T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Uğur ÖZKAN

KALP YETMEZLİĞİ BULUNAN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA QT DİSPERSİYONU GELİŞİMİNE İNFLAMASYONUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Emirhan ÇAKIR

EDİRNE – 2025

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresinde bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim, tez danışmanım, kıymetli hocam Doç. Dr. Uğur ÖZKAN'a, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi İlker Yılmam hocama, asistanlığım süresince başkanlık dönemleri içerisinde bulunduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanları Prof. Dr. A. Kenan YALTA ve Prof. Dr. Servet ALTAY hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımızda olan diğer tüm değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan bugünlere gelmemde büyük katkıları olan canım aileme, değerli eşim, hayat arkadaşım Dr. Merve AKBULUT ÇAKIR'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

KALP YETERSİZLİĞİ **3**

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU **14**

QT DİSPERSİYONU **17**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **22**

BULGULAR **26**

TARTIŞMA **32**

SONUÇLAR **39**

ÖZET **41**

SUMMARY **43**

KAYNAKÇA **45**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACC : American College of Cardiology (Amerika Kardiyoloji Derneği)

ACE-İ : Angiotensin-converting enzyme inhibitors (Anjiyotensin dönüştürücü enzim İnhibitörleri

AF : Atriyal fibrilasyon

AHA : American Heart Association (Amerika Kalp Derneği)

AHİ : Apne hipopne indeksi

ALT : Alanin aminotransferaz

AP-1 : Aktivatör protein-1

ARNİ : Anjiyotensin reseptör-neprisilin inhibitörü

ARVC : Arrhythmogenic right ventricular dyplasia (Aritmojenik sağ ventrikül displazisi)

AST : Aspartat aminotransferaz

AV : Atriyoventriküler

BNP : Brain natriuretic peptide Heart failure with preserved ejection fraction (Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

BT : Bilgisayarlı tomografi

CABG-O: Koroner arter by-pass greft operasyonu

CPAP : Continuous positive airway pressure (Sürekli pozitif havayolu basıncı)

CRP : C-reaktif protein

CRT : Cardiac resynchronization therapy (Kardiyak resenkronizasyon tedavisi)

CSF : Colony-stimulating factor (Koloni uyarıcı faktör) Dilate kardiyomiyopati

DKMP : Dilate kardiyomiyopati

EEG : Elektroensefalografi

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

EMG : Elektromiyelografi

GFR : Glomerular filtration rate (Glomeruler filtrasyon hızı)

Hb : Hemoglobin

HbA1c : Hemoglobin A1c

HCT : Hematokrit

HFmrEF : Heart failure with mildly reduced ejection fraction (Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction (Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

HFrEF : Heart failure with reduced ejection fraction (Ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı kalp yetersizliği)

HIV : Human immunodeficiency virüs (İnsan immun yetmezlik virüsü)

ICD : Implantable cardioverter-defibrillator (İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör)

IFN : İnterferon

IL : İnterlökin

IV : İntravenöz

JAK : Janus kinaz

KAH : Koroner arter hastalığı

KBB : Kulak burun boğaz

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri

KMP : Kardiyomiyopati

KVH : Kardiyovasküler hastalık

KY : Kalp yetmezliği

LA : Left atrium (Sol atriyum)

LBBB : Left bundle branch block (Sol dal bloğu)

LV : Left ventricul (Sol ventrikül)

LVEF : Left ventricular ejection fraction (Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)

LVH : Left ventricular hypertrophy (Sol ventrikül hipertrofisi)

MAPK : Mitogen-activated protein kinases (Mitojenle aktive olan protein kinaz)

MDA : Malondialdehit

MI : Miyokard infarktüsü

MR : Manyetik rezonans

MRA : Mineralokortikoid reseptör antagonistleri

NF-κB : Nükleer faktör- κB

NK : Natural killer (Doğal öldürücü)

NP : Natriüretik peptit

NYHA : New York Heart Association (New York Kalp Derneği)

OSAS : Obstructive sleep apnea syndrome (Obstrüktif uyku apne sendromu)

PAP : Positive airway pressure (Pozitif hava yolu basıncı)

PLT : Platelet

RA : Right ventricul (Sağ ventrikül)

REM : Rapid eye movement (Hızlı göz hareketi)

RERA : Respiratory effort-related arousal (Solunum eforuyla ilişkili arousallar)

ROC : Receiver Operating Characteristic (Alıcı çalışma karakteristiği)

ROS : Reactive oxygen species (Reaktif oksijen türleri)

SGLT-2 : Sodyum-glukoz ko-transport 2

SII : Systemic immüne-inflammatory index (Sistemik immün-inflamatuar indeks)

SpO_2 : Oksijen satürasyonu

STAT : Signal transducer and activator of transcription (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü)

TGF : Transforming growth factor

TLR : Tall-like reseptör

TNF : Tümör nekrozis faktör

V2 : Vazopressin-2

VAD : Ventricular assist devices (Ventriküler destek cihazları)

VEGF : Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)

VES : Ventriküler eksta-sistol

VF : Ventriküler fibrilasyon

VKİ : Vücut kitle indeksi

VT : Ventriküler taşikardi

WBC : White blood cell (Beyaz kan hücresi)

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği kalp ya da diğer organlara bağlı sekonder olarak gelişen kardiyak fonksiyonların bozulmasına bağlı olarak akut veya kronik dönemde ortaya çıkan, hastanın yaşam standartlarını belirgin şekilde etkileyen tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedeni olan klinik bir sendromdur. Fizyopatolojisinde değişik etyolojik etmenlerin rol oynadığı mortalite öngördürücüleri arasında birçok sebebin bulunabileceği, prognostik değerlendirmede çeşitli markerlerin kullanıldığı geniş spektruma yayılmış bir tablo olması nedeniyle dünya toplumlarında çok sayıda çalışmanın yapılmış olduğu ve bundan sonra da yapılacağı bir alandır.

Obstrüktif uyku apne sendromu ise uyku esnasında solunum durmaları ve gündüz yaşanan aşırı uykululuk hali ile kendini gösteren gerek neden olabileceği komplikasyonlar gerekse trafik kazaları ya da iş gücü kaybına neden olabilecek sosyal yaşamdaki sonuçları nedeniyle toplumsal olumsuzluklara yol açabilen bir tablo olup hastanın psikolojik dünyasını da derinden etkileyebilmektedir.

OSAS'ın kalp yetersizliği ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir(1). Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumun sebebi hipokapni, kemosensitivite ve hiperventilasyon olduğu gibi kalp yetersizliği olan hastalarda artan santral venöz basınç üst hava yollarında kollapsa neden olabilmektedir(2,3). OSAS sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile beraberlik gösterebilirken kalp yetmezliği hastalarında da hem santral hem de obstrüktif uyku apnesi bulunabilir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda uyku apnesinin olması hastaların prognozu konusunda klinisyene bilgi sağlamakta olup ek tedavi seçenekleri açısından da hekime yol gösterici olmaktadır(4).

OSAS'lı hastalarda çeşitli aritmiler görülmekte olup bunlar arasında sinüs bradikardisi, atriyoventriküler bloklar, AV tam blok hatta asistoller yer almaktadır. Bu aritmilerin REM

uykusu esnasında daha fazla görüldüğü ve şiddetinin hipoksi ve desatürasyon ile arttığı gösterilmiştir(5). Hipoksemi ve apnenin şiddetine göre değişebilen kardiyak aritmiler trakeostomi ya sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanılarak geri döndürülebilmektedir(6).

EKG'de QT aralığı ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun süresine karşılık gelmekte olup maksimum QT intervali ile minimum QT intervali süreleri arasındaki fark hesaplanarak ventriküler recovery (iyileşme) süresindeki değişkenliğin belirlenmesini sağlar. QT dispersiyonu ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılabilecek bir yöntem olarak önerilmektedir(7,8).

İnflamasyon konağın mikroorganizmalara, hasarlı hücrelere, fiziksel ya da kimyasal uyaranlara karşı oluşturduğu bir savunma mekanizması olarak bilinmekte olup akut tabloda koruyucu bir yanıt olarak değerlendirilir. Çeşitli hücreler tarafından üretilen ya da plazma proteinleri kaynaklı mediyatörlerin indüklediği bir süreç inflamasyonu başlatır. Bu süreç sonucunda hasarlı dokular temizlenirken inflamatuar yanıtın sıkı kontrolü sayesinde kendini sınırlayabilmektedir. Akut inflamasyonda ajan ortadan kaldırılınca süreç sona ererken yanıtın ya da kontrolün yeterli olmadığı durumlarda kronikleşme başlar(9). Doku hasarı ve onarımın beraber görüldüğü uzun bir süreci tanımlayan kronik inflamasyon ise belirtildiği üzere akut inflamasyonu izleyebildiği gibi akut inflamasyon bulguları olmadan da gelişebilmektedir. Akut inflamasyon sürecinde vasküler değişiklikler ve nötrofiller hakim iken, kronik inflamasyonda ise makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri ön plana geçmektedir. Bu da hasarlanmanın artışı ve dokunun bağ doku ile yer değiştirmesi anlamına gelmektedir. Kronik inflamasyon birçok hastalığın nedeni olarak günümüzde kabul edilmekte olup bu sürece bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar ve pulmoner patolojiler dünya toplumunda önemli bir nüfusu etkilemektedir.

OSAS'lı hastalarda genel popülasyona kıyasla ölüm oranları artmıştır ve bu artmış oran kardiyovasküler hastalıkların daha sık görülmesine bağlanmıştır, yukarıda belirtildiği üzere OSAS'lı hastalarda genel popülasyona oranladığımızda kardiyak aritmi sıklığının arttığı da gösterilmiştir(10, 11). Kalp yetmezliğine bağlı ani kardiyak ölümlere bakıldığında da ventriküler aritmilerin önemli bir yer tuttuğu görülmekte olup biz bu araştırmamızda kalp yetmezliği bulunan OSAS'lı hastalarda inflamasyonun QT dispersiyonu gelişmesine olan etkisini göstermeyi amaçladık. Bu amaçla inflamasyonun göstergesi olarak CRP, WBC ve sistemik immün-inflamatuar indeks(SII)(nötrofil sayısı*trombosit sayısı/lenfosit sayısı oranı) kullanılacaktır. Anlamlı çıkması halinde hastalarda sistemik kronik yavaş inflamasyonun kontrolü gerekliliği yönünden bilime ve literatüre katkı sağlayacaktır.

GENEL BİLGİLER

KALP YETERSİZLİĞİ

Tanımı

Kalp yetersizliği yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanabilen ventriküllerin kanla dolma ve/veya kanı pompalama yeteneğini bozan hemodinamik, renal, nörohormonal yanıtların yetersiz kalması sonucu akut ya da kronik semptom ya da bulgularla karakterize kompleks bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır(12). Kalp yetersizliği tanısında altta yatan kardiyak disfonksiyonun etyolojisinin belirlenmesi gereklidir. Sıklıkla miyokard infarktüsü, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı, perikard veya endokard patolojileri, ritim ve iletim anormallikleri gibi kalbin performansını bozan ya da iş yükünü arttıran durumlar nedeniyle gelişir.

Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde, yaşa göre ayarlanmış kalp yetmezliği insidansı muhtemelen kardiyovasküler hastalıkların daha iyi yönetilmesi nedeniyle azalsa da yaşlanma nedeniyle genel insidans artmaktadır(13). Avrupa'da KY insidansı tüm yaş grupları ele alındığında yaklaşık 3/1000 iken bu oran yetişkinlerde yaklaşık 5/1000'dir(14). Prevelans yaşla birlikte artar; <55 yaş %1 iken 75 yaşın üzerinde >%10'a çıkar(15). Kalp yetmezliği hastalarının yarısından biraz fazlası kadındır(16). Hastanede yatan hastalarda yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği olan kişilerin %50'si HFrEF, diğer %50'si ise HFpEF/HFmrEF olarak görülmüş olup ayaktan tedavi gören hastalarda %60'ı HFrEF, %24'ü HFmrEF ve %16'sının da HFpEF olduğu bildirilmiştir (17,18).

Etyoloji

Kalp yetersizliğinin tedavi ve takibinde presipite eden faktörler ve diğer morbiditelerin varlığının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu yüzden etyolojinin belirlenmesi açısından tüm hastalar mutlaka araştırılmalıdır.

Tablo 1. Kalp yetersizliği nedenleri ve klinikte görülebilecek prezentasyonları

Neden	Prezentasyon Örnekleri
Koroner Arter Hastalığı	Miyokard infarktüsü, angina ya da angina eşdeğerleri, aritmiler
Hipertansiyon	Korunmuş sistolik fonksiyonlara sahip kalp yetmezliği, malign hipertansiyon/pulmoner ödem
Kapak Hastalıkları	Primer ve sekonder kapak hastalığı, konjenital kapak hastalıkları
Aritmiler	Atriyal taşiaritmiler, ventriküler aritmiler
Kardiyomiyopatiler	Dilate, hipertrofik, restriktif, peripartum, ARVC, Takotsubo, toksinler(alkol, kokain, demir, bakır)
Konjenital Kalp Hastalıkları	Doğuştan düzeltilmiş/onarılmış büyük arterlerin transpozisyonu, şant lezyonları, Fallot tetralojisi, Ebstein anomalisinin onarılmış hali
Bulaşıcı Hastalıklar	Viral miyokardit, Chagas hastalığı, Lyme hastalığı, HIV
İlaç Kaynaklı	Antrasiklinler, Trastuzumab, VEGF inhibitörleri İmmün check point inhibitörleri, Proteazom inhibitörleri
İnfiltratif Hastalıklar	Amiloidoz, Sarkoidoz, Neoplazm
Depo Hastalıkları	Hemakromatozis, Fabry, Glikojen depo hastalıkları
Endomiyokardiyal Hastalıklar	Radyoterapi, Endomiyokardiyal fibrozis/eozinofili, Karsinoid
Perikardiyal Hastalıklar	Kalsifikasyon, infiltrasyon
Metabolik	Endokrin hastalıkları, beslenme bozuklukları(tiyamin, B1 ve selenyum eksiklikleri), otoimmün hastalık
Nöromuskuler Hastalıklar	Friedreich's ataksisi, muskuler distrofi

Prognoz

Kalp yetmezliği olan hastaların prognozu son tedavi modalitelerinin eklenmesiyle birlikte önemli ölçüde iyileşmekle birlikte hala kötü seyirlidir ve yaşam kaliteleri oldukça düşüktür. Kadınlarda sağ kalım oranı erkeklerden daha iyidir(19). Genel prognoz, HFrEF ile karşılaştırıldığında HFmrEF'de daha iyidir(20). Ejeksiyon fraksiyonunda zaman içinde birbirleri arasında geçiş yaygındır ve HFmrEF'den HFrEF'ye ilerleyen hastaların prognozu stabil kalan veya ejeksiyon fraksiyonu normale gelen hastalara göre daha kötüdür(21). MAGGIC meta-analizi büyük ve kapsamlı bir değerlendirme sağlamış olup HFpEF'li hastalarda ölüm riskinin HFrEF'li hastalara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu sonucuna varmıştır(22). Tanı konduktan sonra kalp yetersizliği hastaları ortalama olarak her yıl bir kez hastaneye yatırılır(23). AF, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek HbA1c, düşük GFR kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlar için güçlü komorbid öngördürücülerdir(24). Nüfus artışı, yaşlanma ve komorbiditeleri artan hastalar nedeniyle kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışlarının önümüzdeki yıllarda önemli ölçüde artması beklenmektedir (25).

Fizyopatoloji

Preload olarak bilinen önyük miyokardın diyastolik gerilmesi olup ventrikülün diyastol sonu hacmi olarak tanımlanırken afterload olan ardyük ise ejeksiyon esnasında kanın ventrikülden atılabilmesi için miyokardın yenmesi gereken basınç yani sol ventrikül duvarında meydana gelen sistol sonu gerilim olarak tanımlanmaktadır.

Sistolik kalp yetmezliğindeki patoloji miyokardın kasılma kusuruna bağlı olarak kanın yetersiz pompalanması iken diyastolik kalp yetmezliğindeki problem ise ventrikülün gevşeyememesinden dolayı yeteri kadar kanla dolamamasıdır. Önyükteki artmayla birlikte kontraktilitenin artması geçici rahatlama sağlasa da uzun dönemde sarkomer uzunluk ve genişliklerinin artması sonucu miyokard hipertrofisi meydana gelir ve kalbin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler(26). Frank-Starling yasası olarak bilinen bu durum miyokard hasarı sonrası atım hacmini korumaya çalışır ve nörohumoral sistemin aktivasyonu sonrası kardiyak hasar sonrası meydana gelir. Sol ventrikülün kan atım hacminin akut azalması ventrikülün diyastol sonu hacminin ve basıncının artışına neden olur. Sonuç olarak ventrikülün kasılma gücü artar ve akut dönemde kardiak outputun devamlılığına katkıda bulunmuş olur. Kronik dönemde ise su ve sodyum tutulumu, vazokonstrüksiyon ile birlikte sol ventrikül dolum basıncı arttırılmaya çalışılır. Bu mekanizma pulmoner kapiller wedge basıncı arttırarak akciğerlerde sıvı göllenmesi oluşturmaktadır ve kalp yetmezliği hastalarında sık görülen semptom olan nefes darlığını açıklamaktadır (27).

