



Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Otonom Disfonksiyon ve Enflamasyon

Autonomic Dysfunction and Inflammation in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

© Cem Bölük, © Gülçin Benbir Şenel*, © Derya Karadeniz*

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nörofizyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bu artışta otonom disfonksiyon ve enflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) analizi ile otonom disfonksiyonun non-invaziv olarak tespiti mümkündür. Kan hücrelerinin sayı ve dağılımı da enflamasyonun önemli belirteçlerinden kabul edilmektedir. Bu çalışmada, OUAS'li hastalarda KHD ile hemogram parametreleri incelenmiş, aralarındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2019-2021 yılları arasında, bir gece polisomnografi (PSG) kaydı yapılan ve eş zamanlı hemogram parametreleri mevcut olan tüm hastaların verileri gözden geçirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara KHD analizi yapıldı. Hastalarda demografik, klinik ve PSG parametreleri ile KHD ve hemogram parametreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Hastalar apne hipopne indeksi (AHI) ≥ 15 /sa ve AHI < 15 /sa olmak üzere iki gruba ayrıldı ve parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 321 hasta (210 erkek, 111 kadın) çalışmamıza dahil edildi. Yaş ortalaması $54,8 \pm 16,1$ yıl idi. Enflamasyon göstergeleri olarak kabul edilen lökosit sayısı, hemoglobin, hematokrit ve nötrofil sayısı AHI ≥ 15 /sa grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,015$; $p=0,040$; $p=0,019$ ve $p=0,012$). KHD parametrelerinden düşük frekans gücü/yüksek frekans gücü (LF/HF) oranı, AHI > 15 /sa olan hastalarda 3,1 iken, AHI < 15 /sa grubunda 2,1 idi ve orta-ağır OUAS grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p=0,012$). LF/HF oranı ile nötrofil sayısı, lökosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı korelasyon tespit edildi (sırasıyla; $r=0,201$; $p=0,005$ ve $r=0,165$; $p=0,020$ ve $r=0,189$; $p=0,008$).

Sonuç: Bu çalışma ile OUAS'li hastalarda enflamasyon artışı ve sempatovagal dengedeki bozulmanın varlığı bir kez daha gösterilmiştir. Çalışmamızda farklı olarak otonom disfonksiyonun, enflamasyon artışı ile korelasyonu dikkati çekmiştir ve bu durum OUAS'nin önemli bir komplikasyonu olan sempatik fonksiyon bozukluğunda, enflamasyonun primer bir rol üstlenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, kalp hızı değişkenliği, enflamasyon, lökosit, nötrofil

Abstract

Objective: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) increases the risk of cardiovascular disease. Autonomic dysfunction and inflammation are thought to play an important role in this increase. Heart rate variability (HRV) analysis provides noninvasive detection of autonomic dysfunction. The number and distribution of blood cells are also considered important markers of inflammation. In this study, HRV and hemogram parameters were examined in patients with OSAS, and the relationship between them was investigated.

Materials and Methods: The data of all patients who had overnight polysomnography (PSG) recording and hemogram parameters between 2019 and 2021 were reviewed. HRV analysis was performed on all patients included in the study. Along with demographic and clinical characteristics, the relationship between PSG parameters, HRV, and hemogram parameters was statistically analyzed. The patients were divided into two groups as apnea hypopnea index (AHI) ≥ 15 /hr and AHI < 15 /hr, and the parameters were compared.

Results: A total of 321 patients (210 men, 111 women) were included in this study. The mean age was 54.8 ± 16.1 years. The white blood cells count, hemoglobin level, hematocrit level, and neutrophil count, which are considered as indicators of inflammation, were significantly higher in the AHI ≥ 15 /hr group ($p=0.015$; $p=0.040$; $p=0.019$ and $p=0.012$, respectively). Among the HRV parameters, the median low-frequency component power / high-frequency component power (LF/HF) ratio was 3.1 in patients with AHI > 15 /hr, while it was 2.1 in the AHI < 15 /hr group and was significantly higher in the moderate-severe OSAS group ($p=0.012$). A significant correlation was found between the LF/HF ratio and neutrophil count, leukocyte count, and neutrophil/lymphocyte ratio ($r=0.201$; $p=0.005$ and $r=0.165$; $p=0.020$ and $r=0.189$; $p=0.008$).

