

---

# Uyku apnesinin klinik uygulamasında kardiyovasküler biyobelirteçler

Dursun DÜRSÜNOĞLU<sup>1</sup>, Neşe DÜRSÜNOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli,

<sup>2</sup> Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.

## ÖZET

### *Uyku apnesinin klinik uygulamasında kardiyovasküler biyobelirteçler*

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), koroner arter hastalığı, sol/sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu, kalp yetmezliği, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, aritmiler ve inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmakta ve tüm bu olaylar ise OUAS'ın mortalite ve morbiditesini artırmaktadır. Ayrıca, kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumu ve santral apnelerin yanı sıra obstrüktif apneler de gelişebilmektedir. Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesi ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler komplikasyonlarda rol oynamaktadır. Bazı kardiyovasküler biyobelirteçler erken tanı, tedavi ve prognozda önem taşımaktadır. Bu derlemede, kardiyovasküler biyobelirteçlerden serum C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleükinler, adiponektin, kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein (Heart-type fatty acid binding protein; hFABP) ve beyin (brain) natriüretik peptid (BNP) düzeyleri ile uyku rutinindeki klinik önemleri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Uyku apne sendromu, kardiyovasküler biyobelirteçler, C-reaktif protein, tümör nekroz faktörü-alfa, interleükinler, adiponektin, kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein, beyin (B-tipi) natriüretik peptid.*

## SUMMARY

### *Cardiovascular biomarkers in clinical practice of sleep apnea*

Dursun DÜRSÜNOĞLU<sup>1</sup>, Neşe DÜRSÜNOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey,

<sup>2</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) leads to cardiovascular complications such as coronary artery disease, left/right ventricular hypertrophy and dysfunction, heart failure, systemic and pulmonary hypertension, arrhythmias and stroke; and these all cardiovascular complications increase morbidity and mortality of OSAS. However, Cheyne-Stokes respiration, central and obstructive apneas may occur in the patient with heart failure. Increased sympathetic activity by

---

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Dursun DÜRSÜNOĞLU, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
Kınıklı Kampüsü 20200 DENİZLİ - TÜRKİYE

e-mail: dursundursunoglu@yahoo.com

*hypoxemia and endotelial dysfunction play a role in cardiovascular complications. Some cardiovascular biomarkers have a role in early diagnosis, treatment and prognosis. In the present review, some cardiovascular biomarkers such as serum C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukins, adiponectin, heart-type fatty acid binding protein (hFABP) and brain (B-type) natriuretic peptide (BNP), and their clinical importance were reviewed.*

**Key Words:** Sleep apnea syndrome, cardiovascular biomarkers, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, interleukins, adiponectin, heart-type fatty acid binding protein, brain (B-type) natriuretic peptide.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), koroner arter hastalığı (KAH), sol/sağ ventrikül hipertrofi ve disfonksiyonu, kalp yetmezliği, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, aritmiler ve inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmakta ve tüm bu olaylar ise OUAS'ın mortalite ve morbiditesini artırmaktadır (1-3). Uykuda solunum bozukluklarında, tekrarlayan apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ve arousallar, sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına ve sonuçta periferik vazokonstriksiyon ile sol ventrikül art yükü artışına yol açarak kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Ayrıca kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumu ve santral apnelerin yanı sıra obstrüktif apneler de gelişebilmektedir (1-3).

Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesinin yanı sıra, gelişen endotel disfonksiyonu vasküler komplikasyonlarda rol oynamaktadır (1-3). Obstrüktif uyku apne (OSA)'nın erken tanı ve etkin tedavisi ile uzun dönemde kardiyovasküler fonksiyonlar düzeltilebilmekte, komplikasyon gelişmesi önlenilebilmekte ya da azaltılabilmektedir (4,5). Yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, obezite ve sigara kullanımı koroner ateroskleroz ve KAH için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. İnflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmesine rağmen, aterosklerozu başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanamamış değildir. Ancak bazı kardiyak biyobelirteçler erken tanı, tedavi ve prognozda önem taşımaktadır. Bu derlemede, kardiyak biyobelirteçlerden serum C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukinler (IL), adiponektin, kalp tipi-yağ asidi bağlayıcı protein (heart-type fatty acid binding protein; hFABP) ve beyin (brain, B-tipi) natriüretik peptid (BNP) düzeyleri ve uyku rutinindeki klinik önemleri ele alınmıştır.