Miyokard stersini azaltmak üzere gerçekleşen kompansatuar mekanizmalardan biri de ventriküler hipertrofidir. Basınç artışı ile konsantrik hipertrofi, hacim artışı ile birlikte ise ventriküler dialatasyon meydana gelmektedir. Hipertrofide miyositer kalınlaşma ve miyofibriller yapının artışı görülürken dilatasyonda ise miyositer uzama görülmekte olup bu mekanizma kardiyak fonksiyonları belli bir düre koruyabilmektedir. Daha sonraki evrelerde lizozomal artış, miyofibriler yıkım ve fibrozis nedeniyle kalıcı hasar meydana gelmektedir. Ayrıca sol ventrikül dilatasyonuna bağlı meydana gelen mitral yetersizliği de sol ventrikülün yükünün artmasına neden olarak kalp yetersizliği progresyonunu arttırmaktadır (27).

Kalp debisinin azalmasıyla birlikte arteryal dolaşımdaki yetersizlik nörohormonal bir kaskadı devreye sokarak sempatik sistem aktivasyonuyla birlikte renin anjiyotensin aldosteron sisteminin harekete geçmesine sebep olur, vücutta su ve sodyum tutulumunu artar. Bu aktifleştirici reseptörler sol ventrikül, sinüs karotikus, arkus aorta ve renal afferent arteriyollerde bulunmaktadır. Sempatik sistemin uyarılması ile aynı zamanda vazokonstrüksiyon ile birlikte ardyük artışı, venokonstrüksiyonla birlikte de önyük artışı meydana gelir. Bunun dışında ise sistemin aşırı uyarılması miyokardiyal hasarı bulunan

kişilerde katekolamin deşarjına bağlı ani ölümleri de beraberinde getirebilmektedir(28).
Moleküler düzeye inildiğinde hücre içerisinde iletişime aracılık yapan proteinler olan sitokinlerden proinflamatuar özelliği bulunanların sol ventrikül remodelingine öncülük etme, kontraktil disfonksiyona neden olma ve miyokarddaki beta reseptör sayısında azalmada rol oynadıkları bilinmektedir(29,30). TNF endotoksinlere karşı oluşan ana sitokin olup mezenkimal hücre profilefasyonu sağlayarak kardiyak endotel hücrelerine toksik etki göstermektedir(31). En çok bulunan izoformu olan TNF-α'nın kalp yetersizliği olan hastalarda dolaşımda arttığı tespit edilmiştir(32). IL-6 VE IL-1 beta seviyeleri de kalp yetersizliği olan hastalarda yüksek saptanmış olup IL-1 beta'nın kardiyak hipertrofi ve apoptozisi uyardığı belirlenmiştir (33).

Terminoloji

Kalp yetersizliğinin şiddetinin değerlendirilmesi için yaygın kullanılan sınıflandırmalar ve terminoloji açısından çeşitli isimlendirmeler bulunmaktadır. Ciddiyet açısından değerlendirmede en yaygın kullanılanlardan biri semptom ve egzersiz kapasitesinin ele alındığı NYHA fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır(34). Tablo 2'de NYHA sınıflaması gösterilmiştir.

Diğer bir sınıflama ise yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde değerlendiren ACC/AHA sınıflamasıdır. Tablo 3'te ACC/AHA sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2. NYHA kalp yetersizliği ciddiyet sınıflaması

SINIF 1	Efor kısıtlılığı yok, günlük işlerde semptom yok
SINIF 2	Hafif efor kısıtlılığı var, istirahatte rahat, günlük işlerde semptomatik
SINIF 3	Belirgin efor kısıtlılığı var, istirahatte rahat, günlük işlerden daha azında semptomatik
SINIF 4	İstirahatte semptomatik

Tablo 3. ACC/AHA kalp yetersizliği evrelemesi

EVRE A(Kalp yetersizliği riski)	Kalp yetersizliği riski altında olup güncel ya da daha eski KY semptom/bulguları olmayan ve yapısal/fonksiyonel kalp hastalığı veya anormal biyomarker seviyeleri olmayan hastalar	Hipertansiyon, KVH, diyabet, obezite, kardiyotoksik ajan maruziyeti, KMP genetik varyantı ya da ailede KMP öyküsü olan hastalar
EVRE B(Pre-kalp yetersizliği)	Güncel ya da daha eski KY semptom/bulguları olmayan fakat belirtilen risk faktörlerinden birine sahip olan hastalar	Yapısal kalp hastalığı, artmış dolum basıncına ait bulgular, risk faktörleri ve artmış natriüretik peptit seviyeleri veya persistan olarak seyreden yüksek kardiyak troponin seviyeleri ile beraber ayırıcı tanıda başka tanıların olmaması
EVRE C (Semptomatik kalp yetersizliği)	Güncel ya da daha eski KY semptom/bulguları olan hastalar	Dispne, egzersiz intoleransı, asemptomatik olup tedavi alanlar
EVRE D(İleri kalp yetersizliği)	Günlük aktivitelere engel olan KY semptomları ile birlikte medikal tedavi optimizasyonuna rağmen tekrarlayan hastane yatışları	Sık hastane yatışı olan, güvenli biçimde taburcu edilemeyen, transplantasyon adayı olanlar, destek cihazı kullananlar

Akut Kalp Yetersizliği

Hızlı başlayan ve değişiklik gösteren bulgu ve semptomlarla ilerleyen ve acil tedavi gerektiren kalp yetersizliği tablosu olup yeni gelişen KY ya da mevcut kalp yetersizliğinin kötüleşmesi şeklinde görülebilir.

Kronik Kalp Yetersizliği

Hastada daha önceden tanımlanmış kalp yetersizliği mevcut olup düşük kardiyak atıma vücut kompanzasyon mekanizmaları ile karşılık vermiştir ve sistemik konjesyon bulguları mevcuttur.

Yüksek Debili Kalp Yetersizliği

Sağlıklı kişilerde nadiren KY semptomlarına neden olmakla birlikte daha önceden bilinen kardiyak hastalığı olanlarda kalp yetersizliği geliştirebilmektedir. Nabız basıncı artış, ekstremitelerde ısı artışı, flushing, arteriyovenöz SpO2 farkının normal olması ayırt edici özellikleridir.

Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Bu tabloda ise nabız basıncı daralmış, arteriyovenöz SpO2 farkı artmış, ekstremiteler soğuk ve soluktur.

Sistolik Kalp Yetersizliği

Kardiyak outputun azalmasın sebep olan ventriküllerden kanın yetersiz atımı sonucu meydana gelmekte olup miyokardın kasılmasındaki değişiklikler sistolik disfonksiyona ve kalp yetersizliğine neden olabilmektedir(35).

Diyastolik Kalp Yetersizliği

Miyokard hücrelerinin sayı ve hacimce artmalarına bağlı olarak ventrikül doluşuna direnç gelişmesi nedeniyle doluş basıncı artar ve kardiyak outputta azalma meydana gelir. Bu da kalp yetersizliği bulgu ve semptomlarına yol açan nörohormonal aktivasyonu tetikler(35).

Sol Kalp Yetersizliği

Sıklıkla miyokard infarktüsü, kardiyomiyopatiler, aort ve mitral kapak hastalıkları ve hipertansiyona sekonder gelişmektedir ve sistolik kalp yetmezliğine bağlı semptom ve bulgularla prezente olmaktadır.

Sağ Kalp Yetersizliği

Sağ kalp yetersizliği nedenleri arasında pulmoner hastalıklar, sağ MI, sistemik hipertansiyon ve kapak hastalıkları yer almakla birlikte sağ kalp yetersizliğinin en sık nedeni sol kap yetersizliğidir. Pulmoner vasküler rezistansta artışa neden olan sebepler sağ ventrikülün outputunu bozan ardyük artışına neden olurlar(36).

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği semptom ve/veya belirtileri ile birlikte azalmış ejeksiyon fraksiyonu (LVEF ≤%40) varlığını gerektirmektedir. EF ekokardiyografi ölçümü ile elde edilir, EF'nin ekokardiyografik olarak ölçümü memkün değilse kardiyak MR ya da nükleer yöntemlerden faydalanılabilir.

Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği semptom ve/veya belirtileri ile birlikte hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF %41-49) varlığını gerektirmektedir. Yüksek NP'lerin (BNP ≥35 pg/mL veya NT-proBNP ≥125 pg/mL) ve yapısal kalp hastalığına dair diğer kanıtların [örneğin artmış sol atriyum (LA) boyutu, LVH veya LV dolumunun ekokardiyografik ölçümleri] varlığı tanıyı daha olası hale getirse de LVEF ölçümü konusunda kesinlik varsa tanı için zorunlu değildir. HFmrEF kalp yetersizliği hastaları daha çok HFrEF olan hastalarla benzerlik gösterirler yani yaygın olarak erkek, genç ve koroner arter hastalığı riski daha yüksek olan spektrumu kapsamaktadır. Bununla beraber ayaktan takip edilen hastalarda HFmrEF'li hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde HFpEF'li hastalarla benzerlik göstermekte olup HFpEF'li hastalara göre daha düşüktür. HFmrEF'li hastalar, LVEF'si ≤%40'tan yükselen hastaları ya da LVEF'Sİ ≥%50'den azalan hastaları içerebilir(37).

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

HFpEF hastalarında tanı belirsizliği olmakla birlikte güncel yaklaşımda kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan LVEF ≥%50 ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu/yüksek sol ventrikül dolum basınçları(yüksek NP'ler dahil) ile uyumlu kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklere dahil objektif kanıtları olan hastaları kapsamaktadır(38). Dikkatleri üzerine toplayan başka bir nokta ise kontrollerinde LVEF ≥%50 ile gelen, belirgin şekilde azalmış LVEF (≤%40) öyküsü olan hastalar, iyileşmiş HFrEF veya 'iyileşmiş LVEF'li HF' (HFpEF yerine) olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda HFrEF tedavisine devam edilmesi önerilmektedir(39).

Kalp Yetmezliği Tanısı

Öykü ve fizik muayene: Tipik olarak nefes darlığı, ortopne, paroksismal nokturnal dispne, azalmış egzersiz intoleransı, yorgunluk, bitkinlik, ayak bileğinde şişme görülebilir. Gece öksürüğü, hırıltılı solunum, iştahsızlık, şişkinlik hissi, baş dönmesi, senkop gibi belirtiler görülebilmekle beraber kalp yetmezliği açısından daha az tipik özellik taşımaktadır. Nefes darlığı kalp yetersizliğinde gelişen en sık semptom olmakla birlikte hastalığa özgü değildir. Ortopne, paroksismal nokturnal dispne ve Cheyne-Stokes solunumu kalp yetersizliği ilerlemiş hastalarda görülmektedir.

Fizik muayeneye geçildiğinde inspeksiyonla siyanoz, juguler venöz dolgunluk, terleme, bacaklarda ve karında şişlik, solunum sayısında artış görülebilir. Palpasyonla ekstremitelerde soğukluk, hepatojuguler reflü, kalp tepe atımının sola doğru yer değiştirmesi, hepatosplenomegali saptanabilir. Perküsyonla assit, oskültasyonla S3 ve S4 varlığı, sistolik ve diyastolik üfürümler, akciğerde raller değerlendirilebilir.

Juguler venöz dolgunluk, hepatomegali ve periferik ödem sağ ventrikül dolum basınçlarında olan artış nedeniyle meydana gelirken dispne, ortopne ve pulmoner ödem sol ventrikül dolum basınçlarında meydana gelen artışa bağlı olarak değerlendirilir.

Tam kan sayımı ve biyokimyasal testler: Anemi ve infeksiyonlar hem klinik bulguların ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler oldukları hem de kalp yetersizliğine bağlı predispozan olarak gelişmeleri nedeniyle hemogram görülmesi oldukça önemlidir. Artmış volüm yükü ya da diüretik kullanımına bağlı olarak gelişebilen elektrolit anormallikleri prognoz üzerinde kötü etkileri olması ve aritmiye yol açmaları nedeniyle değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadırlar. Böbrek yetersizliği ya da nefrotik sendrom gibi antiteler KY semptomları oluşturabilmekle birlikle kalp yetersizliği de renal fonksiyonlarda bozukluklara yol açabilmektedir. Bu nedenle tanı ve takiplerde renal fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Konjestif hepatomegali durumunda ise KCFT artışına neden olup, albüminde düşüşe neden olabilmektedir. Özellikle atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tiroit fonksiyon testleri görülmelidir. Natriüretik peptitler KY hastasının tanı ve takibinde rutin olarak kullanılmakta olup negatif prediktif değerleri anlamlıdır. Özellikle ekokardiyografiye ulaşımının kısıtlı olması durumunda KY hastalarının tespitinde yol gösterici olabilmektedir. Ancak tanı doğruluğunu azaltabilecek birçok neden olabileceğini akılda tutmak gerekir. Bu nedenler arasında örnek verilecek olursa AF, artan yaş, akut ve kronik böbrek hastalığı yer almaktadır(40). Obez hastalarda ise tersine natriüretik peptit düzeyleri düşük olabilmektedir(41).

Elektrokardiyografi: EKG bulgusu olarak patolojik Q dalgaları, iskemik T dalga değişiklikleri, AF, dal bloğu ve LVH görülebilir, bunlar tanı olasılığını arttırmakla birlikte

tedaviyi de yönlendirebilir. İskemik kalp yetersizliği olan hastalarda anterior Q dalgası ve sol dal bloğu oluşu azalmış EF'nin bir göstergesidir.

Akciğer grafisi/telekardiyografi: Nefes darlığının diğer olası nedenlerini araştırmak için akciğer grafisi önerilmektedir. Kalp yetersizliği açısından pulmoner konjesyon, kardiyotorasik indekste artış bir bulgu olarak telekardiyografide görülebilir.

Ekokardiyografi: Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde temel olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. EF değerlendirmesiyle birlikte kalp boşluklarının boyutlarının belirlenmesi, eksantrik ya da konsantrik hipertrofi, bölgesel duvar hareket kusurları(koroner arter hastalığı, Takotsubo KMP ya da miyokardit düşündürebilir), RV fonksiyonları, pulmoner hipertansiyon, diyastolik fonksiyonlar ya da kapak fonksiyonları konusunda bilgi sağlar.

Kardiyak manyetik rezonans: Kalbin anatomisi hakkında detaylı bilgi veren, duvar kalınlıkları, perikard kalınlığı, kalp boşluklarının değerlendirilmesi, miyokardiyal nekroz, kardiyak kitlelerin değerlendirilmesi sağlayan görüntüleme aracıdır.

Kardiyak kateterizasyon: KY hastalarında rutin olarak kullanılmasa da iskemiye bağlı olduğu düşünülen kardiyojenik şok tablosunda olanlarda ve ayrıca idiyopatik DKMP hastalarında KAH ekartasyonu sağlamak amacıyla kullanılan görüntüleme yöntemidir.

Ayrıca nedeni belirlenemeyen nefes darlığı durumlarında akciğer patolojileri açısından değerlendirmek amacıyla solunum fonksiyon testleri, iskemik kalp hastalığı ve fonksiyonel kapasite açısından egzersiz testi, senkop, presenkop, çarpıntı tarifleyen hastalarda EKG holter incelemesi gereklilik halinde kullanılması gereken yöntemlerdir.

Tedavi

Nonfarmakolojik tedavi: Kilo alımı çoğunlukla sıvı retansiyonuna bağlı olmakla birlikte hastalar kilo takibi yapmaları açısından bilgilendirilmelidir. Tuz alımında kısıtlamaya gidilmesi hastaların diüretik ihtiyaçlarının azalmasına yardımcı olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olan sigaranın bırakılması büyük önem taşımaktadır. Düzenli yapılan ağır olmayan egzersizler vagal tonusu arttırarak sempatik aktivitenin baskılanmasına yardımcı olur bu nedenler hastalara fiziksel aktivite eksikliğinden kaçınmaları önerilmelidir. Egzersiz aynı zamanda fiziksel kapasiteyi arttırır ve kas gücünün korunmasına destek olur. Nemli ve sıcak olan ortamlardan uzak durmaları önerilmeli uzun seyahat yapmaları gerektiğinde aralıklı hareket yapmaları gerektiği söylenmelidir.

