımlanmıştır. Hastalık tanısı için seçilen eşik AHI değeri olan "5", epidemiyolojik araştırmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. İzlem araştırmalarında, AHI' si 5 ve üstünde olan hastalarda gündüz uykululuk, hipertansiyon ve motorlu araç kaza riskinde artış gösterdiği görülmüştür (19). Hastalık derecesi sınıflandırılırken AHI' inden yararlanılır. Hastalık derecesini belirlemede kabul edilen AHI düzeyleri hafif düzey için 5-14, orta düzey için 15-30, ağır düzey için ise > 30 şeklindedir (18)

Uyku

Uyku, elektrofizyolojik olarak hızlı göz hareketlerinin olduğu 'rapid eye movement' (REM) dönemi ile hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) dönemi olarak incelenmektedir. NREM uyku ise dört evre içinde incelenir. Evre 1 ve 2 hafif uyku, evre 3 ve 4 ise derin uykudur. Derin uykunun beynin bir sonraki güne hazırlanması için gerektiği düşünülmektedir. Elektroensefalogram (EEG) dalga aktivitesi yavaşladığı

için derin uyku yavaş dalga uykusu olarakta adlandırılmaktadır Gece boyu tekrarlayan 90-120 dakika süreli döngülerle hafif uykudan derin uykuya geçilmekte, uykunun ikinci yarısında ise sıklaşan REM dönemleri yaşanmaktadır. REM dönemi beyin elektrik dalgalarının uyanıklıktakini andıran şekilde düzensiz olduğu (paradoksal uyku), rüya görülen dönemdir. REM döneminde solunum düzensizleşmekte, iskelet kaslarında hipotoni gelişmekte ve solunum diyaframa bağımlı hale gelmekte, solunum merkezinin kandaki karbondioksite olan duyarlılığı azalmaktadır (20).

Patofizyoloji

Obstrüktif uyku apne sendromu, üst havayolunda tekrarlayan tıkanma ile karakterizedir. Uykuda üst havayolunda gelişen tıkanıklıkların hipoksemi, hiperkapni, otonomik sinir sisteminde değişiklikler ve uykuda bölünmeye yol açması OUAS fizyopatolojisinde belirleyicidir. Obstrüktif uyku apnede üst havayolu kollapsı en sık anatomik faktörlerin, nefes alma sırasında hava yolunun kollapsa yatkınlığı ile nöromusküler kompensasyonun, hava yolu açıklığını sürdürmedeki yetersizliğinin kombinasyonu sonucunda gelişmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromunun fizyopatolojisinde, temel etkenin anatomik olarak küçük ve kapanmaya uygun farinks olduğu düşünülmektedir. Farinksin insanlarda yerine getirdiği birçok fonksiyon arasında çiğneme, solunum ve konuşma sayılabilir. Farinks kemik çatıdan yoksun bir tüp gibi düşünülebilir ve açıklığı kapanma yönündeki kuvvetler (negatif intraluminal basınç ve dışarıdan bası yapan yağ dokusu gibi) ile dilatör kaslar arasındaki denge ile belirlenir. İnsanda farinks açıklığının sağlanması büyük oranda üst havayolunu dilate eden kasların etkinliğine bağlıdır. Solunumun kontrolü, beyin sapındaki santral solunum paterni ayarlama merkezinde yapılır. Bu merkez, pH' yı, karbondioksit basıncı ve oksijen basıncı düzeylerini algılayan kemoreseptörlerden gelen eksitator uyarılar sonucu hareket eder. Uyanıklık sırasında nöromusküler kompanzasyon mekanizması farinks dilate edici kasların etkinliğini arttırarak farinks açıklığının korunmasını sağlar. Uykuya geçişle bu koruyucu mekanizma kaybolur, farinkste kapanma oluşur. Gelişen

hipoksemi ve hiperkapni solunumu uyarır, solunum çabasında artışla uyanma ve solunumda düzelme meydana gelir. Hasta uykuya daldıktan sonra döngü devam eder. Sık uyku bölünmesi ve tekrarlayan hipoksemi ve hiperkapni sonuçları hastalık tablosunu oluşturur (21).

2.1.2. Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Uyku, somatik ve otonom sinir sistemini etkileyerek; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, renal, seksüel ve termoregülasyon sistemlerinin fonksiyonlarında fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır (22).

Uyku sırasında, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerindeki değişiklikler, otonom sinir sisteminde sempatik-parasempatik dengelerin değişmesine bağlıdır. Uykuda parasempatik aktivasyon artışı ile kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi ve periferik damar direnci, NREM ve REM fazlarında azalmaktadır. Ancak REM fazında aralıklarla oluşan, vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlar nedeniyle kalp hızı ve kan basıncı değişkenlik gösterir. Derin uyku olarak adlandırılan NREM evre 3 ve 4' de kan basıncı % 10-15, kalp hızı ise % 5-10 oranında düşer. REM döneminde ise NREM dönemine kıyasla kan basıncı % 5 oranında daha yüksek olmasına rağmen genellikle uyanıklık dönemindeki kan basıncından düşüktür. REM döneminde, sempatik aktivasyon ve hemodinamideki tüm bu değişiklikler ve trombosit agregasyonunda artma nedeniyle, miyokard enfarktüsü, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler sıklıkla uykunun REM fazında görülmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda oluşan apnenin kardiyovasküler sistem üzerinde akut kompleks hemodinamik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir (22-25). Bu etki 3 fazda incelenmektedir. Faz I' de normal oksijen düzeyi veya hafif hipoksi olup kan basıncı ve kalp hızı düşer. Faz II apnenin geç dönemidir. Burada hipoksi belirginleşir, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları artar, kardiyak debi ise azalır. Faz III' de apne sonlanır. Bu fazda "arousal" (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş) gelişimi ile solunum tekrar

başlar, oksijen saturasyonu yükselir, kalp hızı ve kan basıncı ise en yüksek seviyesine ulaşır. Apne REM uykusu sırasında ortaya çıkarsa bu değişiklikler daha da belirginleşir (25-27).

Apneye bağlı oluşan negatif intratorasik basınç, transmiyokardiyal gradient oluşturur. Buda LV ard-yükü artırır. Ayrıca, negatif intratorasik basınç venöz dönüş artışına, interventrikülerseptumun sola deviyeye olmasına, LV kompliyansında azalmaya ve LV diyastol sonu haciminde azalmaya neden olur (28). Artmış ard-yük ve azalmış LV diyastol sonu hacim kardiyak atım hacminde azalmayla sonuçlanır (29-31). Spontan solunumdaki deney hayvanlarında yaratılan dönemsel uyku apnesinde, ortalama pulmoner ve sistemik arter basınçlarında, apne dönemlerinde, diğer dönemlere kıyasla artış görülmüştür. Ayrıca, kardiyak debi, apne sırasında, kalp hızındaki düşmenin bir sonucu olarak azalmış, atım hacmi korunmuştur. "Arousal" ve solunumun tekrar sağlanması ile kalp hızı ve kardiyak debide ani bir artış saptanmıştır (32).

Hipoksi, kan basıncını birçok mekanizma nedeniyle etkilemektedir (33). Akut hipoksemi refleks vazokonstriksiyona yol açar, kalp atım hızı artar ve otonom sinir sistemi aktivitesi artar (34). Apnenin sonlanmasındaki kan basıncı yükselmesi, apne sırasında yaşanan hipoksinin derinliği ile ilişkilidir. Sağlıklı gönüllüler, akut hipoksi ile karşılaştırıldıklarında, noradrenalinin hem salınımı, hem de yıkılması hızlanmaktadır. Periferik sempatik aktiviteyi yansıtan kas sempatik sinir sistemi trafiği, obstrüktif apnenin erken evrelerinde inhibe edilmekte, ikinci dönemde progresif olarak artmakta ve son dönemde güçlü bir şekilde durmaktadır (35). Sempatik sinir trafiğindeki bu değişim; direkt olarak vasküler direnç ile ilişkilidir ve bu nedenle, obstrüktif apnelerin ikinci dönemindeki kan basıncı yükselmeleri üzerine etkili olabilir (33). Sağlıklı kişilerde akut hipoksiye yanıt olarak; apne ve hipoksiye karşı sempatik sistem trafiğinde 12 kat artmış bir cevap vardır (36). Ek olarak hiperkapni de sempatik sistem stimülasyonuna katkıda bulunur. Obstrüktif apnenin son döneminde yaşanan "arousal", sempatik sistem aktivitesini artırarak total periferik direnci daha da artırır (35). Normal uykudan uyanmada da apne ile

indüklenmiş "arousal" da olduğu gibi kan basıncı yükselir. NREM ve REM uyku fazları da kan basıncı değişikliklerini ve obstrüktif apnelere hemodinamik yanıt etkilemektedir (37). REM uykusunda NREM uykusuyla kıyaslandığında daha yüksek bir bazal kan basıncı değeri ve obstrüktif apnelere yanıt olarak oluşan daha ciddi bir hemodinamik cevap görülür. Bu da REM uykusu sırasındaki daha yüksek sempatik sinir sistemi aktivitesiyle açıklanır (33).

Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine kısa ve uzun dönem etkilerini açıklamak üzere bir dizi nörohumoral değişiklik tarif edilmiştir. Apne ilişkili kan basıncı yükselmelerinin ana nedeni olan sempatik sistem aktivitesi, bu olgularda sadece uyku sırasında değil, uyanıklılık sırasında da artar (38).

Apneler sırasında atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar (39). Bu artışın; venöz dönüşü artıran toraks içi basınç dalgalanmaları (geçici merkezi hipervolemi), apnelerin oluşturduğu hipoksi ve buna bağlı pulmoner vazokonstriksiyon, RV içi basınç artışı ve sağ atriyum (RA) gerilmesi ile ANP salınımının uyarılması gibi birçok açıklaması olabilir (40). Apneler sırasındaki diürezisi bu ANP yükselmeleri açıklayabilir OUAS patofizyolojisini ilgilendiren diğer kardiyovasküler modülatörler de eikosanoidler ve endotelindir (41). Endotelin-1 (ET-1)' in OUAS vakalarında, normal kişilere göre 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (42).

Baroreseptör fonksiyonu, apneler sırasında oluşan aralıklı kan basıncı yükselmelerinden etkilenebilir. Baroreseptörlerin sürekli uyarılması, teorik olarak, sempatik akım ve noradrenalin salınımındaki artışı ve bu da arteriyel basınçtaki yükselmeyi açıklayabilir (43).