#### CRP, İNTERLÖKİNLER ve TNF- $\alpha$

CRP, infeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır ve sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul

edilmektedir. Nonspesifik bir laboratuvar bulgusu olan CRP, inflamasyona yanıt olarak karaciğerde üretilmektedir. Serum CRP düzeyleri, kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kronik kararlı KAH ve akut koroner sendromlu hastalarda CRP, inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (6). Hem kararlı, hem de kararsız anjina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek saptanmıştır (7). Çoğu çalışmada kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğu ve CRP'nin kardiyovasküler olayları öngörmede LDL-kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (8,9). Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/L veya altındadır (10). Günümüzde CRP'nin bu değerlerden daha düşük düzeyleri de yüksek duyarlılıklı (high sensitivity = hs) CRP yöntemleriyle saptanabilmekte ve artık risk belirlemede hs-CRP ölçümleri kullanılmaktadır. Özellikle hs-CRP düzeylerinin serumdaki artışının, gelecekteki koroner olaylar için güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (11,12). "American Heart Association/Centers for Disease Control and Prevention", hs-CRP düzeylerini düşük risk (< 1 mg/L), orta risk (= 1-3 mg/L) ve yüksek risk (> 3 mg/L) olarak ayırmakta ve güvenilir sonuç için iki hafta arayla iki ayrı ölçüm yapılmasını önermektedir (13).

Kalp yetmezliği olan hastalarda serum CRP seviyeleri arttıkça, fonksiyonel kapasitenin azaldığı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) düştüğü, ayrıca CRP seviyeleri yüksek olan grupta mortalite ve hastaneye tekrar yatışın daha fazla olduğu gösterilmiştir (14). Bir diğer çalışmada ise, noniskemik kalp yetmezliği olan hastalarda, CRP ve fibrinojen seviyeleri, kalp yetmezliği olmayan hastalara göre, daha yüksek saptanmıştır (15). Statin tedavisinin serum CRP seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (16).

OUA hastalarında serum CRP düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiş ve OUA ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (17). Ayrıca OUA'lı hastalarda CRP düzeylerinin diürenal değişkenliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, apne saptanmayanlarda 24 saat süresince CRP düzeylerinde

bir değişiklik saptanmazken; OUA hastalarında gece boyu ölçülen CRP düzeyleri, gündüz CRP düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (18).

Sitokinler, inflamasyona yanıt olarak başlıca nötrofil, makrofaj, endotel hücrelerinden sentez edilen proteinlerdir ve fonksiyonlarına göre proinflamatuvar ve inflamatuvar olarak iki gruba ayrılır. IL-1, IL-6 ve TNF gibi sitokinler proinflamatuvar sitokinlerdir ve inflamatuvar değişikliklerin oluşmasında, patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık, yanıtın ortaya konmasında rol alır. Buna karşılık IL-4, IL-10 ve IL-13 ise inflamatuvar sitokinlerdir ve immün yanıtı ve bazı sitokinlerin sentezini baskılar. IL-8 ise hem inflamatuvar hem de proinflamatuvar özellik göstermektedir. TNF'nin  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki farklı tipi vardır. TNF- $\alpha$ ; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir; vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksi ve ateşe sebep olur. TNF- $\beta$  ise, başlıca T lenfositlerden salınır ve daha zayıf olmak üzere TNF- $\alpha$  gibi etkiler gösterir.