Farmakolojik tedavi:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri: HFrEF'li hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilen ilk ilaç grubudur (31). Ayrıca semptomlarda da iyileşme sağladığı gösterilmiştir (42). Kontrendike olmayan hastalarda tolore edilebilen maksimum dozlara kadar arttırılmalıdırlar.

Beta blokerler: Beta blokerlerin HFrEF'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı aynı zamanda semptomların iyileşmesine katkı sağladığı gösterilmiştir(43,44). Klinik olarak stabil, övolemik hastalarda düşük dozda başlatılmalı ve maksimum tolere edilebilir doza kadar kademeli olarak arttırılmalıdır. Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda stabilizasyon sağlandıktan sonra hastane koşullarında dikkatli bir şekilde başlanmalıdırlar.

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri: Tüm HFrEF'li hastalarda mortaliteyi azaltmak, hastaneye yatışları engellemek ve semptomları iyileştirmek için ACE-İ ve beta blokerlere ek olarak MRA başlanması önerilmektedir(45). MRA'lar farklı afiniteleri nedeniyle diğer steroid hormonlar olan kortikosteroid ve androjen reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri de bloke ederler. Eplerenon, spironolaktona göre aldosteron reseptörlerine daha spesifik olduğu için daha az jinekomastiye neden olur. Böbrek fonksiyonları bozuk olan serum potasyumu >5 mmol/L olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Anjiotensin reseptör-neprisilin inhibitörü: PARADIGM-HF çalışması anjiyotensin reseptör inhibitörü olan valsartan ile neprisilin inhibitörü sakubitrilin LVEF ≤%40 olan kalp yetmezliği hastalarında kötüleşen kalp yetmezliği semptomları, hastaneye yatış, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından enalaprile üstün olduğunu göstermiştir(46). Ek faydaları arasında yaşam kalitesinde iyileşme, insülin tedavisi gerektiren diyabet insidansında azalma, GFR düşüşünde azalma, hiperkalemi sıklığının düşmesi ve loop diüretik ihtiyacında azalma yer alır(47, 48). ARNİ ile tedavi edilen hastalarda enalaprile göre semptomatik hipotansiyon daha sık gelişmiş olmasına rağmen hastalar klinik fayda elde etmişlerdir(49). ARNİ başlanmadan önce hastanın hipotansif olmadığına, eGFR'nin ≥30 mL/dak/1,73 m2 olmasına dikkat etmek gerekir ve anjiyoödem riskini en aza indirmek için ACE-İ tedavisinde ARNİ'ye geçilmeden önce 36 saatlik bir dinlenim periyodu gerekmektedir.

Sodyum-Glukoz Ko-Transport 2 inhibitörleri: SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir(50). Diyabet ve LVEF'den bağımsız olarak dapagliflozin ve empagliflozinin kronik kalp yetersizliği olan ve kalp yetersizliği nedeniyle yakın zamanda hastane yatmış ve klinik durumu stabil hale gelen ACE-İ/ARNİ, beta bloker ve MRA ile uygulanan optimal medikal tedaviye eklenmesi önerilir. Diüretik ve nartriüretik etkileri konjesyonu azaltmakta ek fayda verebilir ve loop diüerik

ihtiyacını azaltabilir(51). SGLT-2 inhibitörleri tekrarlayan genital mantar infeksiyonlarına neden olabileceği gibi GFR'de de ilacı başlamanın ardından küçük bir düşüşe neden olabilir. Bu düşüş geri döndürülebilir olup ilacın erken kesilmesine yol açmamalıdır.

Diüretikler: Kalp yetmezliği olan hastalarda konjesyon belirtilerini ya da semptomlarını azaltmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Diüretik tedavinin amacı en düşük diüretik dozuyla övolemi elde etmek ve övolemiyi sürdürmektir. Övolemik seyir devamlılığı ya da hipovolemi gelişmesi halinde diüretik dozu azaltılabilir veya kesilebilir(52). Takiplerde serum potasyum düzeyi düşebileceği için dikkatli olunmalı fazla diürezin yorgunluk, hipotansiyon ve azotemiye sebep olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Yeterli loop diüretiği ve tuz kısıtlamasına rağmen istenen etkinin görülmediği hastalarda tiyazid diüretikleri ya da renal tübülün farklı bölgelerine etki edebilecek diüretiklerin kullanımı düşünülebilir. Ayrıca hastalara konjesyon bulgu/belirtilerinin izlenmesi ve günlük kilo ölçümlerine dayanarak diüretik dozunu kendilerinin ayarlayabilmesine yönelik eğitimler verilmelidir.

İntravenöz demir: Çalışmalara ve yakın tarihte yayınlanan meta analizlere dayanılarak HFrEF ya da HFmrEF olan demir eksikliği bulunan hastalara semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için iv demir takviyesi yapılması önerilmektedir(53, 54). Demir eksikliğinin tanısı düşük transferrin satürasyonu (<%20) veya düşük serum ferritin konsantrasyonu (<100 µg/L) ile konur. Önerilen İV demir formları ise ferrik karboksimaltoz ve ferrik derisomaltozdur.

Diğer Medikal Tedaviler

Vazodilatör ajanlar olan nitropurisside ya da nitrogliserin hem arteryal hem de venöz dilatasyon yaparak kardiyak atım hacminde artış, dolum basınçlarında düşmeye ve efor kapasitesinde iyileşmeye neden olabilirler fakat ciddi hipotansiyon geliştirebilecek ajanlar olduğu bilinerek hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir.

Tolvaptan oral kullanılan selektif vazopressin-2 (V2) reseptör blokeri olup dekompanze kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatan konjesyon bulguları ile birlikte hiponatremisi olan hastalarda anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir(55). Diüretiğe direnci olan hastalarda idrar miktarını arttırdığı, yüksek doz diüretik ihtiyacını azalttığı ve aynı zamanda böbrek fonksiyonlarını koruduğu tespit edilmiştir(56). Ülkemizden hipervolemik hiponatremide endikasyonu bulunmaktadır.

Dobutamin beta adrenerjik reseptörleri kullanarak pozitif inotropik etkili bir ajan olup dekompanze kalp yetmezliği erken evresinde klinik iyileşme sağlarken uzun süreli kullanımı aritmi ve ani kardiyak ölüm riski oluşturmaktadır(57). Koroner vazodilatasyon yaparak koroner kan akımı arttırabilmektedir.

Dopamin birçok farklı hemodinamik etkiyi farklı dozlarda farklı reseptörleri uyararak gerçekleştirebilmektedir. Düşük dozlarda renal perfüzyonu arttırarak sodyum atılımı, 5 μg/kg/dk dozunu aştığında kan basıncını yükseltmek için, inotropik ve kronotropik etki amacıyla kullanılır(58). Daha yüksek dozlarda kullanıldığında ise iskemi, taşikardi ve aritmi etkisi olabilmektedir.

Levosimendan inotropik ajanların yan etkilerine sebep olmadan kardiyak troponin-C'nin kalsiyum duyarlılığını arttırıp miyokard kontraktilitesini arttırır, düşük enerji ile kontraktilitede iyileşme sağlanır. İv kullanılan bir ajan olan levosimendanın 10 gün kadar hemodinamik etkisi devam edebilmektedir. İleri karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, belirgin hipotansif seyredenlerde, VT ve torsades de pointes öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kalp Yetmezliği Tedavisinde Ritim Yönetimi

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD): Kalp yetersizliği olan özellikle semptomları daha hafif olanlar hastalarda mortalite yüksek oranda ani ve beklenmedik olarak gerçekleşmekte olup bunların çoğunluğu ventriküler aritmiler, bradikardi ve asistoli kalbin elektriksel sistemiyle ilgili nedenlere bağlı olarak meydana gelmektedir. Medikal tedaviler hastalığın ilerlemesini geciktirmektedir ve bazı antiaritmik ilaçlar taşikardi ve ani ölüm oranlarını azaltabilmekte fakat genel mortaliteyi azaltmamaktadır aksine arttırabilmektedir(59). ICD'ler potansiyel olarak ölümcül olabilecek ventriküler aritmileri düzeltebilmekte ve bradikardiyi de önleyebilmektedir.

Ani kardiyak ölümün sekonder önlenmesinde yani kardiyak arrestten sağ kurtulan ve sürekli semptomatik ventriküler aritmileri olan hastalarda ICD'ler mortaliteyi azaltır. Bu tür hastalarda amaç sağkalımı sağlamak olduğunda ICD önerilir. Başka bir pencereden bakmak gerekirse iyi yönetilen hastalarda ICD'nin sağladığı ek faydanın daha az olması gerekir.

Farmakolojik tedaviye dirençli, ventriküler destek cihazı (VAD) veya kalp nakli adayı olmayan NYHA sınıf IV hastalarda ve 1 yıldan daha uzun süre yaşama olasılığı düşük olan hastalara ICD önerilmemektedir (60).

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT)

Uygun şekilde seçilmiş bireylerde CRT morbidite ve mortaliteyi azaltır ayrıca kalp fonksiyonlarını iyileştirip yaşam kalitesini de arttırır(61). Bir hastaya ICD planlandığında sinüs ritmindeyse ve LBBB ile birlikte, QRS 130 ile 149 ms arasındaysa CRT-D düşünülmeli ve QRS ≥150 ms ise önerilmelidir. QRS süresi 130 msn'nin altında olduğunda ise CRT

önerilmemektedir.

Tersine yeniden şekillenme CRT'nin en önemli mekanizmalarından biri olup iskemik etyolojiye sahip HFrEF hastalarında olumlu yeniden şekillenme olasılığı düşük olan miyokardiyal skar varlığı nedeniyle LV işlevinde daha az iyileşme görülmektedir(62).

Kalp Nakli

Kontrendikasyon bulunmuyorsa ileri kalp yetersizliği tablosunda kalp nakli altın standart tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Hastaların yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasitesini önemli ölçüde iyileştirmektedir(63). Greft disfonksiyonu dışında nakil sonrasındaki zorluklar immunsupresyon etkinliği ve yan etkileriyle ilgilidir. Yetersiz organ bağışının olması kalp naklinin başlıca sınırlandırıcısı olmaya devam etmektedir. Yaşlılık kalp nakli için mutlak bir kontrendikasyon olmamakla birlikte 70 yaşına kadar olan hastalar genel olarak daha uygun kabul edilirler. Ayrıca kronolojik yaşın yanında biyolojik yaş da dikkate alınmalıdır.

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU

Tanımı

OSAS uykuda gelişen solunum durması, uyku fragmantasyonları, desatürasyon ve gündüz aşırı uykululuk hali ile birlikte gelişen aniden uyuyakalma ile tanımlanan bir klinik sendromdur(64). Hastalığı tanımlanma sürecinde apne üzerinde durulmaktayken hipopnenin de benzer şekilde desatürasyon ve uyanmaya neden olması tanıma eklenmiştir.

Epidemiyoloji

Hastalığın prevalansı hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçeklere göre değişkenlik göstermektedir bu nedenle sıklık değişen krtierlere göre son yıllarda artış göstermektedir. Genel popülasyonda OSAS'ın yaşla birlikte arttığı, cinsiyete göre değişkenlik gösterdiği, artmış VKİ'den etkilendiği bilinmektedir. Erkeklerde menopoz öncesi kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görüldüğü, menopoz sonrası kadınlarda ise sıklığın artarak erkeklere yaklaştığı görülmektedir(65).

Patofizyoloji

Uyku esnasında üst hava yollarında meydana gelen tam ya kısmi tıkanma hava yolu direncinin artışına ve hava akışının kısıtlanmasına sebebiyet verirken apne oluşmasına yol

açabilir. Bu daralmalara periferik ve santral kompleks mekanizmaların yol açtığı, anatomik bozukluklar, üst hava yollarındaki kas tonusunun azalması ya da kaybolması, inspirasyonla oluşan vakum etkisi nedeniyle akciğerlerde hacim değişikliklerinin oluşması gibi solunumsal mekanizmaların bozulmasının temel neden olabileceği düşünülmektedir(66).

Risk Faktörleri

En sık görülen risk faktörü obezitedir. VKİ arttıkça ve üst vücut bölgesinde daha belirgin hale geldikçe gelişme olasılığı artmakta olup boyun etrafındaki yağ dokusunda artış, damağın daha uzun olması ve uvulanın genişlemesi nedeniyle üst hava yollarında daralma olmaktadır(67).

Erkeklerde anatomi kaynaklı supraglottik faringeal direnç daha fazla olması nedeniyle yatkınlığın arttığı düşünülmektedir(68). Progesteron ise premenopozal kadınlarda üst solunum yollarındaki dilatatör kasların aktivitesini arttırarak koruyuculuk sağlar.

Yaşın ilerlemesiyle birlikte hava yollarında meydana gelen çökme ile birlikte riskte artış görülmektedir(69).

Kraniyofasiyal anormallikler vücut kitle indeksi değerlendirilmeden OSAS için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. Aktif sigara içicileri ve bununla birlikte pasif sigara dumanı maruziyeti olanlar risk taşımaktadırlar. Sigara üst hava yollarında meydana getirdiği sürekli inflamasyonla birlikte uykunum mimarisi bozup apneye sebep olmaktadır(70).

OSAS Tanısı

Öykü ve fizik muayene: Gece uykusu sırasında olan apne sıklığı, süresi ve desatürasyon durumuna bağlı gün içerisinde meydana gelen aşırı uykululuk hali görülen major şikayetlerden biridir. Buna bağlı olarak bilişsel etkilenme, konsantrasyon azalma vb. görülebilir.

Solunan havanın hava yollarındaki darlık nedeniyle buradan geçişi sırasında meydana gelen gürültülü ve titreşimli ses olarak bilinen horlama bir diğer major şikayetlerden olup en sık görülen semptomdur ve her yaşta ve cinsiyette olabilir.

Hastaların eşleri ya da yakınları tarafından fark edilen tanıklı apne en sık hastaneye başvuru sebeplerinden biridir.

Ayrıca gece idrara çıkma, ağız kuruluğu olması, gastroözefageyal reflü gibi belirtiler, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik tablolara neden olabilmektedir.

Fizik muayeneye geçildiğinde öncelikli olarak hastaların boyun çevresi ve vücut kitle indeksi ölçümü fikir verebilmektedir. Üst hava yolunun incelenmesi, maksillofasiyal anormalliklerin

değerlendirilmesi, dil-damak arasındaki ilişkinin belirlenmesi, uykudayken yatış pozisyonunun görülmesi tanıda şüphelendirecek bulgulara ulaşılmasını sağlayabilir.

Öykü ve fizik muayene değerlendirmesi sonucu kesin tanısı konulamamakla birlikte başka yöntemlere de ihtiyaç duyulmaktadır.

Tanıda kullanılan yöntemler: Tanıda öykü ve fizik muayene yönlendirebilmekle birlikte polisomnografi yapılamayan merkezlerde prognoz ve tedavi yönetimi açısından farklı görüntüleme araçları kullanılabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile üst hava yolu açıklığı, kemik yapılarla olan ilişki değerlendirilebilir. MR görüntülemesi özellikle yumuşak doku ve yağ dokuyu göstermede BT'ye göre daha üstün olması nedeniyle değerlendirmede kullanılabilir. Endoskopik değerlendirme üst hava yollarının anatomisinin net görülebilmesi, mukoza değerlendirmesi, lümen genişliği ve kollapsı belirleyebilir ancak değerlendirmenin daha güvenilir olması için hastanın uzanır pozisyonda olması gerekmektedir(71).

Polisomnografi: OSAS tanısında altın standart olan bu yöntem laboratuvarda gerçekleştirilen 8 saatlik monitörize takip gerektiren bir uyku çalışmasıdır(72). Tam karanlık, ses yalıtımlı, havalandırma sistemi olan, uygun sıcaklığa ayarlanmış odalarda hastalar EEG elektrotları, pulse oksimetri, solunum impedans pletismografi kemerleri, EKG elektrotları, kas kasılmalarını kaydetmek için EMG sensörleri ile izlenirler.

Polisomnografide bir saat içerisinde 15 ya da daha fazla hipopne, obstrüktif ya da mikst tip apne veya RERA(Solunum eforuyla ilişkili arousallar) görülmesi tanı koymak adına yeterli olmaktadır.

Kayda alınmış uyku sürecinde oluşan hipopne ve apne sayılarının toplamının toplam uyku süresine oranı apne-hipopne indeksini (AHI) vermektedir. Polisomnografide belirlenen AHI'ne göre OSAS şiddetinin derecelendirmesi yapılmaktadır.