2.1.3. Klinik bulgular, risk faktörleri ve tanı yöntemleri

Klinik bulgular

Horlama, uyku apne sendromunun en sık görülen bulgusudur. Horlama şikayeti bulunanların % 35' inde uyku apne sendromu vardır (44). Horlama her iki cinste de görülmekte ancak erkeklerde daha sık oranda

izlenmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, orta yaşlı erkeklerin % 9-24' ünün, orta yaşlı kadınların ise % 4-14' ünün horladığını göstermektedir (45). Uyku apne sendromu, süt çocuklarında da görülmekte olup, ani çocuk ölümü sendromuna yol açabilmektedir (46).

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalar, uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle bunlara tanık olarak hekime başvurmasını sağlayan genellikle eşleri veya yakınlarıdır. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren de 2 dakikaya kadar uzayabilir. Apnenin, hasta veya hasta yakını tarafından tarif edilmesi OUAS' u düşündürülen en önemli veridir (47).

Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler (47,48). Bir çalışmada gündüz aşırı uyku hali olan hastalar arasında OUAS prevalansı erkeklerde % 84, kadınlarda % 60 bulunmuştur. Bu çalışma OUAS' lularda gündüz uyku halinin sık görülen, ancak spesifik olmayan bir semptom olduğunu göstermektedir (47). Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem Epworth uykululuk skalasıdır. Subjektif bir testtir. OUAS' un major semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku halini objektif olarak ortaya koyan test " Multipl Sleep Latency Test (MSLT) "dir. Bu test ile uykuya dalmak için geçen süre ölçülür. Normal insanlarda bu süre 10-15 dakika iken obstrüktif uyku apneli olgularda bu süre 1-2 dakikadır.

Sabah baş ağrıları, unutkanlık, hafıza kusurları, dikkat azlığı ve konsantrasyon bozukluğu gibi nöropsikolojik bozukluklar genellikle hastanın önemsemediği belirtilerdir. Uyku fragmentasyonuna bağlı olarak uykunun kalitatif ve kantitatif olarak bozulması, anksiyete, sinirlilik ve hatta depresyon gibi bozukluklara yol açabilir.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, libido azalması gibi cinsel problemler siktir. Bir çalışmada libido azalması ve impotans görülme sıklığı % 28 olarak saptanmıştır (47).

Risk faktörleri

Obstrüktif uyku apne sendromu için bilinen başlıca risk faktörleri obezite, geniş boyun çevresi, kraniyofasiyal anomaliler, hipotiroidizm ve akromegali'dir. Bu etkenler üst havayolu açıklığını farinks çevresindeki yağ dokuda artış (obezite) veya farinks içindeki dokuda artış (hipotiroidizm akromegali) nedeniyle daraltmakta, uyku sırasında yineleyen solunum bozukluklarını kolaylaştırmaktadır (49).

Hastalık fizyopatolojisinde temel yere sahip olan hava yolu büyüklüğünü, kemik yapısını, dil büyüklüğünü ve tonsilleri etkileyen genetik faktörler olduğu gibi obezite gibi kazanılmış faktörlerde mevcuttur ve önemlidir (21).

Obezite, havayolu çevresinde yağ birikimi ve kasların etkinliğini azaltma şeklinde etki ederek üst havayolu kapanma eğilimini arttırmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, OUAS' lu hastalarda, özellikle yumuşak damak seviyesinde üst havayolunun posterolateralinde olmak üzere faringeal havayolunun komşuluğunda yağ depolanmasında artış gösterilmiştir (50). Yine MRG çalışmalarında yumuşak damağın kendisinde de yağ depolanmasında artış gösterilmiştir (51). Morfolojik çalışmalarda da OUAS' lu hastaların uvulasında, yumuşak damağında yağ depolanmasında artış gösterilmiştir (52).

İlk vaka-bildirim çalışmalarında aile bireyleri arasında grup halinde OUAS saptanmıştır (53). Bununla birlikte bunun yalnızca ailesel obeziteye bağlı olduğu düşünülmüştür. Daha sonra yapılan obez olmayan ailesel grup halinde saptanan OUAS' lular da benzer yaş, kilo ve boylu kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anormal yüz yapısı, üst havayolu darlığı ve geniş uvula saptanmıştır (54). Tarama yöntemi ile kraniyofasiyal anomalilerin önceden saptanması bugün için değilse de gelecekte risk altındaki ailelere yardımcı olabilir (55).

Alkol ve benzodiyazepinler gibi sedatifler farinkteki kas tonusunu azaltarak horlamaya, horlayan kişilerde obstrüktif apneye neden olabilir.

Tanı yöntemleri

Polisomnografi: Uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek tanı aracı polisomnografidir (PSG). PSG' de temel olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedilir. Standart bir PSG kaydı hem REM hem de NREM evrelerini içermelidir. Uyku kaydı ve evrelemesi için standart bir PSG'de EEG (elektroensefalografi), EOG (elektrookülografi), EMG (elektromiyografi), EKG (elektrokardiyografi), oksijen saturasyonu, torako-abdominal solunum hareketi, vücut pozisyonu, oro-nazal hava akımı, özefagus basınç monitörizasyonu parametreleri bulunmalıdır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda karakteristik PSG bulguları (56);

- Yüzeysel uykuda (NREM evre 1, 2) artma, derin uykuda (nREM evre 3, 4) ve REM periyodunda azalma
- Sık tekrarlayan apneler, hipoapneler ve "arousal" lar (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler) saptanır.
- Klinik önemi olan olgularda AHI > 20' dir.
- Sık tekrarlayan oksijen desaturasyonu epizodları
- REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini ve oksijen desaturasyonunun derecesini ve süresini arttırmaktadır
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir
- Apne sırasında kalp hızı yavaşlar, postapneik dönemde ise hızlanır, aritmiler görülebilir.

Diğer yöntemler: Bu yardımcı tanısal yöntemler ise sefalometri, bilgisayarlı tomografi, MRG, floroskopi gibi üst havayollarının görüntülenmesini içeren yöntemlerdir. OUAS fizyopatolojisinde ve predispozisyonunda önemli yeri olan birçok kraniyofasiyal ve üst solunum yolu yumuşak doku anatomisine ait anormallikler bu yöntemler ile saptanabilir.

2.1.4. Tedavi

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde amaç; hastanın yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın ilerlemesini engellemek ve ek sağlık sorunlarının (hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, solunum yetersizliği) gelişimini önlemek ve gidermektedir.

Hastaların kilo vermeye özendirilmeleri, alkol, benzodiyazepin, sigara gibi uykuda üst hava yolunun açıklığını engelleyen ajanlardan kaçınmaları, yan yatmalarının önerilmesi koruyucu önlemlerdir ve hafif OUAS olgularında yeterli olabilir (57)

Obstrüktif uyku apne sendromu için geriye döndürülebilir nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Adenotonsiller hipertrofi gibi anatomik bozukluklar OUAS' na neden olabilir. Hava yolu açıklığını sağlamak için mandibüler ve dilin geriye düşmesini engelleyen cihazlar ile retroglossal kollaps önlenabilir. Ayrıca bu retroglossal kollaps, UFPF gibi cerrahi yöntemlerle de önlenabilir. Cerrahi yöntemler, düzeltilebilecek bir anatomik obstrüksiyon dışında n-CPAP tedavisi önerilmeyen veya kullanamayan OUAS hastalarına da önerilmektedir (58)

Tedavi yöntemleri arasında, etkinliği gösterilmiş ve yaygın olarak kullanılan yöntem n-CPAP' dır. Hangi hastaya nasıl tedavi seçileceği konusunda yeterli kanıt yoksa da kabul edilen n-CPAP tedavi endikasyonu, ağır OUAS hastaları ve AHİ değerinden bağımsız olarak gündüz uyku hali olan ve/veya hipertansiyonu olan OUAS hastalarıdır (58).

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde n-CPAP kullanımı 1981'de Sullivan ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. Etki mekanizması üst havayoluna basınç uygulanması ile intraluminal basıncı artırma, açıklığı sağlama ve koruma şeklindedir. Basınç sürekli aynı düzeyde inspirasyonda ve ekspirasyonda veriliyorsa CPAP, inspirasyon ve ekspirasyonda farklı veriliyorsa BPAP (bilevel positive airway pressure: çift düzeyli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi adı verilmektedir. n-CPAP tedavisi ile solunum çabası azalır, horlama ortadan kalkar, oksijen desatürasyonu azalır, nabız hızı dengelenir, kan basıncındaki oynamalar azalır, uyku yapısı düzelir, uyku

apnesi kaybolur veya azalır, artmış sempatik aktivite azalır ve artmış enerji harcaması azalır (58).

Solunum merkezini uyaran veya REM dönemini baskılayan ilaçlar tedavide denenmiş olmasına rağmen, bugün için OUAS' na etkili farmakolojik bir tedavi yoktur (58).

2.1.5. İlişkili olduğu kardiyovasküler hastalıklar

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; sistemik hipertansiyon, inme, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmiler, pulmoner hipertansiyondur.

Sistemik hipertansiyon: Obstrüktif uyku apne sendromunun en sık görülen kardiyovasküler sistem komplikasyonudur. OUAS' nun sistemik hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu yaş, cinsiyet, VKİ, alkol kullanımı, sigara gibi hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan ortak faktörler olması nedeniyle tartışmalıdır (59). OUAS ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmada bu değişkenler yeterli kontrol edilememiştir (60). Etkisi az veya orta derecede olmakla birlikte son yapılan popülasyon temelli çalışmalarda OUAS' nun hipertansiyon için bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur (13,14,15,61). Sistemik hipertansiyon gelişme riskinde OUAS şiddeti ile doğru orantılı bir ilişki mevcuttur (13). Wisconsin Sleep Cohort çalışmasında AHI > 15 olan hastalarda hipertansiyon gelişme riskinin uyku apnesi olmayan hastalara göre 4,5 kat arttığı saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, VKİ, sigara, alkol kullanımı gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltilme yapıldığında, artmış risk 2,9 kat olarak saptanmıştır (15). Günümüzde ilk kez OUAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında sayılmaktadır (62).

İnme: İnme geçiren hastalarda OUAS insidansı artmış olarak gözlenmiştir. Bir vaka-kontrol çalışmada horlaması olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında inme rölatif riskinde 10,3 artış bulunmuştur (63). Hipertansiyon, obezite, alkol, koroner arter hastalığı gibi katkıda bulunan faktörlere göre düzeltilme yapıldığında, OUAS öyküsü olan bireylerde inme

riskinde 8 kat artış olduğu gözlenmiştir (64). Springgs ve arkadaşları, horlama öyküsü olanlarda inme rölatif riskinde 3,2 artış olduğunu bildirmişlerdir (65). Yine Neau ve arkadaşları, habitüel horlaması olanlarda inme rölatif riskinde 3,37 artış olduğunu bildirmişlerdir (66).

Obstrüktif uyku apne sendromu ile inme arasındaki ilişkinin nedenleri arasında birçok faktör öne sürülmektedir. Apne sırasında serebral kan akımında dalgalanmalar olmaktadır. Birçok çalışmada, obstrüktif apne sırasında intrakraniyal basınç artışı olduğu ve serebral perfüzyonun azaldığı gösterilmiştir (67-69). Bir transkraniyal doppler çalışmasında, orta serebral arter kan akımında obstrüktif apne sırasında % 15 ila % 20 arasında azalış saptanmıştır (70). Apne sonlanmasında ise kan akımında % 15 artış, takipte ise bazal seviye ile karşılaştırıldığında % 23 azalış saptanmıştır (71). Hiperkapniye cevap olan serebral vazodilatasyonda azalma olduğu ve bunun n-CPAP tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır (72).

İskemik kalp hastalığı: İskemik kalp hastalığı ile OUAS arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar vardır. Bir çalışmada önemli OUAS olan hastalarda % 50 oranında iskemik kalp hastalığı saptanmıştır (73). Mooe ve arkadaşlarının çalışmasında anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilen olgularda polisomnografi ile erkeklerin % 37' sinde, kadınların % 30'unda OUAS (AHİ > 10) saptanmıştır (74,75). OUAS olan hastalarda OUAS' nun ciddiyeti ve noktürnal hipoksi ile korele gece ST-segment değişiklikleri mevcuttur (76-78).

Apne epizodlarına bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. OUAS' na bağlı koagülasyon anormalliklerinde artmış kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. OUAS' nda total serum fibrinojen ve kan vizkozitesinde artış saptanmıştır (79). OUAS olan hastalarda platelet aktivasyonunda, platelet agregasyonunda artış mevcuttur ve n-CPAP tedavisi ile normale dönmektedir (80). Doku-tipi plazminojen aktivatör inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitöründe artış ve fibrinolitik aktivitede azalma saptanmıştır (81).

Aterosklerozun önemli mekanizmalarından biride endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan inflamasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunun kanıtı olan asetilkolin ile yapılan kolinerjik stimülayona vazodilatasyon cevabı, OUAS olan hastalarda azalmıştır (82,83). Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan birçok mediatör OUAS olan hastalarda da anormal bulunmaktadır. Örneğin, C-reaktif protein (CRP) OUAS olan hastalarda yüksek bulunmaktadır (84). Hem CRP hem de interlökin 6 (IL-6) seviyeleri (OUAS hastalarda artar) n-CPAP tedavisi ile azalmaktadır (85). Reperfüzyon hasarlanmasına benzer şekilde tekrarlayan apne epizodlarına bağlı hipoksi ve ardından oluşan reoksijenizasyon vasküler endotelyumda oksidatif stresi indüklemektedir (86). Oksidatif strese bağlı oluşan serbest oksijen radikalleri kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Nötrofil süperoksit jenerasyonu, OUAS olan hastalarda belirgin olarak artmıştır ve n-CPAP tedavisi ile azalmaktadır (87).

Konjestif kalp yetersizliği: OUAS konjestif kalp yetersizliği ile ilişkilidir (88). Uyku-solunum problemleri konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda primer olarak obstrüktif olabildiği gibi primer olarak santral (Cheyne-Stokes solunumu, santral uyku apne sendromu) olabilmektedir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumun sebebi artmış karbondioksit kemosensitivitesi ve hiperventilasyondur (89,90). Yine konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda artan santral venöz basıncı, üst hava yollarında ödem oluşturarak kollapsa neden olabilmektedir (91).

Primer nedenin obstrüktif apne olduğu hastalarda, konjestif kalp yetersizliğinin nedeni ise apneler sırasında oluşan intratorasik negatif basıncın, eşlik edebilecek hipertansiyonun ve koroner arter hastalığının olabileceği düşünülmektedir (92). OUAS, hem sistolik fonksiyon hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Hedner ve ark. LV hipertrofinin normotansif OUAS' lu hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir (93).

Konjestif kalp yetersizliği olan santral uyku apne sendromlu hastalarda n-CPAP tedavisinin LV fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmiştir (94). LV

fonksiyon bozukluğu olan OUAS' lu hastalarda da n-CPAP veya UPFP ile düzelme olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (95).

Kardiyak aritmiler: Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda kardiyak aritmi ve ileti bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Bu konuda, 1977 yılından beri birçok araştırma yayınlanmıştır. Obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili en sık gözlenen aritmi kalp hızında görülen döngüsel varyasyondur. Bu varyasyon apne sırasında progresif bradikardi gelişimi ve apne dönem sonunda solunumun sağlanması ile taşikardi gelişimi ile karakterizedir. Apne sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basıncın artışı nervus vagusu ve hipokseminde karotid cisimciği uyarması ile bradiaritmiler oluşmaktadır. "Arousal" oluşumu ile apnenin sonlanması vagal stimülasyonu azaltmakta katekolamin salınımı artmakta ve böylece taşiaritmiler oluşmaktadır (25). Guillemineault ve arkadaşlarının 400 olguluk geniş serisinde; % 7 sinüzal bradikardi, % 11 sinüzal arrest, % 8-20 AV blok saptanmıştır (96). Bu bradiaritmiler OUAS' nun ciddiyeti ile ilişkilidir ve n-CPAP tedavisi ile normale dönebilmektedir (97,98). En sık görülen taşiaritmiler ise ventriküler erken vurulardır. Prematür ventriküler vuru prevalansı, AHI ve noktürnal desatürasyon derecesi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (99-101) Ventriküler taşikardi ve supraventriküler taşkardilerin OUAS ile ilişkili olduğu ve n-CPAP tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (102).

Pulmoner hipertansiyon: Yapılan ilk çalışmalarda pulmoner ve kardiyak hastalık varlığı kontrol edilmemesi nedeniyle OUAS' lu hastalarda, pulmoner hipertansiyon prevalansı % 60 olarak bildirilmiştir ve bu durum gece hipoksileriyle açıklanmıştır (103) Daha sonra yapılan çalışmalarda ise OUAS' lu hastalarda pulmoner arter basıncında ani artışların sık olduğu, ancak, kanıtlanmış pulmoner hipertansiyonun yaklaşık % 20 oranında görüldüğü öne sürülmüştür (104). Bu çalışmalarda OUAS' nun ciddiyeti ile pulmoner hipertansiyon ciddiyeti her zaman korele bulunmamıştır, fakat VKİ, parsiyel oksijen basıncının düşüklüğü gibi bazı faktörlerle orta derecede pulmoner hipertansiyonun ilişkili olduğu bildirilmiştir. İki çalışmada n-CPAP tedavisi ile pulmoner arter basıncının

düştüğü saptanmıştır. Sonuç olarak OUAS' lu hastalarda pulmoner hipertansiyon siktir ve n-CPAP tedavisi ile düzelmektedir (105,106).

2.2. Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku doppler ekokardiyografi tekniği, konvansiyonel pulsed doppler' in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir (107).

Temelde aynı prensip olmasına rağmen DDE tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli doku doppler ekokardiyografi (RDDE): İki boyutlu RDDE ve M-mod RDDE olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar (107).

2. Pulsed wave doku doppler ekokardiyografi (PWDDE): Örnekleme volümü miyokarda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece örnekleme volümünün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (107).

Normal pulsed wave doku doppler ekokardiyografi paterni

Pulsed wave doku doppler ekokardiyografi tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir.

PWDDE ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalarıdır;

1. İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp

rotasyonel hareket eder. İzovolümik kontraksiyon PWDDE ile bölgesel olarak değerlendirildiği için "Bölgesel İVK" olarak ifade edilir (107).

2. Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır (107).

Diyastolde ise PWDDE ile üç dalga kaydedilir;

1. İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PWDDE ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı "Bölgesel İVR" olarak isimlendirilir (107).

2. Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. Em dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan Em dalgası direkt olarak miyokard relaksasyona bağlı olup ön-yükten kısmen bağımsızdır (107).

Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDDE ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3. Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (Am) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır. Am dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir.

PWDDE' nin klinik kullanımı ve önemi

Pulsed wave doku doppler ekokardiyografi ile mitral anüler ve triküsbit anüler hızların belirlenmesi LV ve RV' nin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesinde önemlidir.

Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Ancak transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan Mit E hızının (erken diyastolik mitral doluş hızı) ve Mit E/Mit A (Mit A: Geç diyastolik mitral doluş hızı) oranının belirleyicileri, sadece LV relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda ön-yük, sistol sonu volüm ve LV diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple Mit E ve Mit E/Mit A değerlerindeki değişiklikler sadece LV diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı değildir. Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde Mit E ve Mit E/Mit A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri safhalarında sol atriyum (LA) basıncının yükselmesi, doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. Mit E hızı ve Mit E/Mit A oranı, LA basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde önemli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir. PWDDE' nin bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Em normalden önemli ölçüde daha düşüktür. Em hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik fonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür. Em/Am oranı sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte giderek küçülür.

Sistolik mitral lateral anüler hız ile LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) arasında anlamlı bağıntı mevcuttur. Eşik değeri $> 7,5$ cm/sn olarak kabul edildiğinde, normal genel LV fonksiyonunu öngörmede % 79 duyarlılığa ve % 99 özgüllüğe sahiptir (108). Sistolik mitral lateral anüler hız, radyonüklid

ventrikülografideki LVEF ile diğer ekokardiyografi parametrelerine göre daha iyi korelasyon göstermektedir (109,110).

Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde, erken diyastoldeki mitral anüler hızın (Em) önemli değer taşıdığı gösterilmiştir. Em, LV' nin diyastolik fonksiyonunun duyarlı bir göstergesidir. PWDDE, transmitral akım incelemesi ile birlikte değerlendirilerek sol ventrikül diyastol sonu basıncı hesaplanabilmektedir. Mitral akım erken diyastolik hızının, erken diyastolik mitral anüler hızı oranı invaziv olarak ölçülen LV diyastol sonu basıncı ile korele bulunmuştur. Bu değer 15' i aştığında, dolun basıncının 15 mmHg' nin altında olma olasılığı son derece düşüktür (111).

Wang ve arkadaşları, mitral anüler sistolik ve diyastolik hızların farklı kalp hastalıkları olan bir grup hastadaki prognostik değerini inceleyen ilk araştırmacıdır. Bu araştırmada, Em ve Sm hızındaki azalış ile mortalite arasında belirgin ilişki saptanmıştır (112). Willenheimer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Sm hızı 6,4 cm/sn' nin altında olan bireylerde mortalite % 37 olarak bulunmuş, buna karşın 10 cm/sn' nin üstünde olan bireylerin tümünün sağ kaldığı belirlenmiştir (113).

Triküsbit anüler sistolik hız (St) ile RV ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) arasında orta derecede bir korelasyon vardır. St' nin 11,5 cm/sn' den küçük olması, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu % 90 duyarlılık ve % 85 özgüllükle öngörebilmektedir (114).

3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu: Çalışma Antalya ili ve Akdeniz bölgesindeki komşu illere hizmet veren, tersiyer bir merkez olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütülen prospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Üniversite hastanesinin göğüs hastalıkları polikliniğine horlama, tanıklı apne, gündüz uyku hali gibi yakınmalarla başvuran OUAS' dan şüphelenilen ve polisomnografi laboratuvarında inceleme yapılan ve $AHI > 5$ olan ve uyku solunum bozukluğuna neden olabilecek sekonder bir nedeni olmayan 62 hasta çalışma grubuna (OUAS grubu) alındı. Aynı dönem içinde horlama yakınması ile başvuran hastalardan polisomnografi laboratuvarında $AHI < 5$ olan 29 hastada kontrol grubuna dahil edildi. Tüm hastalardan göğüs hastalıkları polikliniğinde ayrıntılı tıbbi öykü alınarak, fizik bakı uygulandı. Hastalarda dışlama kriterleri olan karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, hipertiroidi ve hipotirodiyi belirlemek için total kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Kardiyoloji polikliniğinde elektrokardiyografik ve ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ayrıca OUAS tanısı ile tedavi (n-CPAP veya UPFP) uygulanan hastalara tedavi sonrası 6 ayda tekrar elektrokardiyografik ve ekokardiyografik inceleme yapılarak tedavinin etkinliği değerlendirildi. Kardiyoloji polikliniğinde tüm uygulama ve değerlendirmeler tek bir kardiyolog tarafından yapıldı.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1) Santral uyku apne sendromu olarak tanımlanan santral apne indeksi > 5 /saat olan ve obstrüktif apne indeksi < 5 /saat olan hastalar
- 2) Kardiyopulmoner durumu kararsız olarak tanımlanan solunum yetmezliği, bronkopulmoner enfeksiyon ve 2 ay öncesine kadar konjestif kalp yetersizliği öyküsü olan hastalar
- 3) Kararlı ve kararsız angina pectoris tanımlayan, daha önceden elektrokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar
- 4) Kalp kapak hastalığı, kalıcı atriyal fibrilasyon veya konjenital kalp hastalığı olan hastalar

5) Hipertiroidi, hipotiroidi, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar

Polisomnografi: Uyku monitorizasyonu için 16 kanallı video kayıtlı digital polisomnografi cihazı (Embla SX Proxy) kullanıldı. Polisomnografik işlemde, 4 kanal elektroensefalografi (EEG), 2 kanal elektrookülografi (EOG), submental elektromiyografi (EMG), nasal termistör, torasik ve abdominal hareket, oksijen saturasyonu, anterior-tibialis EMG, elektrokardiyografi (EKG) ve horlama sesi kaydedildi. Uyku evrelemesi Rechtschaffen ve Kales' in kriterlerine göre yapıldı (95). Hastalar OUAS ciddiyetine göre ciddi (AHI > 30) (Grup C) ile hafif (AHI = 5-14) ve orta (AHI = 15-30) (Grup B) derecede olmak üzere ayrıca iki alt gruba ayrılarak kontrol grubuyla (Grup A) karşılaştırıldı.

Kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi: Tüm hastaların boy ve kiloları ölçüldü ve vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlığın boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Diyabetes mellitus (DM) açlık kan şekerinin ≥ 125 mg/dl olması veya önceden DM tanısı konularak tedavi görmekte olan hastalar olarak tanımlandı. Sistemik arteriyel hipertansiyon sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması (diyabetikler için $> 130/80$ mmHg) veya daha önce sistemik hipertansiyon tanısı konularak tedavi almakta olan hastalar olarak tanımlandı.

Ekokardiyografi: Polisomnografi laboratuvarında incelemeye alınan hastaların sonucu öncesinde bilinmeksizin ekokardiyografik incelemeleri, tek bir kardiyolog tarafından 2,5 MHz' lik elektronik problu bir cihaz (General Electric Medical System; Vingmed Sound-Vivid Five, Horden, Norway) ile yapıldı. Tüm hastaların, lateral dekübit pozisyonunda iken, Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin (ASE) önerilerine göre standart olarak parasternal uzun ve kısa aks, apikal iki, dört ve beş boşluk kesitleri alınarak iki boyutlu, M-mod ve doppler ölçümleri yapıldı (115-117). Parasternal uzun aksta LV' e dik bir kesit düşülerek Penn Konvansiyonuna göre (endokardiyal sınırlar duvar kalınlıklarına değil ventrikül çaplarına dahil edildi) M-mod ölçümleri yapıldı (118). Ardışık üç ölçümün

ölçümleri alınarak anatomik geçerliliği kanıtlanmış olan Devereux formülü ile LV kitlesi hesaplandı: [LV kitlesi (gram) = 1,04 x [IVSD + PWD + LVEDÇ³ - (LVEDÇ)³] - 13,6] (IVSD: İnterventriküler septum kalınlığı, PWD: Arka duvar kalınlığı, LVEDÇ: LV diyastol sonu çapı) (18-120). LV kitle indeksi (LVMI), boya göre (LV kitle / boy^{2,7}) hesaplandı. LV hipertrofisi (LVH) varlığı cinsiyete göre; erkekler için LVMI > 49,2 gr/m^{2,7}, kadınlar için LVMI > 46,7gr/m^{2,7} olarak tanımlandı (21). LV sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile LV ejeksiyon fraksiyonu Teicholz formülüyle hesaplandı. LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile mitral giriş akımları (Mit E ve Tri A dalgaları) ile deselerasyon zamanı (DT), izovolümik relaksasyon zamanı (IVRT) kullanıldı. RV diyastolik fonksiyonların belirlenmesi amacı için triküsbit giriş akımları (Tri E ve Tri A dalgaları) kullanıldı. Mitral E, A dalgaları ile DT ölçümü ve triküsbit E ve A dalgaları apikal dört boşluk kesitinde pulsed wave-doppler örnekleme volümünün mitral yapraklarının ucuna ve triküsbit yapraklarının ucuna, anüler düzleme dik olarak yerleştirilmesi ile alınan sinyallerden hesaplandı. DT; E dalgasının tepesinden deselerasyon eğiminin bazal çizgiyi kestiği ana kadar geçen süre olarak hesaplandı. IVRT için continuous wave-doppler örnekleme volümü apikal 5 boşluk kesitinde hem mitral giriş akımının hem de aortik ejeksiyon sinyallerini kaydedecek şekilde LV çıkış yoluna yerleştirildi. Aortik ejeksiyonun bitişi-aortik kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması-E dalgasının başlaması arasındaki zaman IVRT olarak ölçüldü Aynı cihaz ile doku doppler inceleme yapıldı. PWDDE ile LV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla sistolik mitral lateral anüler hız (Sm), diyastolik erken ve geç mitral lateral anüler hızları (Em ve Am) kaydedildi. RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla sistolik triküsbit anüler hız (St), diyastolik erken ve geç triküsbit anüler hızları (Et ve At) hesaplandı.

İstatistik değerlendirme: Sürekli değişkenler 'mean ± standart sapma (SD)', kategorik değişkenler sayım (n) ve yüzde (%) değerleri olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile incelendi. Sayısal

değişkenlerin dağılımlarını belirlemek için Kolmogrov-Smirnov Normalite testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Student-T testi, dağılımı normal olmayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Üç veya daha fazla grup karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Tek Yönlü ANOVA testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çok gözlü Ki-Kare testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Eşleştirilmiş T-testi ile incelendi. Tüm veriler standart bir istatistiksel yazılım (SPSS ver 11,5; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ile değerlendirildi ve p değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

Genel Klinik Özellikler

Çalışmaya OUAS olan 62 hasta ve kontrol grubu olarak horlama şikayeti olmayan ama PSG ile OUAS saptanmayan 29 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri çizelge 4.1' de özetlenmiştir. OUAS olan hastaların yaş ortalaması, OUAS olmayan hastaların % 65,5' u erkekti ve erkek hasta oranı kontrol grubunda anlamlı oranda ($p=0,004$) daha fazlaydı. OUAS grubu ile kontrol grubu arasında yaş, VKİ, sigara içme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon, OUAS grubunda kontrol grubundan daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çizelge 4.1: OUAS grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri

Demografik özellikler	OUAS grubu (n=62) (mean \pm SD)	Kontrol grubu (n=29) (mean \pm SD)	P değeri
Yaş (yıl)	51,97 \pm 10,78	48,97 \pm 10,07	AD
VKI (kg/m^2)	30,52 \pm 5,0	28,72 \pm 4,19	AD
Erkek (n) (%)	56 (% 90,3)	10 (% 65,5)	0,004
Kadın (n) (%)	22 (% 35,5)	10 (% 34,5)	AD
İsmo (n) (%)	23 (% 37,1)	6 (% 20,7)	AD
DM (n) (%)	3 (% 4,8)	0 (% 0)	AD

Temel Ekokardiyografi Bulguları

OUAS grubu ile kontrol grubunun temel ekokardiyografi bulguları çizelge 4.2' de özetlenmiştir. Her iki grupta sol ventrikül diyastol sonu çapının ortalamaları (LVEDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapının ortalamaları (LVESÇ) ve LA çapının ortalamaları normal sınırdı idi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Septal (IVSD) ve arka duvar (PWD) kalınlıklarının ortalamaları OUAS grubunda kontrol grubuna göre sırası (10,75 \pm 1,94 ve 10,47 mm; 10,91 \pm 1,53 ve 9,83 \pm 2,08 mm) ile istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

anlamli oranda artmiş bulundu ($p=0,045$; $p=0,006$). LVM, OUAS grubunda kontrol grubuna göre sırası ($240,30 \pm 65,88$ gr; $212,08 \pm 55,30$ gr) ile istatiksels olarak anlamli oranda artmiş bulundu ($p=0,049$). Fakat LVMİ ve LVH varlığı, OUAS grubunda daha fazla olduğu halde bu fark istatiksels olarak anlamli değildi. LVEF, her iki grupta normal sınırdıydı fakat OUAS grubunda diğer gruba göre daha düşük saptandı ($\% 63,00 \pm 7,45$; $\% 66,82 \pm 6,70$; $p=0,021$).