İnflamatuvar sitokinler, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını değişik mekanizmalarla etkileyebilir. IL-6, potent bir prokoagülan olan doku faktörünü indükleyerek koagülan etki göstermektedir. Ayrıca IL-6, doku faktörü ve von Willebrand faktör seviyelerinin beraber yükselişi, hem tromboembolik olay hem de altı aylık mortalite için önemli bir göstergedir (19). İnflamatuvar sitokinler miyokard kasılmasını baskılayıp, yeniden şekillenmeye ve apoptozise neden olur. Böylece sol ventrikül dilatasyonuna, EF'nin düşmesine ve kalp debisinin azalmasına yol açar. Kalp yetmezliği olan hastalarda IL (IL-1, IL-6 ve IL-8) seviyelerinin yüksek olduğu ve hastalığın şiddetiyle paralellik gösterdiği bildirilmektedir (20). Ayrıca, noniskemik kalp yetmezliği hastalarında IL-6, hem kötü bir prognostik faktör, hem de tromboembolik komplikasyonlar için bir öngördürücüdür (21). TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin miyokard kontraktilesini deprese ettiği ve kardiyomiyosit hipertrofi, interstiyel hipertrofi ve apoptozis gibi miyokarda yapısal değişikliklere yol açtıkları ileri sürülmüştür (22,23). Hem dolaşan hem de lokal miyokardiyal TNF- $\alpha$  seviyelerinin kalp yetmezliğinde yükseldiği; TNF- $\alpha$  seviyesi ile kalp yetmezliğinin şiddeti ve prognozu arasında ters orantı olduğu ve bir TNF- $\alpha$  reseptör blokleri olan etanersept tedavisi ile hastaların kardiyak fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6) dolaşım seviyeleri, ileri derece kalp yetmezliğinde mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür (25,26).

Hipoksi ve iskemi, TNF- $\alpha$  ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokin oluşması için potent uyarıcıdır. OUA's'ta tekrarlayan apne ve hipoksi atakları, vasküler duvarda çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonlarına ve CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve fibrinojen gibi belirteçlerin artışı ile gösterilen inflamatuvar yanıtı ve insülin direncinde artışa neden olmaktadır ve sonuçta endotel disfonksiyonu ile ateroskleroz gelişebilmektedir (2,3,27). Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisiyle nötrofil süperoksit düzeyleri, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP düzeylerinde azalma ve nitrik oksit (NO) seviyelerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (28-30).

### ADİPONEKTİN

Adipoz doku kaynaklı biyolojik aktif bir peptid olan adiponektin, fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olabilmektedir ve endotelial hücreler ile makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (31-33). Bazı çalışmalarda, adiponektinin serum düzeyinin KAH, diabetes mellitus ve metabolik sendrom varlığında azalmış olduğu gösterilmiştir (34-37). Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği ileri sürülmüştür (38). Bununla birlikte paradoksal olarak, kalp yetersizliği olan hastalarda, olmayanlara göre, serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir, ancak bunun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (39,40).

Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (41,42). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin ikinci saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL konsantrasyonlarıyla, pozitif korelasyon gösterir (42,43). Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak, nonesterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (44,45).

OUA's'lı hastalarda serum adiponektin düzeylerinin basit horlayanlara göre azalmış olduğu gösterilmiş ve OUA's'ın adiponektin düzeylerinde azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür (46). Başka bir çalışmada, serum adiponektin düzeyleri obeziteden bağımsız olarak OUA's grubunda belirgin olarak düşük saptan-

mıştır (47). Masserini ve arkadaşları tarafından 46 obez OÜAS hasta grubu ile 37 normal kilolu sağlıklı grup arasında yapılan bir çalışmada, serum adiponektin düzeyleri OÜAS grubunda beden kitle indeksi (BKİ) ve insülin direncinden bağımsız olarak daha düşük saptanmıştır (48). Ancak diğer bir çalışmada ise, OÜAS şiddeti apne hipopne indeksi (AHİ) ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmasına karşın; serum adiponektin düzeyleri ile AHİ arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmadığı gösterilmiştir ve serum adiponektin düzeylerinin OÜAS'dan bağımsız olarak regüle edildiği ileri sürülmüştür (49). İn vivo ve in vitro olarak deneysel bir modelde Nagakawa ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, OÜAS hastalarında hipoksik stresin, serum adiponektin düzeylerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (50). Söz konusu çalışmanın araştırmacıları, OÜAS hastalarında noktürnal serum adiponektin seviyesindeki azalmanın kardiyovasküler olaylar için bir risk oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (50).