Tablo 4. Apne-hipopne indeksine göre obstrüktif uyku apne sendromu şiddetinin değerlendirilmesi

AHI	
<5	**Normal**
5-15	**Hafif Düzeyde**
16-30	**Orta Düzeyde**
>30	**Ağır Düzeyde**

Tedavi

OSAS tedavisi hasta özelinde bireyselleştirilmesi gereken birçok faktörün dikkate alınması gerektiği bütüncül değerlendirilmeyle bir yaklaşım gerektirmektedir. Öncelikli olarak

hastalığa sebebiyet verebilecek predispozan durumlar belirlenmeli ve bunların ortadan kaldırılması ya da tedavisine yönelik bir plan oluşturulmalıdır. Bunlar arasında obezite tedavisi, zayıflamaya yönelik fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliği konusunda bilgilendirme, sigarayı bırakma, uyku hijyeninin ve pozisyonunun düzeltilmesi örnek olarak verilebilir. Üst hava yollarında anatomik bir defekt ya da varyasyona sahip bireyler KBB hekimine yönlendirilebilir.

Tedavinin ana prensibi üst hava yollarında meydana gelebilecek kollapsı engellemek amacıyla pozitif basınçlı hava yolu uygulmasını sağlamaktır. PAP olarak isimlendirilen bu cihazlar orta-ağır düzeyde semptomları olan ve gündüz aşırı uykululuk hali olan hastalara başlanmalıdır.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) sağlayan cihazlar düzenli kullanıldıkları takdirde şikayetlerde belirgin bir düzelme sağlayabilir. Bu cihazın kullanımı hastalar açısından zor olabileceği için hastalarla yakın iletişim kurularak motivasyonları artırılmalı ve cihaza devam edilmesi açısından teşvik edilmelidirler. Ayrıca tedavi edilmedikleri takdirde ortaya çıkabilecekler durumlar hakkında bilgi verilmelidir. İmplante edilen bir cihaz sayesinde hipoglossal sinir stimülasyonu uyku halindeki hastanın üst hava yollarında kollapsı önleyebildiği gösterilmiş olup orta-ağır düzeydeki OSAS hastalarında ikincil tedavi metodu olarak görülmektedir(73).

QT DİSPERSİYONU

EKG'de en uzun QT intervali ile en kısa QT intervali arasındaki fark olarak tanımlanmakta olup ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini gösteren bir parametredir. Artmış QT dispersiyonu hastalarda reentri mekanizması ile ciddi aritmiler gelişmesi ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur(74). Kardiyolojinin yakın dönemde ilgi çeken konularından biri olma özelliğini korumaktadır. Repolarizasyon heterojenitesinin nedeni ileti yollarındaki yavaşlama ve değişiklik nedeniyle aksiyon potansiyelinin değişmesidir, bu da ventriküllerde instabiliteye neden olmaktadır(75).

QT Dispersiyonunun Değer Aralıkları

Normal kişilerde yapılan çalışmalar sonucu ortalama 10-71 msn gibi bir değer aralığında olduğu belirtilmiştir(76,77). VES'i olan hastalarda yapılan bir çalışmada normal sinüs ritminde olan hastalarla karşılaştırıldığında 9 msn QT dispersiyonlarının daha uzun olduğu belirlenmiş olup 100 msn üzerinde diğer aritmiler için de bir predispozan faktör oluşturduğu gösterilmiştir(78). QT dispersiyonunun kadın ve erkekler arasında değişiklik

göstermemektedir(79). QT dispersiyonu kalp yetmezliği olmayan, akut miyokard infarktüsü geçirmemiş, sağlıklı kişilerde kullanılan lead sayısıyla orantılı olarak sirkadiyen değişiklikler gösterebilir.

55 yaşından büyük 5812 hastanın değerlendirildiği Rotterdam çalışmasında QT dispersiyonu >60 msn olan katılımcılarda <39 msn olanlara göre 4 yıllık takip sonucunda toplam mortalite, kardiyak nedenli ölüm ve aritmi gelişmesi açısından risk artışı olduğu gösterilmiştir(80).

Miyokard infarktüsü öyküsü olmayıp kolesterol düzeyleri orta yükseklikte olan 6595 orta yaş erkeğin değerlendirildiği WOSCOPS çalışmasında QT dispersiyonundaki 10 msn'lik artışın koroner kaynaklı ölüm ve mrtaliteye neden olmayan miyokard infarktüsü oranlarında %13'lük bir artış olduğunu göstermiştir(81).

Strong Heart çalışmasında ise Afrika asıllı 1839 Amerikalı hasta değerlendirilmiş olup QT dispersiyonu <58 msn olanlar ile >58 msn olanlar karşılaştırılmış olup QT dispersiyonu >58 msn olanlarda kardiyovasküler nedenli ölüm yüksek bulunmuştur(82).

QT Dispersiyonu ve Ventriküler Aritmiler

Toplamda 1831 hastanın değerlendirmeye alındığı 23 çalışmanın meta analizinde ventriküler aritmi gelişen hastalarda QT dispersiyonu yüksek bulunmuştur(83). Başka bir çalışmada VT ya da VF gelişen hastalar VES olanlarla karşılaştırılmış ve VT/VF gelişen hastalarda VES olanlara göre QT dispersiyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir(84).

Bazı ilaçların ventriküler repolarizayonu uzatmasına bağlı olarak Torsades de pointes gibi aritmilere neden olabileceği bilinmekte olup propafenon ve disopiramidin QT dispersiyonunu arttırdığı gösterilmiştir(85,86). Amiodaronun ise QT dispersiyonunu azalttığı ya da arttırmadığı belirlenmiş olup dofetilid ise arttırmamaktadır(87, 88). Buna rağmen Torsade de pointes gelişimnde QT dispersiyonunun prediktif etkisi olmadığı gösterilmiş olup klinik çalışmalara ihtiyaç göstermektedir(89).

İnflamasyon

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin patojenler, hasarlı hücreler, toksik bileşikler veya ışınlanma gibi zararlı uyaranlara verdiği yanıt olarak tanımlanmış olup zararlı uyaranları ortadan kaldırmak için iyileşme sürecini başlatarak etki eder(90). Sağlıklı bir organizma için hayati bir savunma mekanizması oluşturur ancak kontrolsüz bir akut inflamasyon süreci kronikleşebilmekte ve çeşitli kronik inflamatuar tablolara neden olabilmektedir.

Doku düzeyinde inflamatuar yanıt kızarıklık, şişlik, ısı artışı , ağrı ve fonksiyon kaybı

ile karakterize olup enfeksiyona veya yaralanmaya karşı lokal bağışıklık, vasküler ve inflamatuar hücreler kaynaklı olarak meydana gelmektedir(91).

İnfeksiyon, doku hasarlanması ya da miyokardiyal infarktüs gibi faktörler inflamasyonu tetikleyebilir. Vücut etkilenen dokuları iyileştirme amacıyla bir diz kaskat başlatır, çeşitli sinyallerle genel dolaşımdan hasarlı bölgelere lökosit kemotaksisi sağlanır. Aktiflenmiş bu lökositlerden inflamatuar yanıta neden olan sitokinler üretilir(92).

Tablo 5. İnflamasyon etkenleri

Non-infeksiyöz Nedenler	İnfeksiyöz Nedenler
Fiziksel:yanık, donma, fiziksel yaralanmalar, yabancı cisimler, travma, iyonize radyasyon	Bakteriler
Kimyasal: glikoz, yağ asitleri, toksinler, alkol, kimyasal etmenler (florür, nikel ve diğer eser elementler dahil)	Virüsler
Biyolojik: hasarlı hücreler	Diğer mikroorganizmalar
Psikolojik: heyecan	

İnflamatuar Yanıt Mekanizmaları

İnflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar gastrointestinel sistem hastalıkları, diyabet, artrit ve maligniteler başta olmak üzere birçok kronik hastalığın patogenezinden sorumlu bir mekanizmadır(93). Mikroorganizma ürünleri ve interlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) gibi sitokinler de dahil olmak üzere primer inflamasyon uyarıcıları, Tall like receptor (TLR'ler), IL-1 reseptörü (IL-1R), IL-6 reseptörü (IL-6R) ve TNF reseptörü (TNFR) ile etkileşime girerek inflamasyonu aracılık eder(94). Reseptör aktivasyonu, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), nükleer faktör kappa-B (NF-κB) ve Janus kinaz (JAK) sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolları da dahil olmak üzere önemli hücre içi sinyal yollarını tetikler(95).

İnflamatuar belirteçler: Belirteçler, klinikte normal ve patojenik biyolojik süreçleri göstermek ve tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek için kullanılır, inflamatuar hastalıkların öngördürücüsü olarak kabul edilmektedirler(96). Kardiyovasküler hastalıklar, endotel disfonksiyonu ve enfeksiyon gibi çeşitli inflamatuar hastalıkların neden ve sonuçlarıyla ilişkilidiler. Stimülasyonlar makrofaj ve adipoz doku gibi inflamatuar hücreleri aktive eder ve IL-1β, IL-6, TNF-α, inflamatuar proteinler ve enzimler gibi inflamatuar sitokinlerin üretimini başlatır. Bu moleküller potansiyel olarak hastalığın tanısı, tedavi kararı ve prognozu konusunda fayda sağlayabilir(97). 2

İnflamatuar sitokinler: Sitokinler monositler, makrofaj ve lenfositler dahil olmak üzere immun sistem hücrelerinden salınır. Pro-inflamatuar sitokinler inflamasyonu kolaylaştırıken anti-inflamatuar sitokinler ise inflamasyonu engellemektedir. İnflamatuar

sitokinler IL'ler, koloni stimülan faktörler (CSF), interferonlar (IFN), tümor nekrozis faktör(TNF), transforming growth faktör (TGF) ve kemokinler olarak sınıflandırılır ve hücreler tarafından öncelikle lökositleri enfeksiyon veya yaralanma bölgesine çekmek için üretilir(98). Sitokinler, enfeksiyona veya inflamasyona karşı bağışıklık yanıtı düzenler, fazla üretilmeleri aşırı inflamasyon yanıtına neden olarak doku hasarı, hemodinamik değişiklikler, organ yetmezlikleri ve sonuç olarak ölüme yol açabilmektedir(99, 100).

İnflamatuar proteinler ve enzimler: C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, serum amiloid A, fibrinojen ve alfa 1-asit glikoproteini gibi infilamatuar proteinler, travma, stres veya enfeksiyon sırasında antikorlardan bağımsız olarak homeostazisi geri kazandırmaya infeksiyona ilerleyişi azaltmaya çalışırlar(101). Klinikte inflamasyon, enfeksiyon ve travma biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadırlar.

Diğer İnflamatuar Markerler

Antioksidan savunma sistemleri oksidatif stresi etkilemektedir, artan oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS), malondialdehit (MDA), 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ve izoprostanların üretimini indükleyebilir; bunların her biri NF-κB, AP-1, p53 ve STAT dahil olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive etmekle birlikte bu kaskad büyüme faktörlerini, inflamatuar sitokinleri ve kemokinleri kodlanmasında görevli olan genleri aktifler(102). Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, hipertansiyon ve aterosklerozun patogenezi ile ilişkilidir. Bundan dolayı oksidatif stres ürünleri inflamatuar yanıtın belirteçleri olarak da kullanılabilir.

İnflamatuar yanıttaki hücre tipleri: Doku hasarının meydana geldiği bölgede hasarlı epitel ve endotel hücreleri, nötrofil ve monositleri çeken kemokinler ve büyüme faktörleriyle birlikte inflamasyonu tetikleyen faktörleri serbest bırakır. Hasarlanan bölgeye ilk giden hücreler nötrofillerdir, ardından monositler, lenfositler (natural killer hücreleri (NK hücreleri), T hücreleri ve B hücreleri) ve mast hücreleri gelmektedir(103). Monositler makrofaj ve dentritik hücrelere farklılaşırlar ve kemotaksis yoluyla hasarlı doku bölgesine girerler. Nötrofiller mikroorganizmaları hedef olarak alsalar da hastanın kendi hücrelerine ve dokularına da zarar verebilir(104). İnflamatuar yanıtın temel elemanları olarak görev yapan nötrofiller antijen sunan hücreleri T lenfositlerini aktifleştirecek, monosit ve dentritik hücreleri lokal faktörleri serbestleştirecek şekilde programlama yaparlar. Mononükleer fagositik sistemin başlıca elemanı olan makrofajlar inflamasyonun başlatılması, sürdürülmesi ve çözülmesinde önemli yer tutarlar(105). Bağ dokusu ve epitel yüzeylerde bulunan mast hücreleri, inflamasyonu başlatan efektör hücreler olarak bilinirler ve sitokinler, kemokinler, histamin, proteazlar,

prostaglandinler, lökotrienler ve serglisin proteoglikanlar dahil olmak üzere çeşitli inflamasyon mediyatörlerini serbestlerler(106). Trombositlerin inflamatuar hücrelerle etkileşimleri proinflamatuar yanıt göstermesine sebep olabilir, akut faz yanıtı enfeksiyona veya yaralanmaya verilen en erken yanıt olup trombositlerin akut faz yanıtını tetiklediği gösterilmiştir(107).

İnflamasyonun Gerilemesi

Akut inflamasyon döneminden kronik sürece geçişi önlemek ve ilave doku hasarını engellemek için inflamasyonun baskılanması gerekmektedir. Beyaz kan hücreleri belli bir noktadan sonra kemokin gradyanlarını algılayamaz duruma gelir ve hasar bölgelerine alınmazlar. Bu durumun düzensizliği kronik inflamasyona götüren süreci başlatmış olur(108). İnflamasyonun rezolüsyonu sürecinde nötrofiller tarafından doku infiltrasyonunda meydana gelen azalma sitokinlerin karşıt regülasyonu, nötrofillerin apoptozisi ve makrofajların aktivasyonunu sınırlanması da yer almaktadır(109). Kronik inflamasyona gidiş kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, tip 2 diyabet, romatoid artrit ve maligniteler gibi pek çok hastalığın patogenezinden sorumlu tutulmaktadır.

Kalp ve İnflamasyon İlişkisi

İnflamasyon kardiyak stresin erken bir göstergesi olup kardiyak dokularda inflamatuar sitokin ve kemokin üretimi ve salınımı gözlemlenir(110). Kalp hasarının en sık nedeni genelde aterosklerozdan kaynaklanan ve çok sayıda miyokard hücresinin akut kaybına neden olan miyokardiyal infarktüstür(111). Nekrotik hücreler bir inflamatuar kaskad başlatır. Hücre ölümü, inflamatuar bir yanıtı başlatmak için immun mekanizmaları aktive eden hücre içi medyatörleri serbest bırakır. Hasar sonrası ortaya çıkan endojen ligandlar, hücre yüzey reseptörleri tarafından tehlike sinyalleri olarak algılanır ve inflamasyonu başlatır. TLR aracılı, NF-κB sinyallemesi aktive edilerek post-infarkt inflamatuar yanıtı tetikler. Kemokinler, lökositleri infarktüs bölgesine çeker ve sitokinler lökosit-endotel hücre adezyonlarını başlatır(112). Bununla birlikte TGF-β ve IL-10, anti-inflamatuar özellik göstererek kardiyak onarımı desteklemektedir(113).

Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks

Özellikle maligniteler ve kardiyovasküler hastalıklarda pratik olarak kullanılmakta olan inflamatuar parametrelerden biridir(114). Toplam nötrofil ve platelet sayısı çarpımlarının lenfosit sayısına oranı şeklinde bir hesaplama yöntemi vardır. Stres, tromboz ve inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Koroner arter hastalığı ve artmış miyokardiyal hasarda major olumsuz kardiyak olayların artmış SII ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(115).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tez çalışması, kalp yetmezliği tanısı olup 01/01/2018-01/11/2023 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda polisomnografi(uyku testi) yapılarak obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konulan hastalarda yapıldı. Belirlenen kriterlere uygun geriye dönük toplam 160 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan (TÜTF – GOBAEK- 2023/509, Karar no: 20/12) gerekli izin ve onay alınmıştır (Ek-1).