Çizelge 4.2: OUAS grubu ile kontrol grubunun temel ekokardiyografi bulguları

Temel Ekokardiyografi Bulguları	OUAS grubu (n=62) (mean \pm SD)	Kontrol grubu (n=29) (mean \pm SD)	P değeri
LVEDÇ (mm)	48,04 \pm 4,85	48,16 \pm 3,88	AD
LVESÇ (mm)	32,01 \pm 4,35	30,34 \pm 4,03	AD
LVEF (%)	63,00 \pm 7,45	66,82 \pm 6,70	0,021
IVSD (mm)	10,75 \pm 1,94	9,86 \pm 1,47	0,045
PWD (mm)	10,91 \pm 1,53	9,83 \pm 2,08	0,006
LA (mm)	37,17 \pm 5,33	35,08 \pm 5,22	AD
LVM (gr)	240,30 \pm 65,88	212,08 \pm 55,30	0,049
LVMİ (gr/ m ²)	56,85 \pm 17,47	52,57 \pm 16,48	AD
LVH (n) (%)	41 (% 66,1)	14 (% 48,2)	AD

Doppler Ekokardiyografi Bulguları

OUAS grubu ile kontrol grubunun doppler ekokardiyografi bulguları çizelge 4.3' te özetlenmiştir. Mitral akım hızlarına bakıldığında Mit E dalgası her iki grupta benzer bulunurken Mit A dalgasının OUAS grubunda artmış olduğu görüldü ($p<0,001$). Mit E/A oranı da OUAS grubunda anlamli olarak düşüktü ($0,9579 \pm 0,2569$ m/sn; $1,1786 \pm 0,3331$ m/sn: $p=0,002$). IVRT ve DT, OUAS grubunda kontrol grubuna göre (sırası ile $118,5 \pm 20,1$ ve $104,1 \pm 14,0$ msn; $219,6 \pm 49,9$ ve $189,8 \pm 47,9$ msn) uzamış bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,009$). Triküsbit akım hızlarına

bakıldığında Tri E dalgası, OUAS grubunda kontrol grubuna göre sırası ile ($0,5696 \pm 0,1281$; $0,6297 \pm 0,083$ m/sn) anlamlı oranda azalmış ($p=0,007$) iken Tri A dalgasında sırası ile ($0,6371 \pm 0,1444$; $0,5676 \pm 0,1504$ m/sn) anlamlı oranda artış izlendi ($p=0,023$). Tri E/A oranı da OUAS grubunda kontrol grubuna göre sırası ile ($0,9295 \pm 0,2864$; $1,1541 \pm 0,2414$) anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0,001$).

Çizelge 4.3: OUAS grubu ile kontrol grubunun doppler ekokardiyografi bulguları

Doppler Ekokardiyografi Bulguları	OUAS grubu (n=62) (mean \pm SD)	Kontrol grubu (n=29) (mean \pm SD)	P değeri
Mit E (m/sn)	$0,7792 \pm 0,1663$	$0,7731 \pm 0,1778$	AD
Mit A (m/sn)	$0,8684 \pm 0,2279$	$0,6897 \pm 0,2114$	<0,001
Mit E/A oranı	$0,9579 \pm 0,2569$	$1,1786 \pm 0,3331$	0,002
IVRT (msn)	$118,5 \pm 20,1$	$104,1 \pm 14,0$	0,001
DT (msn)	$219,6 \pm 49,9$	$189,8 \pm 47,9$	0,009
Tri E (m/sn)	$0,5696 \pm 0,1281$	$0,6297 \pm 0,083$	0,007
Tri A (m/sn)	$0,6371 \pm 0,1444$	$0,5676 \pm 0,1504$	0,023
Tri E/A oranı	$0,9295 \pm 0,2864$	$1,1541 \pm 0,2414$	<0,001

PWDDE bulguları

OUAS grubu ile kontrol grubunun PWDDE bulguları çizelge 4 4' te özetlenmiştir. LV sistolik fonksiyonlarını gösteren lateral mitral anüler sistolik hız (Sm) her iki grupta benzer bulundu. RV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile bakılan triküsbit anüler sistolik hız (St) ise OUAS grubunda kontrol grubuna göre sırası ile ($14,44 \pm 3,44$ cm/sn; $16,17 \pm 3,71$ cm/sn) anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,012$). LV diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan Em, Em/Am parametreleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0,001$). RV diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan Et, Et/At parametreleri de benzer şekilde OUAS grubunda daha düşüktü ($p<0,001$).

Çizelge 4.4: OUAS grubu ile kontrol grubunun PWDDE bulguları

PWDDE Bulguları	OUAS grubu (n=62) (mean ± SD)	Kontrol grubu (n=29) (mean ± SD)	P değeri
Sm (cm/sn)	9,91 ± 2,48	9,69 ± 1,98	AD
Em (cm/sn)	8,88 ± 2,49	12,07 ± 2,92	<0,001
Am (cm/sn)	12,89 ± 1,65	10,66 ± 2,07	AD
Em/Am oranı	0,847 ± 0,333	1,1684 ± 0,342	<0,001
St (cm/sn)	14,44 ± 3,44	16,17 ± 3,71	0,012
Et (cm/sn)	8,87 ± 2,45	15,03 ± 3,78	<0,001
At (cm/sn)	16,79 ± 4,53	17,00 ± 4,11	AD
Et/At oranı	0,5484 ± 0,1817	0,9141 ± 0,2929	<0,001

Korelasyon analizi

Tüm hastalara bakıldığında AHİ ile VKİ, IVSD, PWD, LVM ve LVMİ arasında pozitif bağıntı saptandı. Diyastolik fonksiyonları gösteren Mit E/A, Tri E/A, Em, Em/Am, Et, Et/At parametreleri ile AHİ arasında negatif bağıntı saptandı (Çizelge 4.5).

OUAS' nun ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların temel ekokardiyografi bulguları

Gruplar arasında LVEDÇ, LVESÇ, LA, LVEF, LVMİ ve LVH varlığı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. IVSD, PWD ve LVM değerleri hastalık ciddiyetine paralel olarak artmakta idi, fakat bulunan istatistiksel fark grup A'ya göre C' de bu parametrelerin daha yüksek olmasına bağlıydı (p değerleri < 0,05) (Çizelge 4.6).

OUAS' nun ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların doppler ekokardiyografi bulguları

LV diyastolik fonksiyonlarını gösteren Mit E/A, RV diyastolik fonksiyonlarını gösteren Tri E/A parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı. Bu istatistiksel farklılık, grup B ve grup C' de bu parametrelerin grup A' ya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olmasına bağlıydı. Gruplar karşılaştırıldığında IVRT istatistiksel olarak farklı

Çizelge 4.5: Univariante analizde AHİ korelasyonları

	AHİ	
	r katsayısı	p değeri
Yaş (yıl)	-0,80	AD
VKI (kg/m ²)	0,389	<0,001
IVSD (mm)	0,314	0,002
PWD (mm)	0,297	0,004
LVM (gr)	0,273	0,009
LVMİ (gr/ m ^{2.7})	0,279	0,007
Mit E (m/sn)	0,185	AD
Mit A (m/sn)	0,385	<0,001
Mit E/A oranı	-0,256	0,014
IVRT (msn)	0,162	AD
DI (msn)	0,128	AD
Tri E (m/sn)	-0,157	AD
Tri A (m/sn)	0,126	AD
Tri E/A oranı	-0,259	0,017
Sm (cm/sn)	-0,021	AD
Em (cm/sn)	-0,319	0,002
Am (cm/sn)	-0,067	AD
Em/Am oranı	-0,237	0,024
St (cm/sn)	-0,129	AD
Et (cm/sn)	-0,417	<0,001
At (cm/sn)	0,003	AD
Et/At oranı	-0,353	0,001

bulundu. Bu fark IVRT' nin grup B ve grup C' de grup A' ya göre anlamlı olarak uzamış olmasına bağlıydı. DT ise yalnız grup C' de grup A' ya göre anlamlı olarak uzun bulundu (p değerleri < 0,05) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.6: OUAS' nun ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların temel ekokardiyografi bulguları

Temel Ekokardi-yografi Bulguları	Grup A (n = 29) (mean ± SD)	Grup B (n = 30) (mean ± SD)	Grup C (n = 32) (mean ± SD)	P değeri *
LVEDÇ (mm)	48,16 ± 3,88	47,58 ± 4,62	48,47 ± 5,10	
LVESÇ (mm)	30,34 ± 4,03	31,12 ± 3,63	32,85 ± 4,83	
LVEF (%)	66,82 ± 6,70	63,13 ± 7,69	62,87 ± 7,33	
IVSD (mm)	9,86 ± 1,47	10,34 ± 2,03	11,13 ± 1,80	AC:0,018
PWD (mm)	9,83 ± 2,08	10,71 ± 1,50	11,09 ± 1,56	AC:0,015
LA (mm)	35,08 ± 5,22	37,19 ± 5,27	37,15 ± 5,47	
LVM (gr)	212 ± 55,3	226 ± 51,8	253 ± 75,1	AC:0,028
LVMİ (gr/m ^{2.7})	52,5 ± 16,4	51,2 ± 11,4	60,8 ± 20,1	
LVH (n) (%)	14 (% 48,2)	18 (% 60)	23 (% 71,8)	

(grup A: Kontrol grubu)

(grup B: Hafif-orta derecede OUAS)

(grup C: Ciddi derecede OUAS olan hastalar)

*P değeri sütunu boş olan parametreler için tüm gruplar arası, diğer kutucuklarda ilgili p değeri belirtilmemiş gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.

Çizelge 4.7: OUAS' un ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların doppler ekokardiyografi bulguları

Doppler Ekokardiyografi Bulguları	Grup A (n = 29) (mean ± SD)	Grup B (n = 30) (mean ± SD)	Grup C (n = 32) (mean ± SD)	P değeri*
Mit E (m/sn)	0,77 ± 0,17	0,69 ± 0,12	0,85 ± 0,16	BC:<0,001
Mit A (m/sn)	0,68 ± 0,21	0,80 ± 0,22	0,91 ± 0,20	AC:<0,001
Mit E/A oranı	1,17 ± 0,33	0,90 ± 0,24	0,97 ± 0,25	AB:0,001 AC:0,016
IVRT (msn)	104 ± 14	121 ± 24	115 ± 14	AB:0,005 AC:0,007
DT (msn)	189 ± 47	216 ± 51	222 ± 48	AC:0,031
Tri E (m/sn)	0,62 ± 0,08	0,58 ± 0,14	0,55 ± 0,10	
Tri A (m/sn)	0,56 ± 0,15	0,64 ± 0,16	0,63 ± 0,12	
Tri E/A oranı	1,15 ± 0,24	0,95 ± 0,34	0,90 ± 0,22	AB:0,027 AC:0,002

* P değeri sütunu boş olan parametreler için tüm gruplar arası, diğer kutucuklarda ilgili p değeri belirtilmemiş gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.

OUAS' nun ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların PWDDE bulguları

Gruplar arasında LV sistolik fonksiyonlarını gösteren Sm ile RV sistolik fonksiyonlarını gösteren St parametreleri benzer bulundu. LV diyastolik fonksiyonlarını gösteren Em, Em/Am parametreleri ile RV diyastolik fonksiyonlarını gösteren Et, Et/At parametreleri, gruplar

...laştırıldığında istatistiksel olarak farklıydı. Bu farklılık, grup B ve grup A'ya göre bu parametrelerin anlamlı olarak düşük bulunmasına bağlıdır (p değerleri < 0,05) (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8: OUAS' un ciddiyetine göre gruplandırılan hastaların ANCOVA bulguları

ANCOVA bulguları	Grup A (n = 29) (mean ± SD)	Grup B (n = 30) (mean ± SD)	Grup C (n = 32) (mean ± SD)	P değeri*
...	9,6 ± 1,9	9,5 ± 2,5	10,2 ± 2,4	
...	12,0 ± 2,9	8,6 ± 2,3	9,0 ± 2,6	AB:<0,001 AC:<0,001
...	10,6 ± 2,0	10,9 ± 2,7	14,7 ± 2,2	
...	1,16 ± 0,34	0,84 ± 0,33	0,84 ± 0,33	AB:0,001 AC:0,001
...	16,1 ± 3,7	14,0 ± 2,7	14,8 ± 4,0	
...	15,0 ± 3,7	8,7 ± 2,3	9,0 ± 2,5	AB:<0,001 AC:<0,001
...	17,0 ± 4,1	16,0 ± 4,0	17,4 ± 4,9	
...	0,91 ± 0,29	0,55 ± 0,17	0,54 ± 0,18	AB:<0,001 AC:<0,001

... sütunu boş olan parametreler için tüm gruplar arası, diğer ilgili p değeri belirtilmemiş gruplar arasında anlamlı farklılık

OUAS' unda tedavinin etkinliğinin doppler ekokardiyografi ve PWDDE ile karşılaştırılması

OUAS tedavisi için n-CPAP (11) ve UPFP (8) uygulanan toplam 19 hastanın tedavi sonrası değerleri bazal parametreleri ile karşılaştırıldı. Çizelge 4.9' da tedavi öncesi ve sonrası doppler ekokardiyografi, çizelge 4.10' da ise PWDDE bulguları özetlenmiştir. n-CPAP tedavisinin etkinliği, çizelge 4.11 ve 4.12'de, UPFP tedavisinin etkinliği, çizelge 4.13 ve çizelge 4.14' de özetlenmiştir. Her iki tedavi modalitesi bir arada değerlendirildiğinde, LV sistolik fonksiyonlarını gösteren Sm, RV sistolik fonksiyonlarını gösteren St parametresinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Diyastolik fonksiyonları gösteren parametrelere bakıldığında LV için Mit E/A, IVRT, DT, Em, Em/Am ile RV için Tri E/A, Et, Et/At parametrelerinde anlamlı düzelme izlenmiştir (p değerleri < 0,05). Bu düzelme, tedavi modaliteleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde n-CPAP tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı iken UPFP tedavisinde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamaktadır.

Çizelge 4.9: OUAS hastalarının (n-CPAP veya UPFP) tedavi öncesi ve sonrası doppler ekokardiyografi bulguları

Doppler Ekokardiyografi Bulguları	Tedavi Öncesi (n = 19) (mean ± SD)	Tedavi Sonrası (n = 19) (mean ± SD)	P değeri
Mit E (m/sn)	0,80 ± 0,15	0,71 ± 0,19	AD
Mit A (m/sn)	0,89 ± 0,23	0,70 ± 0,17	0,007
Mit E/A oranı	0,93 ± 0,22	1,09 ± 0,20	0,024
IVRT (msn)	116 ± 16	101 ± 15	0,001
DT (msn)	221 ± 39	190 ± 41	0,002
Tri E (m/sn)	0,55 ± 0,08	0,50 ± 0,11	AD
Tri A (m/sn)	0,64 ± 0,17	0,51 ± 0,13	0,007
Tri E/A oranı	0,90 ± 0,25	1,11 ± 0,16	0,011

Çizelge 4.10: OUAS hastalarının (n-CPAP veya UPFP) tedavi öncesi ve sonrası PWDDE bulguları

PWDDE Bulguları	Tedavi Öncesi (n = 19) (mean ± SD)	Tedavi Sonrası (n = 19) (mean ± SD)	P değeri
Sm (cm/sn)	10,4 ± 2,6	10,6 ± 2,8	AD
Em (cm/sn)	8,7 ± 2,4	11,8 ± 3,3	0,004
Am (cm/sn)	17,2 ± 2,9	11,1 ± 2,0	AD
Em/Am oranı	0,81 ± 0,30	1,07 ± 0,27	0,013
St (cm/sn)	13,7 ± 3,0	14,4 ± 3,6	AD
Et (cm/sn)	7,7 ± 2,0	11,0 ± 3,8	<0,001
At (cm/sn)	15,4 ± 3,2	15,5 ± 5,3	AD
Et/At oranı	0,496 ± 0,088	0,766 ± 0,234	<0,001

Çizelge 4.11: n-CPAP tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası doppler ekokardiyografi bulguları

Doppler Ekokardiyografi Bulguları	n-CPAP Tedavi Öncesi (n = 11) (mean ± SD)	n-CPAP Tedavi Sonrası (n = 11) (mean ± SD)	P değeri
Mit E (m/sn)	0,78 ± 0,15	0,69 ± 0,25	AD
Mit A (m/sn)	0,94 ± 0,28	0,74 ± 0,18	AD
Mit E/A oranı	0,88 ± 0,24	1,06 ± 0,21	AD
IVRT (msn)	114 ± 18	95 ± 13	0,005
DT (msn)	216 ± 41	177 ± 41	0,017
Tn E (m/sn)	0,64 ± 0,17	0,51 ± 0,13	AD
Tn A (m/sn)	0,68 ± 0,18	0,54 ± 0,15	AD
Tn E/A oranı	0,89 ± 0,23	1,14 ± 0,19	0,015

n-CPAP tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası

	n-CPAP Tedavi Öncesi (n = 11) (mean ± SD)	n-CPAP Tedavi Sonrası (n = 11) (mean ± SD)	P değeri
	9,9 ± 2,8	9,8 ± 1,9	AD
	8,9 ± 2,9	13,0 ± 3,5	0,006
	10,8 ± 2,3	11,8 ± 1,8	AD
	0,830 ± 0,280	1,137 ± 0,306	0,037
	14,7 ± 3,1	15,3 ± 4,2	AD
	8,2 ± 2,1	13,2 ± 3,7	0,001
	16,3 ± 3,0	16,6 ± 5,7	AD
	0,499 ± 0,090	0,844 ± 0,250	0,001

UPFP tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası doppler

bulguları

	UPFP Tedavi Öncesi (n = 8) (mean ± SD)	UPFP Tedavi Sonrası (n = 8) (mean ± SD)	P değeri
	0,82 ± 0,15	0,73 ± 0,07	AD
	0,83 ± 0,11	0,66 ± 0,15	0,017
	0,99 ± 0,18	1,14 ± 0,20	AD
	118 ± 13	110 ± 14	AD
	227 ± 38	208 ± 36	AD
	0,52 ± 0,08	0,50 ± 0,11	AD
	0,59 ± 0,14	0,46 ± 0,10	0,048
	0,93 ± 0,28	1,07 ± 0,12	AD

Tablo 4.14: UPFP tedavisi alanların tedavi öncesi ve sonrası PWDDE Bulguları

PWDDE Bulguları	UPFP Tedavi Öncesi (n = 8) (mean ± SD)	UPFP Tedavi Sonrası (n= 8) (mean ± SD)	P değeri
Sn (cm/sn)	11,2 ± 2,1	11,8 ± 3,4	AD
Am (cm/sn)	8,6 ± 1,6	9,8 ± 1,9	AD
Am (cm/sn)	10,0 ± 1,0	10,2 ± 2,1	AD
Sn/Am oranı	0,79 ± 0,34	0,98 ± 0,20	AD
Sn (cm/sn)	12,5 ± 2,4	13,2 ± 2,3	AD
Am (cm/sn)	7,0 ± 1,6	9,1 ± 2,2	AD
Sn (cm/sn)	14,2 ± 3,2	14,0 ± 4,4	AD
Sn/Am oranı	0,49 ± 0,08	0,65 ± 0,16	AD

5. TARTIŞMA

Çalışmada, Teicholz yöntemi ile ölçülen LVEF kontrol grubuna benzer bulunduğunda, doku doppler ekokardiyografiyle; ciddiyeti ne kadar olan OUAS olan hastaların LV sistolik fonksiyonlarının kontrol grubuna farklı olmadığı gösterilmiştir. Bir OUAS' lu hayvan modelinde, akut periyod sonrasında iki boyutlu ekokardiyografide LVEF' unda azalma olduğu tesbit edilmiştir (122). Fakat insanlarda yapılan birçok çalışmada iki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenen LVEF, OUAS' lu ve kontrol grubuna benzer bulunmuştur (93,123,124,125). OUAS olan hastalarda radyonüklid anjiyografi ile yapılan bir çalışmada, % 7,7 oranında LV fonksiyon bozukluğu olduğu tesbit edilmiştir (95). Bu çalışmada LVEF normal olan OUAS' lu hastalar ile olmayanlar arasında AHİ' leri, VKİ' leri benzer saptanmıştır. Horlama hastaları olup PSG' de OUAS saptanmayan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamıştır. PWDDE ile ölçülen sistolik anüler hızların invaziv olarak ölçülen stroke volüm ile korele olduğu gösterilmiştir. Yine sistolik fonksiyon açısından radyonüklid anjiyografiyle ölçülen stroke volüm ile korelasyon gösteren ekokardiyografik parametrenin sistolik mitral anüler hız olduğu tesbit edilmiştir (109,110). Çalışmamızda, PWDDE ile ölçülen LV sistolik fonksiyonları, OUAS' nun ciddiyetinden bağımsız ve kontrol grubu ile benzer olarak saptanmıştır. Çalışmamızın bu açıdan önemli yanı, yakınması olmayan ve PSG laboratuvarında OUAS saptanmayan sağlıklı kontrol grubu olmayışıdır.

Çalışmamızda, PWDDE ile triküsbit sistolik anüler hıza bakıldığında OUAS olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalma tesbit edilmiştir. OUAS' nun ciddiyetine göre gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Obstrüktif uyku apne sendromunda, RV fonksiyonlarını radyonüklid ventrikülografi ile değerlendiren bir çalışmada % 27,9 oranında RV fonksiyon bozukluğu olduğu tesbit edilmiş ve bunun OUAS' nun ciddiyeti ve sağ kalp kateterizasyonu ile elde edilen pulmoner arter anüler hız ile korele olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada da kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamıştır (126). Daha önceleri yapılan çalışmalarda,

OUAS'deki RV fonksiyon bozukluğunun, eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kor pulmonale' ye bağlı olduğu düşünülüyordu (103) Son yapılan çalışmalar, bu değişkenlerden bağımsız olarak RV sistolik fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermiştir (127). Bu verilere göre RV fonksiyon bozukluğu ile AHİ ve noktürnal hipoksi ilişkili; yaş, beden kitle indeksi ve solunum fonksiyon parametreleri ilişkisizdir. OUAS' nda, başka bir akciğer hastalığı olmaksızın kanıtlanmış pulmoner hipertansiyonun yaklaşık % 20 oranında görüldüğü öne sürülmektedir (104). OUAS olan hastalarda, noktürnal hipoksiye bağlı olarak pulmoner arter basıncı yükselmektedir. Teorik olarak uyku saatlerinde yükselen bu pulmoner arter basıncı yüksekliği, endotel hasarına ve pulmoner vasküler dirençte artışa neden olarak sürekli pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır. Bu mekanizma, RV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulmasının sebeplerinden biri olarak düşünülebilir.

Bu çalışmada, OUAS olan hastalarda kontrol grubuna göre hem LV hem de RV diyastolik fonksiyonlarında bozulma olduğu mitral ve triküsit giriş akımları yanısıra PWDDE parametrelerine bakılarak da gösterilmiştir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun nedenleri tartışmalıdır. Fung ve ark.' nın yaptıkları çalışmada OUAS olan hastalarda % 36,8 oranında LV diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Bu çalışmada LV diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında AHİ ve VKİ benzer iken yaş ve HT varlığı, LV diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda anlamlı olarak fazla bulunmuştur (128). Alchantis ve ark.' nın çalışmasında ise hipertansiyon ile ilişkili olmaksızın OUAS grubunda kontrol grubuna göre daha fazla LV diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (125). LVH, yaş, obezite ve hipertansiyonun diyastolik fonksiyonlarda bozulmayla ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda yaş, VKİ, HT varlığı ve LVMİ açısından OUAS grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Davies ve ark.' nın yaptığı çalışmada OUAS olan hastalar, horlaması olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, obezite, sigara ve alkol içimine göre düzeltilme yapıldığında sol ventrikül çapları veya kalınlıkları veya LVM benzer bulunmuştur (129)

...da, OUAS olan hastalar ile OUAS olmayan horlaması olan hastaların karşılaştırıldığında sol ventrikül indeksleri benzer bulunmuştur (130). Hanly ve ark.'nin yaptığı çalışmada, OUAS olan hastalarda LVH % 50 oranında tespit edilmiştir. Bu kontrollü yapılmayan çalışmada, LVH olan hastaların % 50 oranında hipertansiyon (HT) olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçta bezite anlamlı olarak yüksek iken LVH'nin HT ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir (130).

Noktürnal uyku apne sendromu olan hastalarda, LV diyastolik fonksiyon bozukluğunun bir nedeni de miyokard iskemisi olabilir. Önemli çalışmalarda, % 50 oranında iskemik kalp hastalığı saptanmıştır (131). Hanly ve ark.'nin çalışmasında anjiyografi ile koroner arter hastalığı olan olgularda polisomnografi ile erkeklerin % 37' sinde, kadınların % 25' inde OUAS (AHI > 10) saptanmıştır (74,75). OUAS olan hastalarda, noktürnal iskemiyi tanıyan ciddiye ve noktürnal hipoksi ile korele olan gece ST-segment depresyonları mevcuttur (76-78). Hanly ve ark., koroner arter hastalığı olmayan 23 OUAS olan hastasına holter monitörizasyonu yaptırmıştır. Bu çalışmada, OUAS' nda noktürnal ST-segment depresyonları sık görülmüştür. Noktürnal iske mi saptanan bu 7 hastanın 6' sının stres testi negatif saptanmıştır (77). Çalışmamıza alınan hastalarda koroner arter hastalığı öyküsü yoktu ve ekokardiyografik incelemede koroner hareket kusuru izlenmedi. Başka bir çalışmada da OUAS olan hastalarda sağlıklı veya horlaması olan kontrol gruplarına göre ST-segment depresyonunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunun noktürnal uyku bölünmesinin ciddiyeti, AHI ve sempatik tonus ile ilişkili olduğu bulunmuştur (131). Apne ve hipopneye bağlı olarak miyokarda mekanik stresin artması sonucunda aralıklı azalmalar olmaktadır. Bunun yanında OUAS olan hastalarda negatif intratorasik basınç artışına bağlı olarak oluşan mekanik değişiklikler basınç ve volüm değişikliklerine ve sempatik tonus artışına yol açmaktadır. Bu durum LV ön-yük ve ard-yükünü, dolayısıyla miyokard oksijen ihtiyacını artırmaktadır. Miyokard iskemisi ve mekanik değişikliklere bağlı oluşan değişiklikler septum kayması, LV diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (28-31). Sonuç olarak çalışmamızda da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaş, VKİ, HT varlığı ve LVMİ benzer oranda

saptanması nedeni ile diyastolik fonksiyonlardaki bozulmanın nedenlerinden biri olarak bu faktör düşünülmektedir. Ancak çalışma tasarımında iskemi yönünden değerlendirme planlanmadığı için bunu dökümanete etmek mümkün olmamıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisinde n-CPAP önemli bir yere sahiptir. OUAS olan hastalarda n-CPAP sadece gündüz uyku hali gibi yakınmaları düzeltmekle kalmayıp (132), LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları (133), RV sistolik fonksiyonlarını düzeltir (127). Sempatik sinir sistemi aktivasyonunu (38), artmış nitrik oksit seviyelerini (134), artmış CRP ve IL-6 seviyelerini (85), pulmoner arter basıncını (105) ve noktürnal ST-segment çökmelerinin süresini ve sıklığını azaltır (131).

Obstrüktif uyku apne sendromunda UPFP veya diğer cerrahi tedavilerle bildirilen başarı (AHİ' en az %50 azalma ve postoperatif AHİ < 10) % 50' nin altındadır (135) n-CPAP ve UPFP' yi karşılaştıran bir çalışmada ise tedavi öncesi ve sonrası PSG sonuçları karşılaştırıldığında AHİ ve noktürnal hipokside n-CPAP tedavisiyle UPFP tedavisine göre daha fazla düzelme izlenmiştir n-CPAP tedavisinin etkinliği % 97 bulunurken UPFP tedavisinin etkinliği % 46 bulunmuştur (136). Zohar ve ark. OUAS hastalarında, UPFP tedavisinin, LVEF ve RVEF anlamlı oranda arttırdığını belirtmişlerdir (137). UPFP ve n-CPAP tedavisinin karşılaştırıldığı randomize olmayan bir çalışmada ise 6 yıl takip edildiğinde UPFP grubunda kardiyovasküler ölümlerin daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı ölümler de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber UPFP grubunda fazla saptanmıştır (138). Yapılan çalışmalarda, UPFP sonrası tedavi başarısının PSG ile takip edilmediği hastalarda, mortalitenin artmış olduğu belirlenmiştir (139) OUAS' nda tedavi sonrası hastaların, PSG ile objektif olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Çalışmamızda, her iki tedavi sistolik fonksiyonlar üzerine etkisiz bulunurken, LV ve RV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın n-CPAP tedavisi alanlarda düzeldiği, UPFP tedavisi alanlarda düzelme olmadığı görüldü. Bu farklılık, kardiyak fonksiyonlar açısından UPFP tedavisinin etkinliğinin düşük olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları: Hastalarda 24 saatlik kan basıncı takibi yapılmadığı için kan basıncındaki değişiklikler izlenememiştir. Ayrıca noktürnal iskemi yönünden de elektrokardiyografik monitörizasyon yapılmamıştır. Hastalarda miyokard iskemisi olup olmadığının belirlenmesi amacı ile 24 saatlik holter monitörizasyonu ile ST-segment çökmesinin olup olmadığının belirlenmesi çalışmamıza ek katkılar sağlayabilirdi. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, 6 aylık tedavi sonrasında PSG incelemesi yapılmayışıda çalışmamızın kısıtlayıcı nedenlerinden biridir.

Sonuç olarak; çalışmamızda OUAS olan hastalarda benzer yaş, VKİ, HT varlığı, LVMİ olan kontrol grubuna göre LV ve RV diyastolik fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. LV ve RV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın, n-CPAP tedavisi ile düzelmesine rağmen UPFP tedavisi ile düzelmediği belirlenmiştir. Ayrıca RV sistolik fonksiyon bozukluğu OUAS hasta grubunda daha fazla saptanmıştır fakat her iki tedavi şekliyle RV sistolik fonksiyonlarında düzelme izlenmemiştir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun nedeni olarak yaş, HT, VKİ ve LVMİ kontrol grubu ile benzer olması nedeni ile miyokard iskemisine veya koroner arter hastalığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda kesin yargıya varılabilmesi için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bu çalışma; OUAS olan hastalarda, habitüel horlaması olan fakat OUAS olmayan benzer hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında kardiyak fonksiyonlarda bozulma olup olmadığının doku doppler ekokardiyografi ile belirlenmesi ve tedavi amacıyla kullanılan nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (n-CPAP) uygulaması veya uvulopalatofaringoplasti (UPFP) operasyonunun kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağlayıp sağlamadığını araştırmak amacıyla prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya OUAS olan 62 hasta ile horlama yakınması olup PSG incelmesinde OUAS saptanmayan 29 hasta alındı. Tüm hastalara iki boyutlu, M-mod, doppler ekokardiyografi ve PWDDE uygulandı. İstatistiki değerlendirme SPSS ver 11,5 paket programıyla yapıldı. Sonuçta OUAS grubu ile kontrol grubunun yaş, VKİ, HT varlığı, LVMİ benzerdi. OUAS grubunda PWDDE ile belirlenen Sm kontrol grubu ile benzer iken Em, Em/Am oranı ve St, Et, Et/At oranı daha düşük bulundu (p değerleri <0,05). OUAS grubundan n-CPAP tedavisi alanlarda PWDDE ile belirlenen Em, Em/Am, Et, Et/At parametrelerinde anlamlı düzelme izlenirken UPFP tedavisi alanlarda anlamlı düzelme izlenmedi. Sonuç olarak çalışmamızda OUAS olan hastalarda LV sistolik fonksiyonları benzer iken RV sistolik fonksiyonları OUAS grubunda kontrol grubuna göre azalmıştır. OUAS olan hastalarda LV ve RV diyastolik fonksiyon bozukluğunun benzer yaş, VKİ, HT varlığı, LVMİ olan kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. LV ve RV diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın, n-CPAP tedavisi ile düzelmesine rağmen UPFP tedavisi ile düzelmediği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Doku Doppler Ekokardiyografi

Sol Ventrikül, Sağ Ventrikül

KAYNAKLAR

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
2. Ip MS, Lam B, Laufer I, Laufer II, Ip TY, Law WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119:62-69.
3. Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-9.
4. National commission on sleep disorders research: Wake up America: A national sleep alert. (Volume 1) Bethesda MD 1995.
5. Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23(4):519-532.
6. He J, Kryger M, Zorick F, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
7. Shepard JW, Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnoea. *Clin Chest Med* 1992;13:437-458.
8. Hung, J, Whitford E, Parsons R, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-264.
9. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-939.
10. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilman AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000;247:41-47.

11. Young T, Peppard P, Patla M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-1752.
12. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1875-1882.
13. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for hypertension: population study *BMJ* 1992; 320:479-482.
14. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
15. Peppard P, Young T, Patla M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
16. Mandinov L, Eberli FR, Sella C, Hess OM. Diastolic heart failure *Cardiovasc Res* 2000;45(4):813-825.
17. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reis CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1948-1955.
18. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research *Sleep* 1999;22(5):667-689.
19. Fleetham J. Sleep disordered breathing awakon- Editorial *Thorax* 2004;59:5-6.

20. Calverney PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998;10:9-27.
21. Fogel RB, Malhotra A, White DP, Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnea / hipopnea syndrome. *Thorax* 2004;59:159-163.
22. Chokroverty S. Sleep disorders. IN: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd Edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-1826.
23. Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol*. 1967; 22:867-73
24. Chokroverty S. Physiological changes in sleep. In: Chokroverty S, editor. *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999. p.95-126.
25. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclic variation of the heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984;1: 126-31.
26. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998;10:227-265
27. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-376.
28. Shiomi I, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea. *Chest* 1991;100:894-902.
29. Scharf SM. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CF, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Decker; 1994. p.221-239.

30. Virolainen J, Ventilla M, Turto H, Kupari M. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. *Eur Heart J* 1995;16:1293-1299.
31. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, Daughters GT II, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Eng J Med*. 1979;301:453-459.
32. Schneider H, Schaub CD, Andreoni KA, Schwartz AR, Smith PL, Robotmam JL, et al. Systemic and pulmonary hemodynamic response to normal and obstructed breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1671-1680.
33. Hedner J, Wilcox I, Sullivan CE. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Decker; 1994. p.823-846.
34. Hedner J, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1240-1245.
35. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988;6:529-31.
36. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
37. Grote L, Heitmann J, Kohler U, Penzel T, Peter JH, Wichert P. Assessment of the nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Z Kardiol* 1996; 85: 112-4.

38. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-9.
39. Krieger J, Laks L, Wilcow I, Grunstein RR, Costas LJ, McDougal JG, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989; 77: 407-11.
40. Naruse K, Naruse M, Honda T, Obana K, Sakurai H, Demura H, et al. Atrial natriuretic peptide correlates with pulmonary arterial pressure and cardiac output. *Peptides* 1987; 8: 285-90.
41. Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, Hasan J. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997; 5: 115-8.
42. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-6.
43. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1490-6.
44. Fairbanks D. Snoring: An Overview with Historical Perspectives. In DN Fairbanks, S Fujita (ed) *Snoring and obstructive sleep apnea* (2nd ed) Washington Raven Pres. 1994; 1-16.
45. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring Sleep Apnea Syndrome and Stroke. *Neurology* 1992; 42: 75-82.
46. Çelikoğlu S. Uyku Apne Sendromu. *Göğüs Hastalıkları Klinik Muayene ve Tanı*. 2.Baskı 1991; 202-203.
47. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Klinik Özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47(1):117-126.

48. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Turgut Yayıncılık 2002, İstanbul
49. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnea. *European Respiratory Monograph* 1998;10:75-105
50. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989, 2, 613-22.
51. Aldrich MS, Brower KJ, Hall JM. Sleep-disordered breathing in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, 23,134-40
52. Davies RJO, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990, 3, 509-14.
53. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP. Studies in the genetics of obstructive sleep apnoea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145, 440-4
54. Mathur R, Douglas NJ. A prospective case controlled study of the inheritance of the sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147, A233.
55. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *European Respiratory Monograph* 1998;10:28-62.
56. Köktürk O. Uyku İzlenmesi PSG. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;42(2)240-254.
57. Montserrat JM, Ballester E, Hernandez L. Overview of management options for snoring and sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998;10:144-178.

58. Demir AU. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Tedavisi Türk Kardiyoloji Seminerleri 2004;6(4):631-37.
59. Strandling J, Ravies RJ. Sleep apnea and hypertension-what a mess! Sleep 1997;20:789-793.
60. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. Sleep 1997;20:794-806.
61. Bixler EO, Vgontas AN, Lin HM, Ten Have I, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association hypertension and sleep-disordered breathing. Arch Intern Med. 2000;160:2289-2295.
62. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report JAMA 2003; 289: 2560-72.
63. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. Lancet 1985;2:1325-1326.
64. Palomaki H, Partinen M, Juvela Si Kaste M. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. Stroke 1989;20:1311-1315.
65. Springgs DA, French JM, Murdy JM, Curless RH, Bates D, James OF. Snoring increase the risk of stroke and adversely effects prognosis. Q J Med 1992;83:555-562
66. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. Acta Neurol Scand 1995;92:63-68.

67. Jennum P, Borgesen SE: Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95:279-283
68. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing; correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29:87-93.
69. Loeppky JA, Voyles WF, Eldridge MW, Sikes CW. Sleep apnea and autonomic cerebrovascular dysfunction. *Sleep* 1987;10:25-34.
70. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102:1402-1406.
71. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6, pt 1):1587-1591.
72. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998;51:1051-1056.
73. Andreas S, Schulz r, Werner G, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 541-5.
74. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
75. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women occurrence and association with coronary disease. *Am J Med* 1996; 101: 251-6.
76. Koehler U, Dubler H, Glaremin T, Junkermann H, Lubbers C, Ploch T, et al. Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients

- with sleep apnea with and without coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1991;69:474-482.
77. Hanly P, Sason Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-1345.
 78. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1734-1749.
 79. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6, pt 1):1972-1976.
 80. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-630.
 81. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleedrup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18:188-194.
 82. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertens* 1996;14:577-584.
 83. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-2610.
 84. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara I, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-2464.

85. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-1134.
86. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
87. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhance release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;162(2, pt 1):566-570.
88. Naughton MT. Impact of treatment of sleep apnea on left ventricular function in congestive heart failure. *Thorax* 1998;53(suppl 3):S37-S40.
89. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Amadi AA, Harrington D, Webb-Peploe K, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 1997;272(1, pt 2):H438-H447.
90. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:330-338.
91. Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:250-254.
92. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2000;48:273-289.
93. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patient with obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 1990; 8: 941-6.

94. Naughton MT, Bradley ID. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99-113.
95. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Chest* 2002;122:1133-1138.
96. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
97. Koechler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmias during obstructive sleep apnea. *Am Heart J* 2000;139(1, pt 1):142-148.
98. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleep-apnea associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:688-692,A9
99. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco C, Bonsignore C. The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur Resp J* 1994; 7: 786-805.
100. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:215-8.
101. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-58.
102. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2000;118:591-595.

103. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of CPAP, *Lancet* 1991; 338: 1480-4.
104. Chaoat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
105. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglu JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566-572.
106. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:152-158.
107. Yilmaz R, Baykan M, Erdol C. Pulsed wave tissue Doppler echocardiography *Anadolu Kardiyol Derg* 2003 Mar;3(1):54-9, AXX.
108. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulse-wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 13:343-352.
109. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 618-28.
110. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 979-84.

111. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
112. Wang M, Yip GWK, Wang AYM, Zhang Y, Ho PY, Ise MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:820-826.
113. Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelsson B. Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart* 1997, 78:230-236.
114. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion: a new, rapid and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001, 22:340-348.
115. Feigenbaum H. *Echocardiography*. 5th ed Williams & Wilkins, Baltimore; Maryland, USA. 1994.
116. Schiller NB, for behalf of American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc of Echocardiogr* 1989;5:358-367.
117. Quinones MA, Otto CM, Stoddart M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of doppler echocardiography: a report from the doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American society echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.

118. Deveraux RB and Reinhek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
119. Deveraux RB, Lutas EM, Casale PN, Klinfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, et al. Standardization of m-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll of Cardiol* 1984;4:1222-1230
120. Reinchek N, Helak J, Plappert T, Sutton MS, Weber KI. Anatomic validation of left ventricular estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. *Circulation* 1983;67:348-352.
121. de Simone G, Daniels SR, Deveraux RB, Meyer RA, Roman MI, Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-1260.
122. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas Bradley T, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888-1896.
123. Hanly P, Sason Z, Zuberi N, Alderson M. Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;102:100-105.
124. Laaban JP, Cassuto D, Orvoen-Frija E, Iliou MC, Mundler O, Leger D, et al. Cardiorespiratory consequences of sleep apnea syndrome in patients with massive obesity. *Eur Respir J* 1998;11:20-27.
125. Alchanatis M, Paradellis G, Pini H, Tourkohoriti G, Jordanoglou J. Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Respiration* 2000;67:367-371.

- 126 Sanner B, Konermann M, Muller HJ, Grotz J, Laschewski F, Kreuzer I. Right ventricular function in patients with obstructive sleep apnea. *Wien Med Wochenschr* 1995;145(17-18):518-20.
127. Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996, 9: 945-51.
128. Fung JW, Li IS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2000;121:422-429.
129. Davies RJ, Crosby J, Prothero A, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnea and snoring compared with matched control subjects and their response to treatment. *Clin Sci* 1994; 86:417-424.
130. Noda A, Okada I, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1538-1544.
131. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racienero MA, Pino JM, Ortuno F, Martinez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005;127:15-22.
132. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure. a randomized prospective parallel trial. *Lancet* 1999;353:2100-2105.
133. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Eur Respir J* 2002;20(5):1239-45.

134. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lucke C, Mayer K, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-1051.
135. Flemons W. Obstructive sleep apnea. *N Eng J Med*, 2002;347:498-504.
136. Li M, Huang S, Deng W. Comparison of continuous positive airway pressure (CPAP) with uvulopalatopharyngoplasty in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1998; 21(8):494-496.
137. Zohar Y, Talmi YP, Frenkel H, Finkelstein Y, Rudnicki C, Fried M, et al. Cardiac function in obstructive sleep apnea patients following uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Sep;107(3):390-4.
138. Keenan SP, Burt H, Ryan CF, Fleetham JA. Long-term survival of patients with obstructive sleep apnea treated by uvulopalatopharyngoplasty or nasal CPAP. *Chest*. 1994 Jan;105(1):155-9.
139. Lojander J, Maasilta P, Partinen M, Brander PE, Salmi T, Lehtonen H. Nasal-CPAP, surgery, and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. A randomized study. *Chest*. 1996 Jul;110(1):114-9.