Son zamanlarda, yağ dokusundan salınan IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin de adiponektin ekspresyonu ile olan ilişkisine dikkat çekilmektedir. Adiponektinin monosit ve makrofajlarda TNF- $\alpha$  sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF- $\alpha$  ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir (51). Adiponektin makrofajlardan köpük hücre oluşumunu da baskılamaktadır (48).

#### KALP TİPİ-YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN

hFABP, daha çok kalpte bulunan, dolaşımda ve kalp dışı dokularda daha az miktarda olan ve 15 kDa ağırlığında küçük sitoplazmik bir proteindir (52). Fizyolojik rolü, hidrofobik uzun zincirli yağ asitlerini, sitrik asit siklusu aracılığıyla mitokondri içindeki metabolizmaya katılmaları için, hücre zarından hücre içine taşımaktır. Hücre zarı hasarında hücre dışına bolca hFABP salınmakta ve küçük bir molekül olduğundan kolayca dolaşıma geçmektedir (53). Akut miyokard iskemisinde, miyositlerden bolca dolaşıma salınmaktadır (52). Miyokard infarktüsü semptomlarının başlamasından en az 1.5 saat sonra kanda hFABP belirlemekte, altıncı saatte zirve yapmak ve 12-24. saatlerde normale gelmektedir. Bu özellikleri ile hFABP, akut miyokard infarktüsü tanısında önem kazanmaktadır ve miyokardiyal iskemiyeye karşı duyarlılığı ve özgüllüğü son derece yüksektir (54). Koroner by-pass cerrahisi sonrası perioperatif miyokardiyal hasarın, CK-MB, troponin-I ve hFABP ölçümleriyle değerlendirildiği bir çalışmada, hFABP'nin CK-MB ve troponin-I'den daha erken zirve yaptığı gösterilmiş ve perioperatif miyokardiyal hasarlanma için hızlı bir belir-

teç olduğu ileri sürülmüştür (55). Kardiyovasküler bir hastalık saptanmamış olan OÜAS'lı hastalarda, noktürnal hipokseminin miyokard hasarlanmasına neden olup olmayacağını araştırıldığı bir çalışmada, ortalama hFABP düzeyleri, uykuda desatürasyon periyodu (< %80) ile ilişkili bulunmuştur (56).

#### BEYİN (BRAIN) NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)

BNP, bir kardiyak nörohormondur ve ventriküllerin aşırı hacim ve basınç yüklenmesi sonucu miyokardiyal liflerin gerilmesine bağlı olarak salınmaktadır. Plazma BNP düzeyleri, kalp yetmezliği ciddiyeti, fonksiyonel kapasite (NYHA I-IV) ve dolayısıyla prognozla ilişkilidir (57,58). N-terminal (NT)-proBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur ve bu nedenle BNP'ye göre plazmada daha stabildir. BNP ve NT-proBNP, kalp yetmezliği ve akut koroner sendromda, bir tanı ve prognoz belirtici olarak saptanmıştır (59,60). Plazma BNP düzeyleri, dispne ayırıcı tanısında bir belirteçdir (61-64). Serum BNP < 100 pg/mL ya da NT-proBNP < 400 pg/mL olması, kalp yetmezliği olasılığını dışlar; BNP > 400 pg/mL ve NT-proBNP > 2000 pg/mL değerleri kalp yetmezliğini olası kılar; aradaki düzeylerde ise kalp yetmezliği şüphelidir.