OLGULARIN SEÇİMİ

Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

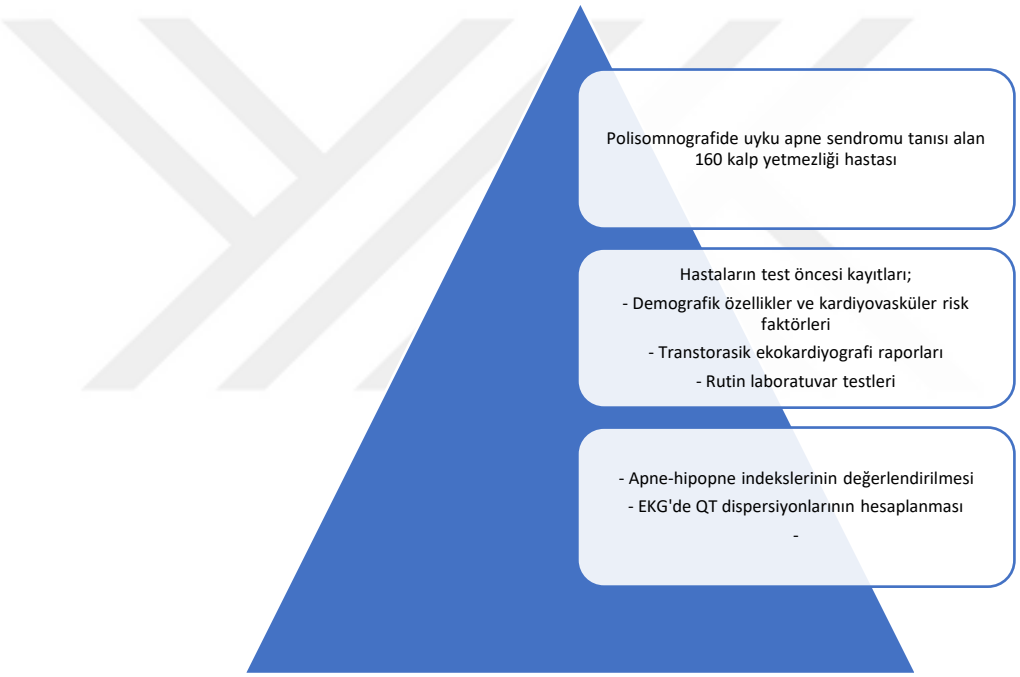
1. 18 yaşından büyük olmak
2. Kalp yetmezliği tanısı olmak
3. Yapılan polisomnografi (uyku testi) ile obstrüktif uyku apne sendromu tanısı almak

Olguların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Sistemik inflamatuar bir hastalığı ya da sistemik immun yanıtı etkileyecek tanılı bir hastalığı olması
2. Uyku testi esnasında aktif infeksiyonun bulunması
3. Aktif kanser öyküsü olması

4. İleri derecede karaciğer ya da böbrek yetersizliği bulunması

01/01/2018-01/11/2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve kalp yetmezliği tanısı bulunan, uyku laboratuvarında yapılan polisomnografi sonucunda uyku apne sendromu tanısı alan 160 hastanın demografik özellikleri ve kardiyovasküler risk faktörleri, uyku testi öncesi verdiği rutin laboratuvar testleri değerlendirildi, yapılan transtorasik ekokardiyografi raporları incelendi. Test esnasındaki ölçümler sonucunda hesaplanan apne-hipopne indeksi değerleri kaydedildi ve yine test esnasında hastanın kaydedilen EKG kayıtları incelenerek manuel olarak QT dispersiyonu değerleri hesaplandı. Çalışma hastalarının değerlendirme şeması şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Çalışma popülasyonunun değerlendirme şeması

Demografik Özellikler ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Çalışmaya dahil edilen ve kalp yetmezliği bulunan hastaların yaş ve cinsiyet verileri ile birlikte diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörü olabilecek özellikleri kayıt altına alındı. Hastaların özgeçmiş bilgilerine Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 'Enlil Hastane Veri Tabanı' sistemi (Mergen Yazılım A.Ş. Sistemler (MERGENTECH) üzerinden, uyku laboratuvarında hasta dosya arşvinden ve hastalar ile telefonla görüşülerek gerek sözel gerekse ellerinde mevcut olan dökümantasyonların sorgulanmasıyla ulaşıldı. Bu değerlendirme dışında da Sağlık Bakanlığı E-nabız sistemi üzerinden de hasta başvuruları, epikriz, operasyonlar, görüntüler ve tedaviler sorgulanarak daha kapsamlı bir veri elde edilmesi sağlandı.

Bu başlık altında sorgulanan risk faktörleri şunlardır; hipertansiyon, diyabetes mellitus, atriyal fibrilasyon, serebrovasküler olaylar. Bunlar dışında hastalardan daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olanlar, stenti olanlar, koroner arter by-pass greft operasyonu (CABG-O) öyküsü bulunanlar, kalıcı pacemaker ya da implante edilebilir kardiyak defibrilatör (ICD) uygulanmış olanlar ve protez kalp kapak replasmanı öyküsü olanlar da bu başlık altında sorgulandı ve kapsamı arttırmak adına bu veriler de kayıt altına alındı.

Transtorasik Ekokardiyografi Raporları

Çalışmaya dahil edilen hastaların transtorasik ekokardiyografi kayıtları ve raporları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 'Enlil Hastane Veri Tabanı' sistemi (Mergen Yazılım A.Ş. Sistemler (MERGENTECH) üzerinden değerlendirilerek yapılan polisomnografi tarihleriyle körele olacak şekilde çalışma popülasyonunun verileri elde edilmiştir. Ekokardiyografi değerlendirme verileri ise şunlardır; ejeksiyon fraksiyonu (EF), mitral kapak darlık ve yetmezlik derecesi, aort kapak darlık ve yetmezlik derecesi, triküspit kapak yetmezlik derecesi, triküspit yetersizlik velositesi üzerinden ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB).

Rutin Laboratuvar Testleri

Tez çalışmasındaki hastaların uyku testi öncesinde hastanemizde vermiş oldukları rutin kan tetkiklerinin laboratuvar verileri değerlendirildi. Bu tetkikler içerisinde hemogram parametreleri (wbc, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil sayıları, eritrosit sayısı, hb, hct, plt) , biyokimya parametreleri (alt, ast, üre, kreatinin) kaydedildi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) CKD-EPI denklemi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ile hesaplanarak kaydedildi. Hastaların C-reaktif protein (CRP) değerleri kayıt altına alındı. Nötrofil sayısı*trombosit sayısı/lenfosit sayısı formülü ile tez çalışmasına dahil edilen her hastanın sistemik immün-inflamatuar indeksi hesaplanarak kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Değişkenlerin karşılaştırılması parametrik ya da non-parametrik olmasına göre Mann-Whitney U testi veya bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılmıştır. Her değişkenin qt dispersiyonu üzerindeki etkisini belirlemek için tek değişkenli (univariete) analizlerine bakılmış olup

ardından qt dispersiyonunun bağımsız öngördürücülerini belirlemek için çok değişkenli (multivariete) lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-kare ve Fisher's Exact test ile değerlendirilmiştir. Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük değer-en büyük değer) ile gösterilirken, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir. Ayrıca sistemik inflamatuar indeks ve apne hipopne indeksinin qt dispersiyonu için duyarlılık (sensitivite) ve özgüllüğü (spesifite) için kesme değerlerini belirlemek amacıyla alıcı çalışma karakteristiği (ROC Curve) eğrisi analiz edilmiştir. P değeri <0,05 istatiksel anlamlı farkı ifade edecek şekilde alınmıştır.

BULGULAR

Tez çalışmasına 01/01/2018-01/11/2023 tarihleri arasında dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 160 hasta alındı. Bu hastaların geriye dönük verileri toplanarak istatistiksel analizleri çıkarıldı. Demografik veriler ve laboratuvar verileri için grup 1 apne/hipopne indeksi <15, grup 2 ise apne/hipopne indeksi >15 olarak sınıflandırılmıştır. Bunun nedeni apne/hipopne indeksi >15 olan orta-ileri düzey obstrüktif uyku apne sendromu mevcut hastalarda esas olarak PAP cihazının önerilmesidir.

Tablo 6. Demografik ve laboratuvar verilerinin dağılımı ve karşılaştırılması

	GRUP 1 (APNE/HİPOPNE İNDEKSİ <15)	GRUP 2 (APNE/HİPOPNE İNDEKSİ >15)	p
WBC	8,4 ± 2,4	2,4 ± 1,6	0,29
ERİTROSİT	4,8 ± 0,6	0,6 ± 1,6	0,86
HCT	40,5 ± 5,2	5,1 ± 1,6	0,25
PLT	243 (134 - 429)	275 (110 - 423)	0,06
YAŞ	61 ± 10,8	56 ± 16,0	0,94
NÖTROFİL	4,8 (2,1 - 12,6)	5,2 (2,2 - 13,6)	0,16
LENFOSİT	2,3 (0,9 - 4,5)	2,4 (0,7 - 22,6)	0,76
MONOSİT	0,6 (0,3 - 1,7)	0,7 (0,3 - 1,4)	0,21
EOZİNOFİL	0,2 (0 - 0,6)	0,2 (0 - 2,8)	0,3
BAZOFİL	0,1 (0 - 0,4)	0,1 (0 - 0,7)	0,21
HB	13,9 (8,1 - 16,5)	13,8 (8,5 - 17,3)	0,54
SII	476 (152,5 - 2633,4)	596,6 (127,1 - 2747,7)	0,029
CRP	3,1 (0,1 - 50)	3,5 (0,2 - 83,5)	0,91
ALT	19 (10 - 62)	20 (9 - 63)	0,78
AST	22 (12 - 71)	19 (8 - 46)	0,11
ÜRE	31 (17 - 78)	33 (15 - 234)	0,17
KRE	0,8 (0,5 - 2,2)	0,9 (0,5 - 10,5)	0,16
GFR	94,5 (11,5 - 112,8)	89,7 (4,8 - 126,7)	0,72
EN UZUN QT	400 (358 - 512)	460 (370 - 545)	<0,001
EN KISA QT	378 (235 - 460)	410 (346 - 496)	<0,001
EF	58 (35 - 70)	57 (26 - 75)	0,49
sPAB	25 (20 - 80)	29 (20 - 70)	0,16

WBC: beyaz kan hücresi, **HCT:** hematokrit, **PLT:** platelet, **HB:** hemoglobin, **SII:** sistemik immün-inflamatuar indeks, **CRP:** c-reaktif protein, **ALT:** alanin aminotransferaz, **AST:** aspartat aminotransferaz, **KRE:** kreatinin, **GFR:** glomerüler filtrasyon hızı, **EF:** ejeksiyon fraksiyonu, **sPAB:** sistolik pulmoner arter basıncı

Bu analiz sonucunda SII ise apne/hipopne indeksi >15 olan grupta anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Ayrıca QT dispersiyonunu hesaplamak için başvurulan en uzun QT ve en kısa QT intervali süreleri apne/hipopne indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı görülmektedir.

Tablo 7. Kategorik değişkenlere ait verilerin gruplar arası değerlendirilmesi

Değişken		Grup 1 Apne/Hipopne İndeksi <15 (n=53)	Grup 2 Apne/Hipopne İndeksi >15 (n=107)	p
Cinsiyet n(%)	Kadın	31(%58,5)	30(%28,0)	<0,001
	Erkek	22(%41,5)	77(%72,0)	
Hipertansiyon n(%)	Var	37(%69,8)	84(%78,5)	0,228
	Yok	16(%30,2)	23(%21,5)	
Diyabetes mellitus n(%)	Var	16(%30,2)	39(%36,4)	0,433
	Yok	37(%69,8)	68(%63,6)	
Atriyal fibrilasyon n(%)	Var	4(%7,5)	15(%14,0)	0,234
	Yok	49(%92,5)	92(%86,0)	
Serebrovasküler olay n(%)	Var	4(%7,5)	7(%6,5)	1
	Yok	49(%92,5	100(%93,5)	
Koroner arter hastalığı n(%)	Var	26(%49,1)	60(%56,1)	0,402
	Yok	27(%50,9)	47(43,9)	
Stent n(%)	Var	11(%20,8)	32(%29,9)	0,219
	Yok	42(%79,2)	75(%70,1)	
CABG-O n(%)	Var	4(%7,5)	12(%11,2)	0,467
	Yok	49(%92,5)	95(%88,8)	
PACEMAKER-ICD n(%)	Var	1(%1,9)	7(%6,5)	0,272
	Yok	52(%98,1)	100(%93,5)	
Protez kapak n(%)	Var	0(%0,0)	4(%3,7)	0,303
	Yok	53(%100,0)	103(%96,3)	
Mitral yetersizliği n(%)	İleri	0(%0,0)	3(%2,8)	0,406
	Orta	8(%15,1)	16(%15,0)	
	Hafif	28(%52,8)	59(%55,1)	
	Yok	17(%32,1)	29(%27,1)	
Aort yetersizliği n(%)	Orta	2(%3,8)	6(%5,6)	0,845
	Hafif	24(%45,3)	45(%42,1)	
	Yok	27(%50,9)	56(%52,3)	
Triküspit yetersizliği n(%)	İleri	2(%3,8)	5(%4,6)	0,464
	Orta	6(%11,3)	22(%20,5)	
	Hafif	34(%64,2)	66(%61,6)	
	Yok	11(%20,7)	14(%13,3)	
Akciğer hastalığı n(%)	Var	14(%26,4)	17(%15,9)	0,113
	Yok	39(%73,6)	90(%84,1)	

n: hasta sayısı, **CABG-0:** koroner arter by-pass greft operasyonu, **ICD:** implantable cardioverter defibrilatör

Kategorik verilerin değişkenlere göre karşılaştırılması ait tablo değerlendirildiğinde istatistiksel olarak cinsiyetin apne/hipopne indeksini anlamlı olarak farklılaştırdığı görülmektedir (p<0,001). Diğer kategorik değişkenler analiz sonucunda apne/hipopne indeksinin istatistiksel anlamlı olarak farklılaştırmamaktadır.

Tablo 8. QT dispersiyonunda tek değişkenli (univariete) analiz

	Univariate	**p**
WBC	1,037 (0,909 - 1,183)	0,59
SII	1,001 (1 - 1,002)	<0,001
GFR	1,001 (0,987 - 1,015)	0,86
APNE/HİPOPNE İNDEKSİ	1,059 (1,04 - 1,079)	<0,001
YAŞ	0,994 (0,968 - 1,021)	0,68
HT	1,148 (0,557 - 2,366)	0,71
DM	1,594 (0,826 - 3,075)	0,16
sPAB	1,015 (0,99 - 1,041)	0,24

WBC: beyaz kan hücresi, **SII:** sistemik immün-inflamatuar indeks, **GFR:** glomerüler filtrasyon hızı, **HT:** hipertansiyon, **DM:** diyabetes mellitus, **sPAB:** sistolik pulmoner arter basıncı

Rotterdam çalışması göz önünde bulundurulduğunda QT dispersiyonunun 60 msn üzerinde olması kardiyak mortalite için güçlü bir prediktör olarak görülmektedir (80). Başka bir geniş çaplı çalışma olan Strong Heart çalışmasında ise QT dispersiyonu >58 msn olanlarda kardiyovasküler nedenli ölüm riski yüksek bulunmuştur (82). Literatür taramasına devam edildiğinde diğer bir çalışmada da QT dispersiyonunun >40 msn olmasının elektrofizyolojik çalışma ile sürekli ventriküler taşikardileri indüklemede %88 duyarlılık ve %57 özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir (116). Tez çalışmamızda QT dispersiyonu için 40 msn cut-off değeri olarak kullanılmıştır.

Tek değişkenli (univariete) analizinde her bir değişkenin kendi başına QT dispersiyonu üzerine olan etkisi değerlendirilmiş olup odds oranı (odds ratio), güven aralığı (confidence interval) ve p değerleri tabloda belirtilmiştir. Buna göre sistemik inflamatuar indeks (odds ratio, 1,001;%95 CI, 0.909-1.183) (p< 0,001) ve apne/hipopne indeksi (odds ratio, 1,059;%95 CI, 1,04-1,079) (p< 0,001) her biri tek başına QT dispersiyonunu 40 ms üzerine çıkarmada istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

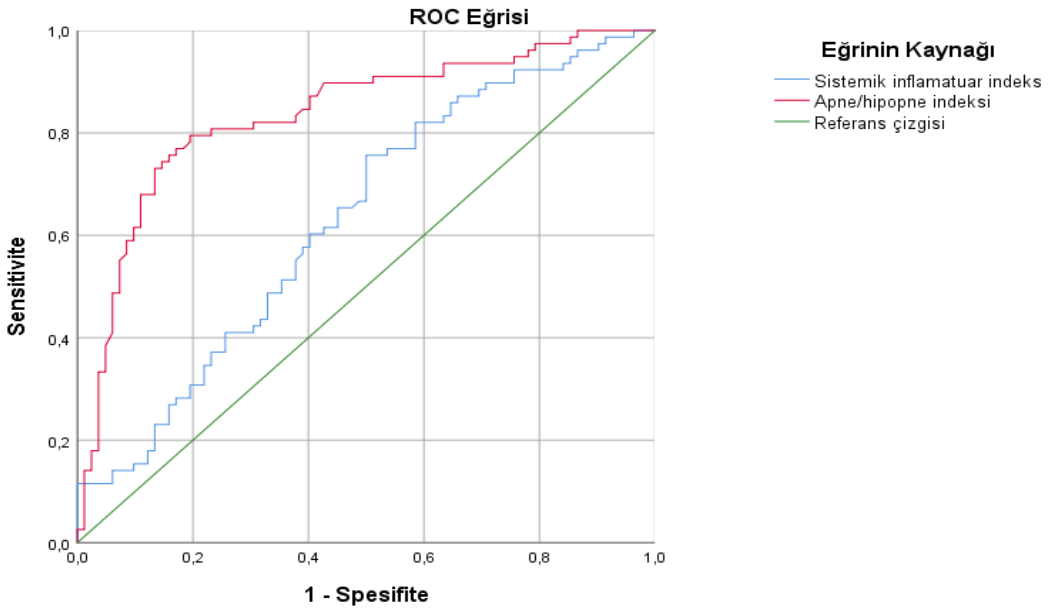
WBC, GFR, yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sPAB değişkenleri tek başlarına değerlendirildiğinde analiz sonucunda QT dispersiyonu üzerine istatistiksel anlamlı olarak bulunmamıştır.