Conclusion: In this study, the presence of increased inflammation and deterioration in sympathovagal balance in patients with OSAS has been demonstrated once again. The correlation of autonomic dysfunction with increased inflammation has been noted for the first time, suggesting that inflammation may play a primary role in sympathetic dysfunction, which is an important complication of OSAS.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, heart rate variability, inflammation, white blood cells, neutrophil

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence: Dr. Cem Bölük, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nörofizyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Tel.: +90 536 717 29 60 E-posta: cem_boluk@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-0125-7660

Geliş Tarihi/Received: 07.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 10.01.2023

©Telif Hakkı 2023 Türk Uyku Tıbbi Derneği / Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Bu dergi, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) altında lisanslanmıştır.

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); hipertansiyon, miyokard infarktüsü, inme ve diğer vasküler komplikasyonlarla ilişkisi gösterilmiş olan ve atılmış mortalite riskine sebebiyet veren önemli bir hastalıktır (1-5). OUAS'nin kardiyovasküler hastalıklara yol açmasındaki mekanizma tümüyle aydınlatılmamış olsa da, etiolojide artmış sempatik aktivite, endotel disfonksiyonu, enflamasyon ve artmış oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır (6,7). Farklı etiolojik faktörler için çalışmalar devam etse de, sistemik enflamasyon ve otonom disfonksiyon, etki genişlikleri ve birçok hastalık patogenezinde oynadıkları roller nedeniyle önemini korumaktadır (8,9). Güncel çalışmalar, lökosit sayısı (WBC) ve nötrofil-lenfosit oranının (NLR), enflamasyonun göstergeleri olarak kullanılabilceğini göstermiştir (10-12). Artmış nötrofil sayısının daha kötü kardiyovasküler sonuç ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (11). WBC her ne kadar enflamasyonu göstermede vazgeçilmez bir parametre olarak kullanılsa da, farklı hastalıklar üzerine yapılan çalışmalar, NLR'nin enflamasyonu göstermede WBC'ye göre daha üstün olduğunu düşündürmektedir (12,13). Öte yandan, artmış sempatik aktiviteyle şekillenen otonom disfonksiyonu göstermede, kolay uygulanabilir ve non-invaziv olması nedeniyle, kalp hızı değişkenliği (KHD) spektral analizi yaygın olarak tercih edilmektedir (14). KHD spektral analizinde iki ayrı yaklaşım bulunmaktadır. İlki "avNN" (normal R-R intervallerinin ortalaması) ve "pNN50" (50 milisaniyeyi aşan ardışık R-R intervallerinin oranı) parametrelerini içeren zaman bazlı analiz, ikincisi ise "LF gücü" (düşük frekans: 0,04-0,15 Hz), "HF gücü" (yüksek frekans: 0,15-0,40 Hz) ve "LF/HF oranı" parametrelerini içeren frekans bazlı analizdir. Bu parametreler arasında LF/HF oranı, sempatovagal dengenin en önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir (15). Bu çalışmada OUAS'ii hastalarda hemogram parametreleri kullanılarak enflamasyon varlığının, KHD analizi kullanılarak otonom disfonksiyon varlığının araştırılması amaçlanmış, birbirleriyle korelasyonu ve OUAS şiddeti ile ilişkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Retrospektif ve gözlemsel olarak tasarlanan bu çalışmada, 2019-2021 yılları arasında, uyku laboratuvarımızda KHD verilerini içeren bir gece polisomnografi (PSG) kaydı yapılan ve eş zamanlı hemogram parametreleri mevcut olan tüm hastaların verileri tekrar gözden geçirildi. Çalışmamızda, gözlemsel araştırmalar için rehber olarak önerilen Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması'nın Güçlendirilmesi Beyanı kriterleri takip edildi (16). Hastaların demografik, klinik ve PSG parametreleri değerlendirildi. Apne hipopne indeksi (AHI), uyanıklık, hızlı göz hareketleri (rapid eye movements, REM) olan ve olmayan (non-REM, NREM) uyku evresi süre ve yüzdeleri, uykuda periyodik bacak hareketleri indeksi ile atonisiz REM varlığı kayıt edildi. PSG tetkikinin sabahında alınan kan örneklerinde incelenen hemogram parametreleri (lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı) not edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara KHD analizi yapıldı; avNN, pNN50, ortLF, ortHF, LF/HF oranı her uyku evresi için ayrı ayrı hesaplandı. Hastalarda

demografik, klinik ve PSG parametreleri ile KHD ve hemogram parametreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 140513, tarih: 23.10.2020).

İstatistiksel Analiz

Hastalar OUAS şiddetine göre sınıflandırılmak amacıyla AHI <15/sa ve AHI >15/sa olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Demografik veriler ve laboratuvar bulguları ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Kategorik veriler karşılaştırılırken Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Numerik veriler karşılaştırılırken verilerin normal dağıldığı durumlarda bağımsız örneklemelerde t-testi, normal dağılmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 321 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların %65,4'ü (n=210) erkek, %34,6'sı (n=111) kadındı. Yaş ortalaması 54,8 \pm 16,1 yıl idi. PSG sonucunda %40,5 (n=130) hastada ağır OUAS (AHI \geq 30/sa), %31,8 (n=102) hastada orta OUAS (15/sa \leq AHI <30/sa), %21,5 (n=69) hastada ise hafif OUAS (AHI <15/sa) saptandı. Yirmi kişide OUAS saptanmadı. AHI \geq 15/sa grubunda AHI <15/sa ile kıyaslandığında erkek hakimiyeti mevcuttu (%70 vs %51) (p<0,001) ve AHI \geq 15/sa grubunda yaş ortalaması daha yüksekti (56,6 \pm 14,4 vs 50,4 \pm 19,1 yıl) (p=0,023). Hastaların gece içi uyku evrelerinin süre dağılımı incelendiğinde; AHI \geq 15/sa grubunda, NREM-1 uyku yüzdesinin anlamlı olarak daha uzun (%7,7 vs %11,7), NREM-3 uyku yüzdesinin ise anlamlı olarak daha kısa olduğu saptandı (%17,9 vs %13,4) (p<0,001). Grupların demografik ve polisomnografik verileri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Hemogram Parametreleri

Hemogram parametrelerinden WBC, hemoglobin, hematokrit ve nötrofil sayısı AHI \geq 15/sa grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,015; p=0,040; p=0,019 ve p=0,012). Gruplara göre hemogram parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Grupların demografik ve polisomnografik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	AHI \geq 15	AHI <15	p
Cinsiyet (E/K)	164/68	46/43	<0,001
Yaş ortalaması	56,6 \pm 14,4	50,4 \pm 19,1	0,023
%W	20,8 \pm 15,3	19,6 \pm 14,3	0,531
%NREM-1	11,7 \pm 7,5	7,7 \pm 4,7	<0,001
%NREM-2	41,8 \pm 10,9	39,9 \pm 11,2	0,186
%NREM-3	13,4 \pm 7,1	17,9 \pm 9,6	<0,001
%REM	14,4 \pm 10,9	14,8 \pm 10,3	0,761
Min. O ₂ saturasyonu	79,9 \pm 8,5	87,9 \pm 4,9	<0,001
Arousal indeksi	1,1 \pm 2,4	0,8 \pm 1,5	0,211

E: Erkek, K: Kadın, W: Wake (uyanık), NREM: Hızlı göz hareketleri olmayan, REM: Hızlı göz hareketleri, Min: Minimum, AHI: Apne hipopne indeksi

Nötrofil/lenfosit oranı bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gruplar AHI ≥ 30 ve AHI < 30 şeklinde ayrıldığında ise nötrofil/lenfosit oranı ağır OUAS grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti ($2,1 \pm 1,1$ vs $2,4 \pm 1,1$; $p=0,028$).

Kalp Hızı Değişkenliği

KHD parametrelerinden medyan LF/HF oranı, AHI > 15 /sa olan hastalarda 3,1 iken, AHI < 15 /sa grubunda 2,1 idi ve orta-ağır OUAS grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p=0,012$). İki grup arasında diğer KHD parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. KHD parametreleri Tablo 3'te özetlenmiştir. KHD parametrelerinden LF/HF oranı ile hemogram parametrelerinden nötrofil sayısı, lökosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,201$; $p=0,005$ ve $r=0,165$; $p=0,020$ ve $r=0,189$; $p=0,008$). Ayrıca LF/HF oranı ile minimum oksijen (min O_2) saturasyonu arasında da ters korelasyon saptandı ($r=0,227$; $p=0,001$).

Tartışma

Çalışmamız KHD parametrelerinden özellikle LF/HF oranının orta-ağır OUAS'lilerde anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulgu, min O_2 saturasyonu düştükçe LF/HF oranının artmasıyla paraleldir. İkinci önemli sonuç, WBC ve nötrofil sayısının orta-ağır OUAS'li grupta, nötrofil/lenfosit oranının ise ağır OUAS'li grupta anlamlı olarak yüksek saptanmış olmasıdır. Bulgularımız literatürde daha önce bildirilen veriler ile uyumludur.

Çalışmamızda ayrıca OUAS hastalarında bu iki değişken arasındaki ilişki incelenmiştir. OUAS hastalarında sempativagal dengenin sempatik sistem lehine bozulduğunu gösteren LF/HF oranı ile enflamasyon göstergesi olarak kabul edilen nötrofil/

lenfosit oranı, lökosit sayısı ve nötrofil sayısı arasındaki anlamlı korelasyon ilk kez gösterilmiştir. KHD, otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir ve parasempatik (vagal) sistem ile sempatik sistemin dengesinden etkilenmektedir. Otonomik polinöropatiye neden olan diyabet gibi hastalıklarda KHD'nin bozulduğu bilinmektedir (17). Her ne kadar, diyabet, miyokard infarktüsü, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi diğer komorbid durumlarda KHD'nin etkilendiği bilinse de, OUAS'li hastalarda bu etkilenmenin herhangi bir komorbiditenin bulunmadığı durumlarda dahi görüldüğü ve hatta KHD'deki bozulmanın OUAS şiddeti ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır (18). Ayrıca sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisinin otonomik fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (19). Bu ilişkiden yola çıkılarak yapılan farklı çalışmalarda, OUAS tanısı için yalnızca KHD analizi yapmanın kolay bir tarama testi olarak kullanılabilirliği ve PSG'ye çok daha ucuz bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (20-22). Diğer bir faktör olan kronik enflamasyon, OUAS seyrinde önemli patolojik mekanizmalardan biridir (23). Henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, tekrarlayan kısa süreli hipoksinin, çok sayıda enflamatuvar yolağı aktive ettiği düşünülmektedir. WBC, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı, enflamasyonun basit göstergeleri olarak kabul edilmektedir (24). Çalışmamızda her 3 parametrenin de OUAS ile ilişkisi gösterilmiştir. Benzer şekilde başka bir çalışmada, lökosit sayısının ve nötrofil lenfosit oranının OUAS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu raporlanmıştır (10). OUAS'de, C-reaktif protein, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfanın da diğer faktörlerden bağımsız bir şekilde yüksek olduğunun gösterilmesi enflamasyonun tartışılmaz kanıtlarından biri olmuştur (25,26). Enflamasyon, başka bir bakış açısıyla, OUAS'deki üst solunum yolu obstrüksiyonunun ve kardiyovasküler komplikasyonların altında yatan faktörlerden biri de olabilir (24). Obstrüksiyona yol açan lateral farengal duvar kalınlaşmasında en büyük rolün yumuşak dokuların şişmesi olduğu gösterilmiş ve bunun enflamasyonun tetiklediği bir şişme olabileceği yorumu yapılmıştır. Farenks dokusunun histopatolojik bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, OUAS'li hastalarda kontrollere kıyasla çok daha yaygın ödem, vazodilatasyon ve mukus bezi hipertrofi gösterilmiştir (27). OUAS nedeniyle uvulopalatofaringoplasti yapılan 48 hastanın detaylı histopatolojik analizi de, belirgin subepitelial ödemin hastaların %79'unda mevcut olduğunu göstermiştir (28). Bu bulgular üst havayolu daralmasında, enflamasyonun da önemli bir katkısı olduğunu ve OUAS'nin şiddetini artırarak kısır bir döngü oluşturabileceğini telkin etmektedir. Çalışmamızın ek bulgularından biri de, hem çalışmaya alınan hastalar arasında hem de orta-ağır OUAS grubunda erkek hakimiyetinin varlığıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda erkeklerde kadınlara kıyasla 2 ila 8 kat risk artışı bildirilmiştir (29,30). Erkek cinsiyetin tartışmasız bir risk faktörü olduğu kabul edilse de, aradaki bu yüksek farkın önemli sebeplerinden bir tanesi de kadınlarda tanının atlanması ve gecikmesidir (31). Her ne kadar yıllar içerisinde kadın popülasyonunda OUAS varlığı açısından farkındalık artışı olsa da halen yeterli seviyede olmadığı düşünülmektedir (32).

Çalışmamızda ayrıca orta-ağır OUAS grubunda yaş ortalamasının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Literatürde OUAS

Lab. parametreleri	AHI < 15	AHI ≥ 15	p
Lökosit sayısı, $10^3/\mu\text{L}$	6,8 \pm 1,8	7,4 \pm 1,7	0,015
Eritrosit sayısı, $10^6/\mu\text{L}$	4,8 \pm 0,6	4,9 \pm 0,5	0,302
Hemoglobin, g/dL	13,6 \pm 1,7	14,2 \pm 1,6	0,040
Hematokrit, %	40,2 \pm 4,9	41,9 \pm 4,5	0,019
Nötrofil sayısı, $10^3/\mu\text{L}$	3,9 \pm 1,4	4,4 \pm 1,4	0,012
Lenfosit sayısı, $10^3/\mu\text{L}$	2,2 \pm 0,8	2,2 \pm 0,6	0,941
Trombosit sayısı, $10^3/\mu\text{L}$	257,2 \pm 65,1	257,8 \pm 72,8	0,663
Nötrofil/lenfosit oranı	2,1 \pm 1,3	2,2 \pm 1,1	0,334

AHI: Apne hipopne indeksi

KHD parametreleri	AHI < 15	AHI ≥ 15	p
avNN, (ms)	921,0	907,5	0,638
pNN50, (%)	9,9	9,3	0,417
ortLF,	9953,5	11843,1	0,124
ortHF	4844,0	4320,5	0,083
LF/HF	2,1	3,1	0,012

KHD: Kalp hızı değişkenliği, AHI: Apne hipopne indeksi, avRR: Normal R-R intervallerinin ortalaması, pNN50: 50 milisaniyeyi aşan ardıçık R-R intervallerinin oranı, ortLF: Ortalama düşük frekans gücü, ortHF: Ortalama yüksek frekans gücü, LF/HF: Düşük frekans gücünün yüksek frekans gücüne oranı

prevalansının yaşla arttığı gösterilmiştir. Altmış beş yaş üstünde prevalansın 2 ila 3 kat arttığı bildirilmektedir. Fakat bu artış grafiği daha ileri yaşlarda plato çizmektedir (33,34).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak yürütülmesidir. OUAS hastalarında tedavi öncesi dönem ile pozitif hava yolu basıncı tedavisi sonrası hemogram ve KHD parametrelerinin karşılaştırılmamış olması bir diğer önemli kısıtlılıktır. Ayrıca veri setinde oksijen desatürasyon indeksi ve satürasyon %90'nın altında geçirilen süre bulunmamaktadır.

Sonuç

Bu çalışma ile OUAS'de enflamasyonun ve otonom disfonksiyonun önemi bir kere daha gösterilmiş ve daha önemlisi, enflamasyon ile otonom disfonksiyonun korele olduğu saptanmıştır. Bu korelasyon, OUAS'nin önemli bir komplikasyonu olan sempatik fonksiyon bozukluğunda, enflamasyonun primer bir rol üstlenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma sonuçlarımızın doğrulanması açısından uzun takipler ile tekrarlayan ölçümlerin yapılması ve OUAS tedavisi sonrasındaki değişimlerin gözlenmesi önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 140513, tarih: 23.10.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.B.Ş., D.K., Dizayn: C.B., G.B.Ş., Veri Toplama veya İşleme: C.B., Analiz veya Yorumlama: C.B., G.B.Ş., D.K., Litaratür Arama: C.B., G.B.Ş., Yazan: C.B., G.B.Ş., D.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
2. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-7.
3. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27-32.
4. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4.
5. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988;78:544-7.
6. Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Handley GB, Hemmelgarn BR, Sola DY, Ahmed SB. Evaluation of continuous positive airway pressure

therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:572-80.

7. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660-7.
8. Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Uno K, Mishima M, Chin K. Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013;17:597-604.
9. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Obstructive sleep apnea syndrome and autonomic dysfunction. *Auton Neurosci* 2019;221:102563.
10. Uygur F, Tanriverdi H, Aktop Z, Erboylu F, Altınsoy B, Damar M, Atalay F. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and its relationship with cardiovascular disease. *Heart Lung* 2016;45:121-5.
11. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.
12. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14:R192.
13. Turak O, Özcan F, İşleyen A, Başar FN, Gül M, Yılmaz S, Sökmen E, Yüzgeçer H, Lafçi G, Topaloğlu S, Aydoğdu S. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis. *Can J Cardiol* 2013;29:1672-8.
14. Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, Klein GJ. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:144-9.
15. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4:e296.
17. Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991;65:239-44.
18. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-7.
19. Khoo MC, Kim TS, Berry RB. Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:443-51.
20. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, Costes F, Lacour JR, Barthélémy JC. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999;100:1411-5.
21. Roche F, Pichot V, Sforza E, Court-Fortune I, Duverney D, Costes F, Garet M, Barthélémy JC. Predicting sleep apnoea syndrome from heart period: a time-frequency wavelet analysis. *Eur Respir J* 2003;22:937-42.
22. Hilton MF, Bates RA, Godfrey KR, Chappell MJ, Cayton RM. Evaluation of frequency and time-frequency spectral analysis of heart rate variability as a diagnostic marker of the sleep apnoea syndrome. *Med Biol Eng Comput* 1999;37:760-9.
23. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2003;70:665-71.

24. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
25. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.
26. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4.
27. Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ. Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1991;101:1318-22.
28. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1996;106:1018-20.
29. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
31. Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax* 1998;53(Suppl 3):S16-9.
32. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-6.
33. Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125:127-34.
34. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.