Uyku apne sendromunda, tekrarlayan apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ve arousallar, sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına ve sonuçta periferik vazokonstriksiyon ile sol ventrikül art yükü artışına yol açarak kalp debisinin azalmasına neden olmaktadır ve kalp yetmezliği gelişebilmektedir (1-3,65). Ayrıca, kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumu ve santral apnelerin yanı sıra obstrüktif apneler de gelişebilmekte; Cheyne-Stokes solunumu varlığında ventrikül fonksiyonu daha kötü, aritmiler daha sık olmakta, prognoz kötüleşmekte ve mortalite artmaktadır (66). Polisomnografi ile yapılan çalışmalarda, sistolik kalp yetmezliği hastalarının %5-30'unda obstrüktif apne ve %30-60'ında ise santral apne saptanmıştır (67).

Konjestif kalp yetmezliği hastalarında santral uyku apnesinin eşlik etmesi durumunda, santral uyku apnesi eşlik etmeyenlere göre, serum BNP düzeylerinin anlamlı olarak artmış olduğu AHİ ve desatürasyon indeksi (Dİ) ile anlamlı pozitif korelasyonlar gösterdiği saptanmıştır (68). Başka bir çalışmada ise, özellikle hipertansif OÜAS'lı hastalarda, normotansif olanlarına göre, nazal CPAP tedavisiyle serum NT-proBNP düzeylerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (69). Kita ve arkadaşları, OÜAS'lı hastalarda gece saat 02-06 arasında serum BNP düzeylerinin artmış olduğunu ve etkili CPAP

tedavisiyle düzeldiğini göstermişlerdir (70). Moller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, orta şiddette OÜAS'lı hastalarda 14 ay CPAP kullanımı sonrasında BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (71). Pepperell ve meslektaşları ise, fonksiyonel kapasiteleri NYHA II-IV olan Cheyne-Stokes solunumu ve kalp yetmezliği 30 hastada, bir aylık terapötik (n=15) ve subterapötik (n=15) adaptif servo-ventilasyon (ASV) tedavisi uyguladıkları randomize, kontrollü, prospektif çalışmalarında, terapötik ASV tedavisinin gündüz aşırı uyukluluğu azalttığını ve plazma BNP ile üriner metadrenalin ekskresyonunda önemli azalmalar sağladığını göstermişlerdir (72). Bir diğer çalışmada da Cheyne-Stokes solunumu ve kalp yetmezliği olan hastalarda, uygulanan bir gecelik ASV tedavisinin, Cheyne-Stokes solunumunu giderdiği, arteriyel parsiyel oksijen basıncı ile saturasyonunu düzelttiği ve katekolaminler ile NT-proBNP düzeylerinde anlamlı düşme sağladığı gösterilmiştir (73). Az sayıda bir obstrüktif uyku apne grubunda, bazal ve altı aylık CPAP kullanımı sonrası miyokardiyal hasarlanma belirteçlerinden proBNP, CK-MB, troponin-I ve aspartat transaminaz (AST)'nin analiz edildiği bir çalışmada ise, ne başlangıçta ne de altı aylık tedavi sonunda tüm bu belirteçlerin serum düzeyleri OÜAS ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır (74).

### SONUÇ

Sonuç olarak, inflamatuvar sitokinler ve nörohormonlar, kardiyovasküler fizyopatolojide değişik mekanizmalarla rol oynamakta; hastalığın şiddeti ile ilişkili olmakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir. Kronik tekrarlayan hipoksemi ve iskemi, inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Uyku apnesi olan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi, iyi bir öykü ve tam bir fizik muayene sonrası; gerektiğinde hs-CRP, NT-proBNP ve adiponektin gibi kardiyovasküler biyobelirteçlerin de analiz edilmesi; hipertansiyon, obezite, diyabet ya da metabolik sendrom, dislipidemi ve sigara içimi gibi kardiyovasküler hastalığa yol açan global risklerin de saptanarak önlenmesi, azaltılması ya da kontrol altına alınması ile mümkün olabilecektir.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

### KAYNAKLAR

1. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcow I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.

2. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 382-96.
3. Dursunoglu N, Dursunoglu D. Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis. *Tuberk Toraks* 2005; 53: 299-306.
4. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-65.
5. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-84.
6. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
7. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 133-6.
8. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB; European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
9. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
10. Shah SH, Newby LK. C-reactive protein: a novel marker of cardiovascular risk. *Cardiology in Review* 2003; 11: 169-79.
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
13. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
14. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieto-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 331-6.
15. Ferketich AK. Heart failure and inflammation: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Public Health and Environment* 2004; 2: 1570-7.
16. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 642-8.
17. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.

18. Mills PJ, Natarajan L, von Känel R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Diurnal variability of C-reactive protein in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009; 13: 415-20.
19. Chin BS, Blann AD, Gibbs CR, Chung NA, Conway DG, Lip GY. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 941-8.
20. Akira S, Taga T, Kishimoto T. IL-6 biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54: 1-78.
21. Chin BS, Conway DS, Chung NA, Blann AD, Gibbs CR, Lip GY. Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 515-21.
22. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
23. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382-91.
24. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilli-Eiswirth S, Hayes FA, Blosch C, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999; 99: 3224-6.
25. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-6.
26. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-9.
27. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J* 2005; 46: 801-9.
28. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003; 21: 57-63.
29. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-34.
30. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
31. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertens* 1996; 14: 577-84.
32. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
33. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-49.
34. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021-6.
35. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-9.
36. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3842-8.
37. Göksoy H, Dursunoğlu D, Oztürk M, Rota S. The association between serum adiponectin levels and the severity of coronary artery lesions on the angiogram. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37: 241-5.
38. Giannesi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56: 459-67.
39. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-62.
40. Oztürk M, Dursunoğlu D, Göksoy H, Rota S, Gür S. Evaluation of serum adiponectin levels in patients with heart failure and relationship with functional capacity. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37: 384-90.
41. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-69.
42. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pralle RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
43. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-4.
44. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100.
45. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 19521-9.
46. Zhang XL, Yin KS, Wang H, Su S. Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration* 2006; 73: 73-7.
47. Kanbay A, Kokturk O, Ciftci TU, Tavil Y, Bukan N. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008; 76: 324-30.

48. Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F, Baldessari C, Bossi R, Beck-Peccoz P, et al. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 700-5.
49. Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2008; 47: 1843-9.
50. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Sonoda M, Hirata A, Yasui A, et al. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E778-84.
51. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971-6.
52. Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty acid binding protein. *Q J Med* 2004; 97: 187-98.
53. Glatz JF. Fatty acid binding protein as a plasma marker for early detection of myocardial injury. In: Kasaki HDJC (ed). *Myocardial damage: early detection by novel biochemical markers*, Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 1998. pp. 73-84.
54. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003; 99: 96-104.
55. Petzold T, Feindt P, Sunderdiek U, Boeken U, Fischer Y, Gams E. Heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in the diagnosis of myocardial damage in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 859-64.
56. Oktay B, Akbal E, Firat H, Ardic S, Akdemir R, Kizilgun M. Evaluation of the relationship between heart type fatty acid binding protein levels and the risk of cardiac damage in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2008; 12: 223-8.
57. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-32.
58. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-74.
59. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilssen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-9.
60. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
61. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
62. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-35.
63. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047-50.
64. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
65. Dursunoğlu D. Uyku apne ve kardiyovasküler hastalıklar: Fizyopatoloji, komplikasyonlar, tanı ve tedavide pratik yaklaşımlar. *Özlem Matbaacılık, İstanbul* 2009.
66. Lanfranchi PA, Baghrioli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-40.
67. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
68. Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Sánchez-Armengol A, Martínez-Martínez A, Capote F. Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2005; 127: 1667-73.
69. Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, Lentini S, Troatz C, Stoffel-Wagner B, et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 23-30.
70. Kita H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998; 7: 199-207.
71. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16: 274-80.
72. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1109-14.
73. Gür S, Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Kiliç M. Acute effects of adaptive servo-ventilation therapy on neurohormones and Cheyne-Stokes respiration in the patients with heart failure. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 206-14.
74. Cifçi N, Uyar M, Elbek O, Süyür H, Ekinci E. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2010; 14: 241-4.