Tablo 9. QT dispersiyonunda çok değişkenli (multivariete) analiz

	Multivariate	p
WBC	0,823 (0,666 - 1,018)	0,07
SII	1,002 (1 - 1,003)	0,01
GFR	1,001 (0,977 - 1,026)	0,93
APNE/HİPOPNE İNDEKSİ	1,066 (1,044 - 1,088)	<0,001
YAŞ	0,997 (0,951 - 1,046)	0,91
HT	0,696 (0,253 - 1,917)	0,48
DM	2,538 (1,059 - 6,082)	0,04
sPAB	1,024 (0,99 - 1,06)	0,17

WBC: beyaz kan hücresi, **SII:** sistemik inflamatuar indeks, **GFR:** glomerüler filtrasyon hızı, **HT:** hipertansiyon, **DM:** diyabetes mellitus, **sPAB:** sistolik pulmoner arter basıncı

Multivariete analizde sistemik inflamatuar indeks (odds ratio 1,002;%95 CI, 1-1,003) (p:0,01) değeri çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde QT dispersiyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı görülmektedir. Apne/hipopne indeksi (odds ratio 1,066;%95 CI, 1,044-1,088) (p<0,001) anlamlı sonuçlanmış olup diyabetes mellitusu olan hastalar da çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde (odds ratio 2,538;%95 CI, 1,059-6,082) (p:0,04) istatistiksel açıdan anlamlı çıkmıştır. WBC, GFR yaş, hipertansiyon ve sPAB çok değişkenli analizinde istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.



ROC: Alıcı çalışma karakteristiği.

Şekil 2. QT dispersiyonunu öngörmede sistemik inflamatuar indeks ve apne-hipopne indeksinin ROC eğrisi analizi

Tablo 10. QT dispersiyonunu tahmin etme açısından sistemik inflamatuar indeks ve apne/hipopne indeksinin sensitivite ve spesifite analizi

Risk Faktörü	AUC (%95)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
SII	0,631 (0,545-0,717)	589,5	0,004	59	59,8
APNE/HİPOPNE İNDEKSİ	0,836 (0,771-0,900)	22,4	<0,001	79,5	79,3

AUC: eğri altında kalan alan, **SII:** sistemik immün-inflamatuar indeks

QT dispersiyonunda sistemik immün-inflamatuar indeks ve apne/hipopne indeksi ROC analizi ile eğri altında kalan alan (AUC), cut-off değerleri, p değerleri, sensitivite ve spesifite açısından değerlendirildi. Sistemik inflamatuar indeks için AUC 0,631 (%95 GA: 0,545-0,717), apne/hipopne indeksinde ise AUC 0,836 (%95 GA: 0,771- 0,900) değerleri ile QT dispersiyonunu predikte ettiği saptanmıştır.

ROC analizinde ayrıca 589,5 cut-off (kestirim) değerinde sistemik immün-inflamatuar indeks için sensitivite (duyarlılık) %59, spesifite (özgüllük) %59,8 olarak bulunmuştur. Apne/hipopne indeksi içinse 22,4 cut-off değerinde sensitivite %79,5, spesifite %79,3 olarak hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada dahil edilme kriterlerini karşılayan 160 kalp yetmezliği ve uyku apne sendromu hastası temel olarak QT dispersiyonu üzerine inflamasyon parametrelerinin etkisini değerlendirmek üzere değerlendirilmiş, bunun dışında QT dispersiyonu gelişimine neden olabilecek farklı etmenler de analiz edilmiştir. Bu yönleriyle özünde ventriküler aritmilerin ve bunun sonucunda ani kardiyak ölümlerin önlenmesi açısından değerli olup bu açıdan literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Son yıllarda QT dispersiyonu hem dünyada hem de ülkemizde popüler bir konudur, bununla birlikte araştırmacılar için inflamasyon ve inflamasyon parametreleri de literatürde ilgi çekici olmaya devam etmektedir. Bu bulgu ventriküler repolarizasyon anormallikleri için bir belirteç olarak görülmekte olup ventriküler aritmiler (torsades de pointes) ve ventriküler fibrilasyon ile birlikte ani kardiyak ölüm ile ilişkilendirilmektedir.

1990 yılında Day ve ark. tarafından yapılan çalışma ile QT süreleri uzun olan hastalarda QT dispersiyonunun aritmi riskini gösterebileceği ortaya konulmuştur (115). Ayrıca ventriküler aritmilerin öncülü olabileceğinin gösterilmesiyle (116) hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesi için yapılacak olan araştırmalara da yol gösterici olmuştur. Bunun üzerine koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromlarla ilişkisi özellikle ülkemizde yapılan çalışmalarla belirtilmiştir (117,118).

2023 yılında yayınlanmış toplam 12 makalenin dahil edilmesiyle yapılmış bir sistematik derlemede QT dispersiyonu ile perkütan koroner girişim arasındaki ilişkiyi QT dispersiyonunun iskemik kalp rahatsızlıklarından etkilendiği gerçeğiyle açıklanmıştır (119). Koroner revaskülarizasyon ve tromboliz ile birlikte aritmik olayların azalmasının QT dispersiyonunda azalmayla birlikte ventriküler aritmilerin indüklenebilirliğine engel olması olarak görülmüştür

(120).

Diğer yandan QT dispersiyonunun bazı hastalıklarda prognostik değerini araştıran literatür verileri de bulunmaktadır (121,122). Bu veriler uzun süreli bir geçmişe sahip olup özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite üzerine olan etkisi gösterilmiştir. Bu etkinin ventriküler aritmilerin meydana gelmesinde öngördürücü belirteç olmasının getirdiği bir sonuç olarak görülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda uyku bozukluklarında ventriküler taşikardilerin 2 kat, kompleks ventriküler ektopilerin ise %50 daha fazla olduğu görülmüştür (123). Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından uyku bozuklukları içerisinde yer alan uyku apnesinin ani kardiyak ölüm için bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği ve hatta risk sınıflamasına da dahil edilmesi gerektiği önerilmektedir (124). Bu da akıllara uyku apnesi tanısı ve hastalığın şiddeti ile QT dispersiyonu arasında bir ilişkinin olabileceği düşüncesini getirmiştir.

Tekrarlayan apne atakları negatif intratorasik basınç, hipoksi, hiperkapni ve uykudan uyanmalar özellikle karotiste bulunan kemoreseptörlerin uyarılmasına neden olur. Öte yandan bu reseptörlerin uyarımı ile birlikte sempatik tonusun artışı sağlanır, böylelikle sempatovagal dengesizlik ve disotonomi gelişir (125). Katekolaminler hormon olmanın yanı sıra otonom sinir sistemi modülasyonu nedeniyle postgangliyonik sempatik sinir sistemi aracısıdır. Özellikle adrenalinin (epinefrin) ve nöradrenalinin (norepinefrin) artmış düzeyleri sempatoeksitasyonla ilişkilidir (126). Normal kalpte sirkadiyen ritme bağlı olarak otonomik tonusun ve katekolamin düzeylerinin QT intervali üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (127). QT aralığı repolarizasyonun homojenliğini yanısıtırken, sempatik aktivasyon sonucu ortaya çıkan değişim ve heterojenite, ventriküler aritmilere karşı artan duyarlılığı göstermektedir (128). Yine katekolamin salınımı ve baroreseptör uyarılması sonucunda kalp hızı değişimine ve kan basıncının artışına neden olmakla birlikte bu değişiklikler obstrüktif epizodun süresi ve desatürasyon şiddetiyle doğru orantılıdır (129).

Bu mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda literatürde yapılan yayınlara bakacak olursak bir çalışmada arteryal hipertansiyonu olan 138 erkek hasta AHI şiddetine göre 4 gruba ayrılmıştır. Bu hasta gruplarında QTc aralığı uzaması ve QT dispersiyonu artış oranları benzer tespit edilmiştir ancak AHI>30 olan hastalarda QTc aralığının uzaması daha yüksek tespit edilmiştir (130). Çalışmamızın değerlendirilmesinde ise örneklem içerisinde yer verilen hastaların hepsinin hipertansiyon tanısı olan erkek hastalar olmadığı araştırmanın dizaynında görülmektedir. Ayrıca da bizim çalışmamızda arteryal hipertansiyon yayınlarda belirtilenin aksine obstrüksiyonun ve dolayısıyla OSAS şiddetini gösteren AHI artışı ile istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (p: 0,228). Hipertansiyon varlığı ile QT dispersiyonu arasındaki

ilişki tek başına değerlendirildiğinde de analiz sonucunda anlamlı görülmemektedir. Ancak çok değişkenli analizde AHI QT dispersiyonu ile istatistiksel olarak anlamlı gözükmektedir. Bu nedenle tez çalışmamız hipertansiyonun QT dispersiyonu üzerine olan etkisinin cinsiyetten bağımsız olarak analiz edilmesi ve multivariete olarak değerlendirildiğinde AHI'nın anlamlılığını göstermesi açısından literatürde yer alan bu çalışmayla farklılık oluşturmaktadır.

Bilal ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, 65 OSAS'lı ve apne/hipopne indeksi >30 olan hastaya karşılık 65 kişilik apne/hipopne indeksi <5 olan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Obstrüktif uyku apnesi olan hastaların QT dispersiyonları 62,48 ± 16,29 ms olup kontrol grubunda ise 29,72 ± 6,30 ms olarak görülmüştür. 3 ay CPAP tedavisi uygulandıktan sonra OSAS grubunda QT dispersiyonu 41,42 ± 16,96 ms olarak değerlendirilmiş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (p =0,001) (131).

Yine Nakamura ve ark. yapmış oldukları toplamda 48 hasta ve 26 sağlıklı kişinin katıldığı kontrol grubu ile karşılaştırmalı bir çalışmada obstrüktif uyku apne sendromu olan hastaların kardiyak sempatik aktiviteyi yansıtan I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) ölçümleri değerlendirilmiş olup CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında, uyku öncesi, uyku sırası ve uyku sonrasında QT dispersiyonları hesaplanmıştır. Buna göre OSAS hastalarında gece QT dispersiyonları artarken, CPAP tedavisi ile kardiyak sempatik fonksiyondan bağımsız olarak QT dispersiyonunun azaldığı gösterilmiştir (132).

Başka bir çalışmada OSAS tanısı almış 134 erkek, 36 kadın toplamda 170 hasta dahil edilmiş olup, QT dispersiyonları hesaplanmıştır (133). Bu çalışma sonucunda AHI arttıkça QT dispersiyonunun arttığı gösterilmiştir. Gami ve ark. tarafından 10.701 yetişkinin yer aldığı kohort çalışmasında OSAS'lı olgularda ortalama 5 yıl sonra, apne-hipopne sıklığı ve gece oksijen desatürasyonu ile ani kardiyak ölüm arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür (134). Hipertansiyonu olmayan OSAS hastalarında CPAP tedavisinin QT dispersiyonu üzerine olan etkisini göstermeye yönelik başka bir çalışmada QT dispersiyonu ile AHI arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterildi (135). Bu hastalarda CPAP tedavisinin QT dispersiyonunu azalttığı ve ventriküler repolarizasyonun inhomojenitesini azalttığını göstermiştir.

Tez çalışmamızda regresyon analizi sonucunda univariete ve multivariete analizde apne/hipopne indeksinin QT dispersiyonu üzerine olan etkisi (odds ratio 1,066;%95 CI, 1,044-1,088) (p<0,001) anlamlı çıkmıştır. ROC analizinde de apne/hipopne indeksinin AUC 0,836 (%95 GA: 0,771- 0,900) (p<0,001) değerleri ile QT dispersiyonunu predikte ettiği saptanmıştır. Bu yönüyle literatürdeki belirtilen çalışmalarla benzer niteliktedir. Cihaz tedavisi sonrası verilerin olmaması, uyku öncesi ve sonrasında kayıt alınmaması kısıtlılıklar olarak kabul edilebilir ancak bunun nedeni çalışmamızın retrospektif olarak planlanmış olmasıdır,

bahsedilen literatür çalışmaları prospektif olarak dizayn edilmiştir. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamının aritmi ve ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskli bir grup olan kalp yetmezliği bulunan hastalarda yapılmış ve anlamlı çıkmış olması belirtilen çalışmalara katkıda bulunmaktadır.

QT aralığının uzamasının mortalite açısından risk faktörü olarak kabul edildiği prospektif bir çalışmada hiperbarik oksijen tedavisinin ayak ülseri olan diyabetik hastalarda QT dispersiyonu üzerine etkisi değerlendirilmiş, bu tedavinin kronik ayak ülserleri olan diyabetli hastalarda QTc uzaması üzerine koruyucu etkisini göstermiştir (136). İncelememizde diğer bir analiz sonucuna baktığımızda çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde örneklem grubundaki hastalarda diyabetes mellitus varlığı QT dispersiyonu artışı için anlamlıdır (p: 0,04). Bu yönüyle çalışmamız diyabetes mellitus tanısı varlığının QT dispersiyonuna etkisini göstermede literatüre katkı sağlamakta olup bu konu özelinde yapılabilecek daha kapsamlı araştırmalara fikir vermiş olacaktır.

Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda üst solunum yollarında meydana gelen çökme sonucu olan aralıklı ve tekrarlayan hipoksi-reoksijenizasyon periyotları oksidatif stresin artmasına yol açmakla birlikte sistemik inflamasyonla ilgili biyobelirteçlerin de yükselmesine neden olmaktadır (137). Bu süreç endotel disfonksiyonu gelişmesine neden olarak iskemik kalp hastalıklarını prekürsörü olarak görülmekle birlikte diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından da risk oluşturmaktadır.

OSAS'ta inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde hipoksiye duyarlı transkripsiyon faktörleri olan hipoksi-indüklenebilir faktör-1, nükleer faktör-κB ve diğer proinflamatuar sitokinler önemli bir rol oynamaktadır (138). Sitokinler ayrıca kardiyak fibrozdan sorumlu ekstraselüler matriksin miyofibroblast tarafından sentezini haftalar ve aylar boyunca sağlayarak yapısal yeniden şekillenmeyi indükleyebilir (138). Bu durum aksiyon potansiyeli süresinin ve düzeltilmiş QT aralığının uzamasına neden olmaktadır. Sonuç olarak tetiklenen veya re-entry mekanizmasıyla oluşan taşikardi, bradiaritmi ve ileti bozukluklarına yol açmaktadır (138). Düşük dereceli kronik inflamasyon ile aritmi riskinin artışı bu şekilde açıklanabilir. Bununla birlikte günümüzde aritmilerin yönetiminde hala immun-inflamatuar sistemi hedef alan antiaritmik ajanlar kullanılmamaktadır. Kardiyovasküler riski azaltma kapsamında bu faktörler ve biyobelirteçler yeni terapötik hedefler ortaya çıkartma açısından önem taşımaktadır.

Yokoe ve ark. yapmış oldukları 30 OSAS'lı ve 14 obez kontrol grubundan oluşan bir çalışmada OSAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre CRP düzeyleri daha yüksek gözlenmiştir (139). Başka yayınlar değerlendirildiğinde OSAS'lı hastalarda AHI ile CRP değerleri arasında

korelasyon gösterilmiştir (140). Belirtilen çalışmalarda CPAP tedavisi sonrası CRP değerlerinde gerileme görülmüştür. Bizim çalışmamıza bakıldığında CRP düzeyiyle AHI arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir (p: 0,91). Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle tedavi sonrası CRP değerleri bulunmamakla birlikte OSAS şiddetiyle CRP arasında anlamlı korelasyonun olmaması bu çalışmalarla farklılık oluşturmaktadır. Aynı zamanda hemogram tek başına değerlendirildiğinde kronik inflamasyonun göstergeleri olan belirteçleri salgılayan parametreler de AHI ile karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir.

Bunların dışında hemogram parametreleri üzerinde formülize edilen ve güncel literatürün ilgisi çekmiş başka bir biyobelirteç olarak kullanılan sistemik immün inflamatuar indeks ilk olarak 2014 yılında Hu ve ark. tarafından tanımlanmış olup ilk olarak hepatoselüler karsinomun küratif rezeksiyonu sonrası prognozu değerlendirmek için kullanılmıştır (141). SII'nın üzerine olan incelemeler genel olarak malignite öyküsü olan hastalarda yapılmıştır. Tez çalışmamızda malignitesi olan hastalar çalışma için hariç tututulmuştur. Bu nedenle oluşabilecek yanlış değerlendirmeler ekarte edilmiştir. SII'nın kardiyovasküler etkileri için de kapsamlı çalışmalar mevcut olup bu araştırmalar endotel disfonksiyonu olanlarda nötrofil artışı ve trombositlerle birlikte meydana gelen ateroskleroz süreci incelenmiştir (142).

Bununla birlikte SII ile OSAS arasındaki ilişki de çalışmalara konu olmuş, yapılan araştırmalarla hastalığın ve hastalığın şiddeti AHI kullanılarak, SII ile olan ilişkisi incelenmiş ve ortaya konulmuştur.

Gölen ve ark. yaptıkları 171 hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada sistemik immün-inflamatuar indeksin OSAS tanısı ve şiddeti ile korelasyonu incelenmiş olup OSAS tanısı olanların, tanısı olmayanlara göre SII değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) ancak OSAS şiddeti ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,075$) (143). Bununla birlikte AHI >5 olan 87, AHI <5 olan 78 kontrol grubu olacak şekilde karşılaştırıldığı toplamda 165 hastanın yer aldığı bir çalışmada OSAS hastalarında AHI ile SII arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p: 0,153)(144).

Topuz ve ark. yapmış oldukları başka bir retrospektif kohortta alınma kriterlerini karşılayan, polisomnografide uyku apne sendromu tanısı konulan ve apne/hipopne indeksleri de hesaplanan 194 hastada SII değerlerine bakılmış OSAS şiddeti ile SII arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmüş ($p< 0,001$), AHI arttıkça ortalama SII değerinin de arttığı gösterilmiştir (145).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 8505 erişkin katılımcıda yapılan geniş çaplı kesitsel bir araştırmada uyku problemleri, OSAS semptomları ve gündüz aşırı uykululuğunun SII ile pozitif

bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (146).

Önceki çalışmalar incelendiğinde benzer örneklem büyüklüğü olan retrospektif çalışmalar göz önüne alındığında tez çalışmamızda diğer çalışmaların aksine hastaların hepsi polisomnografi sonucunda OSAS tanısı almıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak veri analizi sonucunda SII, apne/hipopne indeksi >15 olan grupta anlamlı olarak yüksek çıkmış (p: 0,029) olup OSAS şiddeti ile de korelasyonu gösterilmiştir ve bu yönden de belirtilen araştırmalardan farklılık göstermektedir. Örneklem popülasyonu açısından değerlendirildiğinde genel olarak yapılan araştırmalar tez çalışmamızla yakın bir büyüklüğe sahip olmakla birlikte, çalışmamızda yer alan hastalar kalp yetmezliği hastalarıdır.

Çalışmamızda risk faktörü olarak SII'nın QT dispersiyonu üzerine olan etkisi değerlendirilmiş olup univariete analizde (odds ratio, 1,001;%95 CI, 0.909-1.183) (p< 0,001) ile QT dispersiyonunu 40 msn'nin üzerine çıkarmada istatistiksel olarak anlamlı görülmektedir. Multivariete analizinde de (odds ratio 1,002;%95 CI, 1-1,003) (p:0,01) anlamlı çıkmıştır. ROC eğrisi analizinde sistemik inflamatuar indeks için AUC 0,631 (%95 GA: 0,545- 0,717) ile QT dispersiyonunu predikte ettiği 589,5 cut-off (kestirim) değerinde sensitivite (duyarlılık) %59, spesifite (özgüllük) %59,8 olarak bulunmuştur. Literatür taraması yapıldığında sistemik immün-inflamatuar indeks ile QT dispersiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir yayın bildirilmemiştir. Bu açıdan yeni bir çalışma olup kronik yavaş inflamasyon ve ventrikül repolarizasyonunu inhomojenitesini yansıtan QT dispersiyonu ile olan istatistiksel anlamlılığı aritmi riski yüksek iki hastalık grubu olan kalp yetmezliği ve obstrüktif uyku apne sendromunda önem taşımaktadır.

Sıklıkla ventriküler aritmilerden kaynaklanan ani kardiyak ölüm tüm dünyada önemli bir sorun oluşturmaktadır. Tıbbi tedavi için çoğunlukla hastalar sağlık kurumlarına dahi ulaşamamaktadır. Çok önemli bir sorun olmakla birlikte ani kardiyak ölümlerin önlenmesi için dünya genelinde bununla ilgili çalışmalar yürütülmektedir. Bu tablonun yaşanmaması için ventriküler aritmiler açısından profilaktik tedavide implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörlerin hayati bir yeri bulunmaktadır. Bu cihazların implante edilmesi için en riskli hastaların belirlenmesi çok değerlidir. Özellikle güncel kılavuzlar daha önce malign aritmi ve ani kardiyak ölümden kurtulan hastalar için endikasyonlarını net şekilde koymuşlardır. Bununla birlikte kalp yetmezliği olan hastalar özellikle primer korumada ejeksiyon fraksiyonunu endikasyon için merkeze koymaktadırlar. Ancak unutulmamalıdır ki kalp yetmezliği hastanın sadece ejeksiyon fraksiyonu değeri ile belirlenmeyen başlı başına klinik bir tanı olup kalbin elektriksel aktivitesinde değişikliklere sebep olmaktadır. OSAS'ı olan hastalar da çeşitli nedenlerle aritmi ve ani kardiyak ölüm riski olabilecek hasta popülasyonunda yer almaktadır.

Özellikle başlı başına aritmi potansiyeli olabilecek bu iki grupta riski arttırabilecek biyobelirteçlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızın örneklem grubuna dahil edilen hastalar EF'den bağımsız olarak alınmış ve ayrıca hastaların EF değerleri ile apne/hipopne indeksleri karşılaştırıldığında iki grubun EF değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p:0,49).

Daha önce karşılaştırmalı olarak belirttiğimiz kısıtlamaların haricinde tek merkezli yapılmış olması, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların takip süreçleri ve bu süreçler içerisinde ventriküler aritmi gelişip gelişmemesi ya da buna bağlı meydana gelen ani kardiyak ölüm gibi durumların belirlenmemiş olması çalışmamızın diğer kısıtlamalarıdır.

Tüm bu değerlendirmeler ışığında kalp yetmezliği olan hastalarda obstrüktif uyku apne sendromunun şiddetini belirleyen apne/hipopne indeksi QT dispersiyonu üzerine etkildir. Sistemik immün-inflamatuar indeks de artış da apne/hipopne indeksi artışı ile anlamlılık göstermektedir. Hemogram parametreleri üzerinden nötrofil sayısı*trombosit sayısı/lenfosit sayısı formülüyle hesaplanan sistemik inflamatuar indeks çalışmamızın örneklemi olan kalp yetmezliği ve obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda, apne/hipopne indeksine ve ejeksiyon fraksiyonuna bakılmadan QT dispersiyonu üzerine etkilidir. QT dispersiyonundaki artış sistemik immün-inflamatuar indeks artışıyla ilişkilidir. Tez çalışmamızda ventrikül miyokardının inhomojenitesinin bir göstergesi olan ve ventriküler aritmi öncülü olduğu gösterilmiş QT dispersiyonu ile sistemik immün-inflamatuar indeks ilişkisinin gösterilmiş olması yönüyle SII 'da ani kardiyak ölüm riski açısından yeni bir biyobelirteç olabilir. Bu belirteç ve başka parametreler gelecekte hem cihaz implantasyonu endikasyonu için hem de hedefe yönelik terapötik ajan çalışmaları için önem taşımaktadır.

Bununla birlikte daha fazla istatistiksel güç elde etmek için bu konuda büyük, çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Tez çalışmamızda kalp yetmezliği ve obstüktif uyku apne sendromu olan hastalarda hemogram parametreleri üzerinden hesaplanan sistemik immün-inflamatuar indeksin ventriküler aritmiler üzerine belirleyiciliği olan QT dispersiyonu üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Ayrıca hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları (SII da hesaplanarak) kardiyovasküler risk faktörleri, diğer kardiyak hastalıkları, transtorasik ekokardiyografi bulguları, uygulanan kardiyak girişimler ve operasyonların da verileri kaydedilmiş, bu değişkenler, QT dispersiyonu ve obstrüktif uyku apne sendromunda hastalığın şiddetini belirleyen apne/hipopne indeksi ile istatistiksel olarak karşılaştırarak daha büyük bir analiz yapılması hedeflenmiştir.

Bu amaçlarla hazırladığımız çalışmanın sonucunda:

1. Sistemik immün-inflamatuar indeks ile ile apne/hipopne indeksi artışı arasında pozitif olarak anlamlılık bulunmaktadır.
2. Ejeksiyon fraksiyonu ile AHI arasında ilişki bulunmamaktadır.
3. Hemogram ve biyokimya parametreleri, sPAB değerleri ile AHI arasında anlamlılık görülmemiştir.
4. Cinsiyet AHI ile istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ve erkek cinsiyette olan hastalar da çoğunlukla AHI>15'tir.
5. Kardiyovasküler risk faktörü oluşturan komorbid durumlar, koroner arter hastalığı ve bununla ilişkili girişimsel işlem ya da operasyon yapılanlar, cihaz implantasyonu yapılanlar, transtorasik ekokardiyografide kapak yetmezliği bulunan hastalar kategorik olarak değerlendirildiğinde AHI ile ilişkili görülmemiştir.

6. Apne/hipopne indeksi ile QT dispersiyonundaki artış arasında anlamlılık bulunmakla birlikte AHI'nın QT dispersiyonunu hesaplamak için kullanılan en uzun QT intervali ve en kısa QT intervali süreleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.
7. Çok değişkenli değerlendirmede diyabetes mellitus olan hastalarda QT dispersiyonunun arttığı görülmüştür.
8. Sistemik immün-inflamatuar indeks değeri QT dispersiyonundaki artışı predikte etmektedir.

ÖZET

Kalp yetmezliği mortalitenin önemli bir sebebi olmakla birlikte etkilenen hastaların yaşam kalitelerinin de düşmesine yol açmaktadır. Ayrıca kalp yetmezliği ile iç içe geçmiş ve günümüzde aynı zamanda hastaların sosyal hayatlarının da etkilenmesine neden olan tablolardan biri de obstrüktif uyku apne sendromudur. Her iki antite de birbirlerini tamamlayıcı risk faktörlerini barındırmaktadır. Bu nedenle her iki hasta grubunda da prognoz üzerine etki eden ortak etmenlerin iyi belirlenmesi ve erken tespit edilebilmesi büyük önem taşımaktadır. Belirlenmiş olanlar arasında belki de en önemlilerinden biri ani kardiyak ölüme neden olabilecek ventriküler aritmileri önceden öngördürebilecek olan QT dispersiyonudur.

Çalışma kalp yetmezliği öyküsü olan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi uyku laboratuvarında polisomnografi ile obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan 160 hastanın dahil edilmesiyle yapıldı. Hastaların uyku apnesinin şiddetinin değerlendirildiği apne/hipopne indeksi değerleri de kayıt altına alındı ve hemogram parametreleri kullanılarak sistemik immün-inflamatuar indeksleri hesaplandı. Bu veriler ve diğer demografik, laboratuvar, transtorasik ekokardiyografi ve kardiyovasküler hastalık verileri QT dispersiyonu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bu karşılaştırmalar sonucunda SII ve apne/hipopne indeksi farklı analizlerde QT dispersiyonunu arttırması açısından istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, SII apne/hipopne indeksi >15 olan grupta anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p: 0,029).

SII, apne/hipopne indeksi ile ilişkisinin yanı sıra esas olarak QT dispersiyonu üzerine olan etkisinden dolayı ani kardiyak ölümün önüne geçmede ventriküler aritmileri öngördürebilecek, hemogram üzerinden kolay hesaplanabilen bir parametre olarak görülebilir ve kalp yetmezliği ve obstrüktif uyku apne sendromunda prognoza etki edebilir.

Anahtar kelimeler: kalp yetmezliği, obstrüktif uyku apne sendromu, apne/hipopne indeksi, QT dispersiyonu, sistemik immün-inflamatuar indeks

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF INFLAMMATION ON THE DEVELOPMENT OF QT DISPERSION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND HEART FAILURE

SUMMARY

Heart failure is a major cause of mortality and leads to a decrease in the quality of life of affected patients. In addition, obstructive sleep apnea syndrome is another condition that is intertwined with heart failure and nowadays also affects the social life of patients. Both entities harbor complementary risk factors. Therefore, it is of great importance to identify the common factors affecting the prognosis in both patient groups and to detect them early. Perhaps one of the most important factors is QT dispersion, which may predict ventricular arrhythmias that may lead to sudden cardiac death.

The study included 160 patients with a history of heart failure who were diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome by polysomnography in the sleep laboratory of Trakya University Faculty of Medicine. Apnea/hypopnea index values were also recorded to assess the severity of sleep apnea and systemic immune-inflammatory indices were calculated using hemogram parameters. These data and other demographic, laboratory, transthoracic echocardiographic and cardiovascular disease data were statistically compared with QT dispersion.

As a result of these comparisons, although SII and apnea/hypopnea index were statistically significant in terms of increasing QT dispersion in different analyses, SII was

significantly higher in the group with apnea/hypopnea index >15 (p: 0.029).

In addition to its relationship with the apnea/hypopnea index, SII may be seen as an easily calculable hemogram parameter that can predict ventricular arrhythmias in preventing sudden cardiac death, mainly due to its effect on QT dispersion, and may affect the prognosis in heart failure and obstructive sleep apnea syndrome.

Keywords: heart failure, obstructive sleep apnea syndrome, apnea/hypopnea index, QT dispersion, systemic immune-inflammatory index

KAYNAKÇA

1. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. Eur Respir J 1996;9:787–94.

2. 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;272:438–47.

3. 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;153:250–54.

4. Wilcox I, McNamara SG, Wessendorf T, Willson GN, Piper AJ, Sullivan CE. Prognosis and sleep disordered breathing in heart failure. Thorax 1998;53(3):33–6.

5. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnea: pathogenetic factors and effects of treatment. Eur Respir J 1998;1:434–39.

6. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Chest 1988;94:1200–04.

7. Molnar J, Rosenthal JE, Weiss JS, Somberg JC. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: circadian variation in a twenty-four-hour assessment. Am J Cardiol 1997;9:1190–93.

8. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. Eur Heart J 1998;19:1391–1400.

9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Inflammation and repair. In: Robbins Basic Pathology. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2013;43:1781–85.

10. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. J Hypertens 1990;8:941–46.

11. Gillis AM, Stoohs R, Guilleminault C. Changes in QT interval during sleep. Sleep 1991;114:346–50.

12. Eichna LW. The George Brown memorial lecture: Circulatorycongestion and heart failure. Circulation 1960;22:864–86.

13. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet 2018;391:572–80.

14. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. Clin Res Cardiol 2015;104:342–50.

15. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail 2016;18:242-52.

16. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. Womens Health (Lond) 2009;5:517–27.

17. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail 2017;19:1624–34.

18. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1574–85.

19. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. Eur Heart J 2020;41:1357–64.

20. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1574–85.

21. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Circ Heart Fail 2012;5:720–26.

22. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. Eur Heart J 2014;35:25–32.

23. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:1137–46.

24. Al-Mohammad A, Mant J, Laramee P, Swain S. Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. BMJ 2010;341:c4130.

25. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventriculer remodeling inheart failure: a credible surrogate endpoint. J Card Fail 2003;9:350–53.

26. Sandler H, Dodge HT. Left ventriculer tension and stres in man. Circ Res 1963;13:91.

27. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1984;311(13):819–23.

28. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricularsystolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alfa inconscious dogs. J Clin Invest 1992;90:389–98.

29. Desval A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines andcytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokinedatabase from the vesnarinone trial (VEST). Circulation 2001;103:2055–59.

30. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. Lancet 1989;1:1122–26.

31. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor receptors in severe chronic heart failure. NEJM 1990;323(4):236–41.

32. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (Eds). Heart Disease. A Textbook of CardiovascularMedicine. 6 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2001:500–533.

33. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSAguidelines for management of patients with heart failure caused by leftventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. J Card Fail 1999;5:357–82.

34. Smeltzer SC, Bare GB, Hinkle JL. Textbook Of Medical-Surgical Nursing. 12th ed. 2010; 825–839.

35. Banasik JL. Heart Failure and Dysrythmias. In: Ellen L, Copstead C, (Eds). CommonSequelae of Cardiac Diseases', Perceptives on Pathophysiology. 2th ed. Philadelphia; 1995:404–425.

36. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction--a report from the CHART-2 Study. Eur J Heart Fail 2017;19:1258–69.

37. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2019;40:3297–3317.

38. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. Lancet 2019;393:61–73.

39. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail 2019;21:715–31.

40. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol 2014;176:611–17.

41. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273:1450–56.

42. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001–07.

43. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. Am J Cardiol 1997;80:55–8.

44. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709–17.

45. McMurray JJ, PackerM, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993–1004.

46. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. JACC Heart Fail 2018;6:489–98.

47. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail 2019;21:337–41.

48. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). Circ Heart Fail 2018;11(4):e004745.

49. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med 2021;384:117–28.

50. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. Circulation 2020;142:1040–54.

51. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simoes MV, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. Eur Heart J 2019;40:3605–12.

52. Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, Ambrosy AP, Mentz RJ, Fudim M. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. ESC Heart Fail 2023;10:1473–80.

53. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36:657–68.

54. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett Jr JC , Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effect of oral tolvaptan in patient hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. JAMA 2007;297:1319–31.

55. Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, Fukunami M, Tolvaptan Investigators. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patient with volüme overload despide the standard treatment with conventional diuretics: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controoled study (QUEST study). Cardiovasc Drugs Ther 2011;25(1):33-45.

56. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TH. Comparatiye systemic andrenal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition withenalaprilat in patients with heart failure. Circulation 1985;72:846–52.

57. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinicalapplications. Pharmacol Rev 1972;241:1–29.

58. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225–37.

59. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015;8:179–86.

60. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013;34:3547–56.

61. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? Eur Heart J 2015;36:1948–51.

62. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The registry of the ınternational society for heart and lung transplantation: Thirtieth official adult heart transplant report--2013; focus theme: age. J Heart Lung Transplant 2013;32:951–64.

63. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:279–89.

64. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(9):1181–85.

65. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. Clin Chest Med. 2010;31(2):179–86.

66. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults: a national clinical guideline-Digital Collections-National Library of Medicine. Accessed September 14, 2023.

67. Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. J Bras Pneumol Publicacao of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2007;33(1):93–100.

68. Partinen M, McNicholas T. Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome. European Respiratory Monograph 1998;10:63–74.

69. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleepdisordered breathing. Arch Intern Med. 1994;154(19):2219–24.

70. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. Otolaryngol Clin North Am. 1998;31(6):931–68.

71. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications | Request PDF. Accessed August 20, 2023.

72. Position Statement: Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea (OSA). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO62 HNS). Published April 22, 2021. Accessed November 12, 2023.

73. Pries R, Plötze-Martin K, Lange C, Behn N, Werner L, Bruchhage KL, et al. Improved levels of checkpoint molecule PD-L1 on peripheral blood monocyte subsets in obstructive sleep apnea syndrome patients upon hypoglossal nerve stimulation. J Sleep Res 2024;33(5):e14178.

74. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. Circ Res 1991;68:1729.

75. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. Circulation 1998;98:1928.

76. Shah CP, Thakur RK, Reisdorff EJ, Lane E, Aufderheide TP, Haye OW. QT dispersion may be a useful adjunct for detection of myocardial infarction in the chest pain center. Am Heart J 1998;136:496.

77. Savelieva I, Camm AJ, Malik M. Gender-specific differences on QT dispersion measured in 1100 healthy subjects (abstract). Pacing Clin Electrophysiol. 1999;22:885.

78. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bemmel JH, Grobbe DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. Circulation 1998;97:467.

79. Han J, Millet D, Chizzonitti B, Moe GK. Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate. Am Heart J 1966;71:481.

80. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. Circulation 2000;101:61–6.

81. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. Circ Res 1991;68:1729.

82. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Albenque JP, Massabuau P, Doazan JP, Fauvel JM, Bounhoure JP. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. Eur Heart J 1997;18:1484–91.

83. Faber TS, Zehender M, Krahnefeld O, Daisenberger K, Meinertz T, Just H. Propafenone during acute myocardial ischemia in patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol. 1997;29:561–67.

84. Trusz-Gluza M, Swiderska E, Smieja-Jaroczynska B. Factors influencing dispersion of repolarisation under antiarrhythmic treatment (abstract). Ann Noninvas Electrocardiol. 1998;3:18.

85. Cui G, Sen L, Sager P, Uppal P, Singh BN. Effects of amiodarone, sematilide, and sotalol on QT dispersion. Am J Cardiol. 1994;74:896–900.

86. Demolis JL, Funck-Brentano C, Ropers J, Ghadanfar M, Nichols DJ, Jaillon P. Influence of dofetilide on QT-interval duration and dispersion at various heart rates during exercise in humans. Circulation. 1996; 94:1592–99.

87. Shah RR. Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes? J Electrocardiol. 2005;38:10–8.

88. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. Cell. 2010;140:771–76.

89. Chertov O, Yang D, Howard O, Oppenheim JJ. Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. Immunol Rev. 2000;177:68–78.

90. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. Reprod. 2009;138:903–19

91. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. Nutr Rev. 2007;65:140-46.

92. Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy--from molecular mechanisms to therapeutic benefits. Biochim Biophys Acta 2005;1754:253–62.

93. Hendrayani SF, Al-Harbi B, Al-Ansari MM, Silva G, Aboussekhra A. The inflammatory/cancer-related IL-6/ STAT3/NF-κB positive feedback loop includes AUF1 and maintains the active state of breast myofibroblasts. Oncotarget. 2016;7:41974–85.

94. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. Circulation. 2003;108:2317–22.

95. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, Mcintyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. J Clin Psych. 2009;70:1078–90.

96. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. BBA-Mol Cell Res 2014;1843:2563–82.

97. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. World J Gastroenter 2014;20:2515–32.

98. Liu Z, Wang Y, Wang Y, Ning Q, Zhang Y, Gong C, Zhao W, Jing G, Wang Q. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. Int Immunopharmacol 2016;35:210–16.

99. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. Vet J 2004;168:28–40.

100. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? Free Radical Biol Med. 2010;49:1603–16.

101. Van LS, Miteva K, Tschöpe C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. Cardiovasc Res. 2014;102:258–69.

102. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. Nat Rev Immunol. 2006;6:173–82.

103. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. Current Drug Targets Inflam Allergy 2005;4:281–86.

104. Huang C, Šali A, Stevens RL. Regulation and Function of Mast Cell Proteases in Inflammation. J Clin Immunol 1998;18:169–83.

105. Aggrey AA, Srivastava K, Ture S, Field DJ, Morrell CN. Platelet induction of the acute-phase response is protective in murine experimental cerebral malaria. J Immunol 2013;190:4685–91.

106. Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: Principles and challenges. Semin Immunol 2015; 27:149–60.

107. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. Nat Immunol 2005;6:1191–97.

108. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. Heart Fail Rev. 2014;19:681–94.

109. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C Jr, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. Circulation 1990;82:II2–12.

110. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. Nat Immunol 2001;2:108–15.

111. Kaur K, Dhingra S, Slezak J, Sharma AK, Bajaj A, Singal PK. Biology of TNFα and IL-10, and their imbalance in heart failure. Heart Fail Rev 2009;14:113–23.

112. Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X, et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. J Inflamm Res 2021;14:131-40.

113. Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, Paleczny J, Junka A, Dabrowski M, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. Int J Mol Sci 2022;23(17):9553.

114. Goldner B, Brandspiegel HZ, Horwitz L, Jadonath R, Cohen T. Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. Am J Cardiol 1995;76:1192–94.

115. Day CP, McComb JM, Campbel RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990;63:342–44.

116. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of Torsade de pointes. Disparate effects of Class Ia anti-arrhythmic drugs and amiodarone. Circulation 1992; 86:1376–82.

117. Özerkan F, Kayıkçıoğlu M, Zoghi M. Koroner arter hastalığının değişik klinik formlarında QT dispersiyonu. XIV Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet kitabı, Türkiye. 1998; 319A

118. Aksoy M, Hobikoğlu G, Gürsürer M, Emre A, Göktekin Ö, Erdinler İ, et al. Kararsız Anginanın Risk Değerlendirmesinde QT Dispersiyonu: Klinik Takip, Troponin T ve Sintigrafik Verilerle Korelasyonu. Türk Kardiyol Dern Arş 1999;27:20-5.

119. Dahrab M , Gaddipati SP, Patel KB, Patel T, Gaddam AR, Jain M, Gudi TR, Sundaram DM, Mahfooz K, Vasavada AM. The Effect of Percutaneous Coronary Intervention on QT Dispersion and the Association Between Them: A Systematic Review. Cureus 2023;15(3):e36226.

120. Pan KL, Hsu JT, Chang ST, Chung CM, Chen MC. Prognostic value of QT dispersion change following primary percutaneous coronary intervention in acute ST elevation myocardial infarction. Int Heart J. 2011;52:207–11.

121. Barr CS, Naas A. Freeman M, Lang. CC, Struthers AD: QT dispersion and sudden unexpected death in chtonic heart failure. Lancet 1994;343:327–29.

122. Bujo G, Miorelli M. Turrini P, Melacini P, Nave. A: Comparison of QT dispersion in hypertrophic cordiomyopathy between patients with and without ventriculars arrhtymias and sudden death. Am J Cardiol 1993;72:973–76.

123. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmogenesis: mechanistic insights. Chest 2017;151:225–41.

124. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015;36:2793–867.

125. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Gozal D. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea. Sleep Med 2010;11(7):714–20.

126. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. Arch Med Sci 2010;6(1):11–18.

127. Bexton R.S., Vallin H.O., Camm A.J. Diurnal variation of the QT interval – influence of the autonomic nervous system. Br Heart J. 1986;55:253–258.

128. Neyroud N, Maison-Blanche P, Denjoy I, Chevret S, Donger C, Dausse E, et al. Diagnostic performance of QT interval variables from 24 h electrocardiography in the long QT syndrome. Eur Heart J 1998;19:158–65.

129. Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. Sleep Sci 2019;12:214–21.

130. Lyshova OV, Borodin NV, Kostenko II. Predictors of Electrical Myocardial Instability in Men With Arterial Hypertension and Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. Kardiologiia 2017;57(5):23–29.

131. Bilal N, Dikmen N, Bozkus F, Sungur A, Sarica S, Orhan I, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased QT corrected interval dispersion: the effects of continuous positive airway pressure. Braz J Otorhinolaryngol 2018;84:298–304.

132. Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, Mishima M. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest 2004;125:2107–14.

133. Aslan K, Şahin DY, Demir T, Evlice A, Şeydaoğulları G. Sistemik Hastalığı Olmayan Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Ani Kardiyak Ölüm Riskinde Kardiyak Repolarizasyon İndeksinin Rolü. J Turk Sleep Med 2014;1(2):46–50.

134. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. J Am Coll Cardiol 2013;62:610–16.

135. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Effect of CPAP on QT interval dispersion in obstructive sleep apnea patients without hypertension. Sleep Med 2007;8(5):478-83.

136. Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Hyperbaric oxygen therapy reduces the risk of QTc interval prolongation in patients with diabetes and hard-to-heal foot ulcers. J Diabetes Complications 2015;29:1198–202.

137. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. Int J Mol Sci 2019;20:459.

138. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini P. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. Eur Heart J 2017;38(22):1717–27.

139. 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.

140. Ermakov AV, Konkova MS, Kostyuk SV, Izevskaya VL, Baranova A, Veiko NN. Oxidised extracellular DNA as a stress signal in human cells. Oxidative Med Cell Longev 2013;2013:1–12.

141. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2014;20:6212–22.

142. Mulholland M, Jakobsson G, Lei Y, Sundius L, Ljungcrantz I, Rattik S, et al. IL-2Rβγ signalling in lymphocytes promotes systemic inflammation and reduces plasma cholesterol in atherosclerotic mice. Atherosclerosis 2021;326:1–10.

143. Gölen MK, Işık ŞM, Arıkan V. Is there a relationship between the severity of obstructive sleep apnea syndrome and the systemic immune inflammation index? Eur Arch Otorhinolaryngol 2024;281:5007–13.

144. Yücel H, Alan MA, Mermer M, Yücel A, Yiğit MT, Demirci B. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Hastalık Şiddeti İle Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks Ve Üst Hava Yolu Darlık Seviyesi Arasında İlişki Var Mıdır? KBB Forum 2023;22(3):175–82

145. Topuz MF, Ture N, Akdag G, Arik O, Gulhan PY. The importance of systemic immune-inflammation index in obstructive sleep apnea syndrome. Eur Arch Otorhinolaryngol 2022;279:5033–38.

146. Kadier K, Dilixiati D, Ainiwaer A, Liu X, Lu J, Liu P, Ainiwan M, Yesitayi G, Ma X, Ma Y. Analysis of the relationship between sleep-related disorder and systemic immune-inflammation index in the US population. BMC Psychiatry 2023;23:773.

EKLER

EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2023/509	
	PROTOKOL ADI	Kalp Yetmezliği Bulunan Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda QT Dispersiyonu Gelişimine İnflamasyonunun Etkisinin Araştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Uğur ÖZKAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:20/12**	**Tarih:25.12.2023**	
	Fakültemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Uğur ÖZKAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Emirhan ÇAKIR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E	H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

EK-2

Sayın katılımcı
Siz/çocuğunuz aşağıdaki bilgileri verilen bir araştırma projesine davet edilmektesiniz.
Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2023 tarih ve 20/12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.
Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.
Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.
Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.
Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.
Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

 Araştırmanın bilimsel adı: *"Kalp Yetmezliği Bulunan Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda QT Dispersiyonu Gelişimine İnflamasyonun Etkisinin Araştırılması"*

 Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Kalp yetmezlikli uyku apne sendromu bulunan hastalarda iltihaplanmanın ekg değişikliğine etkisi

 Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri: Doç. Dr. Uğur Özkan -TÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı

 Araştırmanın amacı: Obstrüktif uyku apne sendromu azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY(HFrEF) veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (HFpEF) olan hastalarda genel popülasyona göre önemli ölçüde daha yüksektir. QT dispersiyonu ise artmış aritmi sıklığını ve ani ölüm riskini göstermekte olup kalp yetmezliği bulunan OSAS'lı hastalarda inflamasyonun QT dispersiyonu üzerine etkisi araştırılacaktır.

 Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.): Tez Çalışması **çalışması**

 Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi: 01.01.2018-01.11.2023

 Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı: 230 gönüllü

 Araştırma sırasında gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü: Size bu çalışma için herhangi bir işlem uygulanmayacak ve ya kan alınmayacaktır.

 Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni: 18 yaşından büyük olmanız, kalp yetmezliği tanısı almış olmanız ve OSAS tanısı almış olmanız

 Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar: Bu araştırma size doğrudan bir fayda sağlamayacak ve ya zarar vermeyecektir.

 Gönüllünün sorumlulukları: Bu çalışma için hiçbir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

 Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar: Çalışmamıza bu grup dahil edilmeyecektir.

 Risklere karşı alınan önlemler: Bu araştırma sizin için hiçbir risk içermemektedir. Bu amaçla size hiçbir işlem uygulanmayacaktır.

 Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler: Sizin araştırmaya katılma izninizi geri çekmeniz haricinde bu çalışmadan çıkarılmak için sebebiniz bulunmamaktadır.

 Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi? Araştırma sonucunda bilgilendirme

yapılmayacaktır.

 Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası: Arş.Gör.Dr Emirhan Çakır-507 082 00 26

 Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı: Kan değerleriniz tedavi için başvurduğunuz ilk anda verdiğiniz kandaki değerlerden incelenecek olup bunun dışında herhangi bir örmek ve ya kan tahlili alınmayacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.
Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.
Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.
Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.
Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.
Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.
Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum
İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı bana açıklandı.
Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni okudum. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.
Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

 Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:
İmzası:
Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):
.....
.....

Tarih:

 Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)
Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:
İmzası:
Tarih:
Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):
.....
.....
Tarih:

 Açıklamaları yapan araştırmacının
Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)
Görev yaptığı bölüm:
İmzası:
Tarih: