

Periyodik Bacak Hareketleri İndeksi, Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkili midir?

Is Periodic Leg Movements Index Associated with Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients?

^{ID} Halil İbrahim YAKAR^a, ^{ID} Asiye KANBAY^b

^aTokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Tokat, TÜRKİYE

^bİstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE

Bu çalışma, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'nin, 41. Ulusal Kongresi (26-29 Ekim 2019, Bodrum)'nde sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar ile ilişkisi iyi bilinen bir hastalıktır. Apne-hipopne atakları ve aralıklı uyanmalar, uyku boyunca sempatik sistem aktivasyonuna neden olarak başta kardiyovasküler sistem olmak üzere pek çok sistemi etkilemektedir. Periyodik bacak hareketleri [(periodic leg movement (PLM)] sıklığının OSAS hastalarında artmış sempatik aktivasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği araştırılmaktadır. Bu çalışmada, OSAS ağırlığına göre PLM indeksi (PLMI) ve kardiyovasküler hastalık (KVH) sıklığı ilişkisini araştırmak planlandı. Ayrıca sempatik sistem aktivasyonu göstergesi olabilecek bradikardi, taşikardi, nabız değişkenliği ile PLMI arasında ilişki incelenmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya uyku laboratuvarında tüm gece polisomnografi (PSG) yapılan 626 hasta alındı. PLMI, tüm olgularda standart tüm gece PSG kayıtlarından elde edildi. Anamnez bilgilerinden elde edilen aritmi, inme, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon tanıları, KVH olarak tanımlandı. **Bulgular:** Farklı evrelerdeki 488 OSAS olgusu (Ort. yaş: 50,0±12,2 yıl, E/K: 314/182) ve 138 kontrol (Ort. yaş: 45,6±12,6, E/K: 55/75) grubu verisi kaydedildi. Grup dağılımları incelendiğinde, 166 olgu hafif, 92 olgu orta, 230 olgu ağır OSAS olarak sınıflandırıldı. PLMI düzeyinin kontrol grubundan ağır OSAS'li hastalara doğru kademeli olarak arttığı izlendi (sırasıyla 3,08±2,57; 5,84±4,01; 6,70±5,10 ve 7,65±3,82, p<0,001). PLMI ile tüm KVH'ler (İKH, HT, inme ve aritmi) ilişkili bulundu (sırasıyla p<0,001; p=0,008; p=0,007; p=0,004). Ayrıca PLMI ve nabız değişkenliği ilişkisi incelendiğinde, PLMI ile bradikardi arasında anlamlı ilişki olduğu bulundu (r=-0,11, p=0,007). **Sonuç:** KVH prevalansı, OSAS'li hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış ve KVH olanlarda PLMI daha yüksek bulunmuştur. OSAS'li hastalarda KVH riskini öngörmek için PLMI sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

ABSTRACT Objective: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is well-known to be associated with cardiovascular and metabolic diseases. Apnea-hypopnea attacks and intermittent awakenings affect many systems, especially the cardiovascular system, by causing sympathetic system activation during sleep. It is thought that the frequency of periodic leg movements (PLM) can be evaluated as an indicator of increased sympathetic activation in OSAS patients. Herein we aimed to investigate the relationship of PLM index (PLMI) and cardiovascular disease (CVD) by OSAS stage. In addition, the relationship between PLM and pulse variability are investigated. **Material and Methods:** Overall, 626 participants who underwent all night polysomnography were recruited. The PLMI was obtained from standard all night polysomnography recordings in all patients. Arrhythmia, stroke, ischemic heart disease and hypertension were defined as CVD. **Results:** A total of 488 patients with varying severity of OSAS (mean age: 50.0±12.2 years, M/F:314/182) and 138 controls (mean age: 45.6±12.6, M/F:55/75) were enrolled. It was observed that the level of PLMI increased gradually from the control group to patients with severe OSAS (3.08±2.57; 5.84±4.01; 6.70±5.10 and 7.65±3.82, respectively (p<0.001)). PLMI was associated with all cardiovascular diseases (ICD, HT, CVD, Arrhythmia) (p<0.001, p=0.008, p=0.007, p=0.004, respectively). In addition, PLMI was associated with bradycardia (p=0.007). **Conclusion:** The prevalence of CVD increased significantly in patients with OSAS compared to the control group and PLMI was found higher in patients with CVD. It is thought that PLMI can be used as an indicator of sympathetic activity to predict the risk of CVD in patients with OSAS.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu;
periyodik bacak hareketleri indeksi;
kardiyovasküler hastalık

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome;
periodic leg movement index;
cardiovascular disease

Periyodik bacak hareketleri [(periodic leg movement (PLM)], uykuda ortaya çıkan istem dışı ve tekrarlayıcı bacak hareketleri ile karakterize bir ha-

reket bozukluğudur.¹ Polisomnografi'de (PSG), bilateral tibialis anteriora bağlanan elektrotlar aracılığıyla ölçülür. Genellikle huzursuz bacak sendromlu (HBS)

Correspondence: Halil İbrahim YAKAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Tokat, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: halil_yakar@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 21 Apr 2020

Received in revised form: 12 Jun 2020

Accepted: 12 Jun 2020

Available online: 21 Jan 2021

2619-9459 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hastalarda yüksek bulunur, ancak diğer uyku bozukluklarında ve çeşitli tıbbi durumlarda da ortaya çıkabilir. Yaygınlığı yaşla birlikte artar ancak çocuklarda da gözlenebilir. Toplam PLM sayısı, uyku saatine bölündüğünde PLM indeksi (PLMI) elde edilir. Son 10 yılda, PLMI'nın patofizyolojisini ve klinik önemini anlamak için araştırmalar yapılmıştır. PLMI, sempatik aşırı aktivite, gece saatlik kan basıncında ve kalp ritminde artışlarla ve kardiovasküler variabilite ile ilişkilendirilmiştir.^{2,3} Ayrıca PLM ile kardiovasküler olayların ilişkisi araştırılmıştır.^{4,5} Ancak hâlen PLMI komorbiditesinin obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) hastalarında kardiovasküler sistem üzerine etkisi net değildir. Bu çalışmada, OSAS'li olgularda sempatik sistem aktivasyonunun bir belirtisi olabilecek PLMI ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasındaki ilişkisinin araştırılması planlandı. Sekonder olarak OSAS hastalarında PLMI ile yaş, apne-hipopne indeksi (AHİ), nabız değişkenliği, oksijen desaturasyon indeksi (ODİ) gibi parametrelerin ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA GRUBU

Toplam Ocak 2013-Aralık 2017 yılları arasında, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Polikliniğinde uykuda solunum bozuklukları yakınmaları ile başvuran ve uyku laboratuvarında tüm gece boyunca PSG yapılan, toplam 626 olgu dâhil edildi. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş olur alındı ve çalışma, Helsinki Deklarasyonu 2008 Prensipleri'ne uygun olarak planlandı. Çalışma protokolü İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: IMU: 2017/0353, tarih: 21.11.2017). Hastaların demografik, laboratuvar ve polisomnografik verileri kaydedildi. KVH terimi, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, aritmi, serebrovasküler hastalıktan en az birinin varlığı olarak tanımlandı.

18 yaşından küçük hastalar, santral uyku apne sendromu, üst hava yolu direnci sendromu (UARS), akut ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar; malignite, interstisyel akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astımı ve obezite hipoventilasyon

sendromu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak, HBS, kronik böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık, parkinsonizm, multipl skleroz ve tiroid disfonksiyonu olanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri, lityum ve trisiklik antidepressanlar, dopamin gibi uyku üzerine etkisi olan ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Olası HBS açısından hastalara, Restless Leg Sendromu (Huzursuz Bacak Sendromu) tanı anketi "Diagnostic Questionnaire" yapıldı.⁶ Anket sonucu, HBS tanısı ile uyumlu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

POLİSOMNOGRAFİ DEĞERLENDİRMESİ

Hastalara, 55 kanallı standart tüm gece PSG testi uygulandı (Alice® Sleepware, Philips Respironics, PA, ABD). PSG bileşenleri; elektrookülogram (2 kanallı), elektroensefalogram (4 kanallı), submental kasların elektromiyogramı (1 kanallı) ve her 2 bacağın anterior tibialis kası (2 kanallı), elektrokardiyogram, hava akımı ölçüm sensörleri (oronazal termistör ve burun kanülü basınç transdüseri), uyku sırasındaki vücut pozisyonundaki değişiklikleri belirleyen vücut pozisyonu sensörü ve uyku algılaması için bir horlama sensöründen oluşuyordu. Göğüs ve karın kaslarının solunum çabaları (2 kanallı) piezoelektrik kayışlar ve arter oksihemoglobin doymunluğu (SaO₂: 1 kanal) kullanılarak bir parmak probu ile nabız oksimetre kullanılarak kaydedildi. Kayıtlar, Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi'nin (AASM) standart kriterlerine göre skorlandı. Apne, bazal genliğe göre en az 10 sn devam eden hava akımı genliğinde ≥ 90 azalma olarak tanımlandı. AASM'nin hipopne için 2 tanımı vardır. Önerilen tanım, hepsi en az 10 sn süren ≥ 4 oksijen desaturasyonu ile ilişkili başlangıç değerlerine göre hava akış genliğinde ≥ 30 azalmadır. Alternatif tanım, hepsi en az 10 sn sürdürülen, ≥ 3 oksijen desaturasyonu veya uykudan uyanma ile bağlantılı bazal değerlere göre hava akış genliğinde ≥ 50 azalma olarak ifade edilir.⁶ Çalışmamızda, alternatif tanımlamaya göre hipopne belirlenmiştir. AHİ, uyku saati başına apne ve hipopne ataklarının toplam sayısı olarak hesaplandı. OSAS şiddeti AHİ ile belirlendi. AHİ < 5 olan hastalar kontrol grubu olarak alındı. Hafif, orta ve şiddetli OSAS için AHİ düzeyi sırasıyla saatte 5 ila 14,9, ≥ 15 ila 29,9 ve ≥ 30 olarak alındı.

Bir PLM serisini tanımlamak için bacak hareketleri, birbirini takip eden/izleyen en az 4 Bacak Hareketleri “Leg Movements (LMs)” süren, periyod uzunluğu (ardışık Bacak Hareketleri’nin başlangıçları arasındaki zaman olarak tanımlanır) 5 ile 90 sn arasında olan ve solunum olayları ile ilişkisiz olan hareketler kaydedildi.⁷

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli değişkenler için Student’ın t-testi, kategorik değişkenler için Chi-Square testi yapıldı. Dağılım örneğine uygun olacak şekilde sürekli değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U testi uygulandı. Gruplar arasındaki fark için bağımsız Samples t-testi kullanılmış ve korelasyon analizi için Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel analizler, SPSS 22.0 (New York, USA) programıyla yapıldı. P değeri <0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Değişik evrelerdeki 488 OSAS olgusu (ort. Yaş: 50,0±12,2 yıl, E/K: 314/182) ve 138 kontrol (ortalama yaş: 45,6±12,6, M/F: 55/75) grubu çalışmaya alındı.

Hastaların demografik bulguları, laboratuvar bulguları ve ek hastalıkları OSAS evresine göre gruplandırılarak analiz edildi (Tablo 1). Grup dağılımları incelendiğinde, 166 olgu hafif, 92 olgu orta, 230 olgu ağır OSAS olarak sınıflandırıldı. KVH prevalansının da kontrol grubundan ağır OSAS’li hastalara doğru kademeli olarak arttığı bulundu [sırasıyla 15 (11); 51 (32); 51 (47) ve 165 (72), p=0,001] (Tablo 1)]. Gruplar arasında laboratuvar bulguları, glukoz, kreatinin ve C-reaktif protein (CRP) dışında benzer bulundu (Tablo 1).

PSG verileri OSAS evresine göre gruplandırıldı (Tablo 2). PLMI düzeyleri kontrol grubundan ağır OSAS’li hastalara doğru kademeli olarak arttığı bulundu (sırasıyla 3,08±2,57; 5,84±4,01; 6,70±5,10 ve 7,65±3,82, p<0,001) (Tablo 2). Ayrıca KVH olanlarda

TABLO 1: Obstrüktif uyku apne sendromu evresine göre hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Kontrol (n=138)	Hafif OSAS (n=166)	Orta OSAS0 (n=92)	Ağır OSAS (n=230)	p değeri
Yaş (yıl)	45,6±12,6	48,0±12,4	52,5±11,7	53,2 ± 11,0	<0,001
Erkek/Kadın (n, n)	55/75	88/69	65/44	161/69	<0,001
HT (n,%)	13 (10)	44 (28)	44 (40)	107 (47)	<0,001
Tip 2 DM (n, %)	8 (6)	41 (26)	36 (33)	77 (34)	<0,001
KVH (n,%)	15 (11)	51 (32)	51 (47)	165 (72)	<0,001
İKH (n,%)	8 (6)	14 (9)	22 (20)	77 (34)	<0,001
Aritmi (n, %)	2 (2)	8 (5)	9 (8)	53 (23)	<0,001
SVH (n,%)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	29 (13)	<0,001
Boy (cm)	165,1±9,3	166,2±10,4	166,9±11,3	168,8 ± 9,9	0,006
Kilo (kg)	79,6±14,6	90,3±18,5	92,7±19,9	99,4±22,5	<0,001
BKİ (kg/m2)	34,8±4,7	35,8±5,6	35,9±5,2	36,0±5,5	0,90
Hemoglobin (g/dL)	13,73±1,38	13,40±1,40	13,42±1,29	13,61±1,17	0,11
CRP (mg/dL)	1,48 (1,30-1,67)	1,56 (1,33-1,79)	1,98 (1,59-2,37)	1,98 (1,79-2,17)	0,030
Glukoz düzeyi (mg/dL)	99,4±17,7	101,1±18,9	107,8±23,5	103,1±19,5	0,011
Ure (mg/dL)	33,1±14,1	34,5±17,7	34,1±16,2	33,3±16,6	0,91
Kreatinin (mg/dL)	0,38 (0,29-0,48)	0,51 (0,33-0,69)	0,33 (0,25-0,40)	0,29 (0,24-0,35)	0,033
HDL-kolesterol (mg/dL)	43,1±15,6	43,5±9,3	43,5±9,5	41,5±8,4	0,21
LDL- kolesterol (mg/dL)	155,0±31,4	155,0±34,0	154,9±28,9	152,6±30,0	0,77
Total kolesterol (mg/dL)	220,6±40,1	219,5±43,9	217,1±35,2	217,4±33,7	0,83
Trigliserid (mg/dL)	179,7±71,4	178,4±74,2	164,8±60,0	173,7±63,9	0,32

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu; HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes mellitus; KVH: Kardiyovasküler hastalıklar; İKH: İskemik kalp hastalığı; SVH: Serebrovasküler hastalık; BKİ: Beden kitle indeksi; CRP: C-reaktif protein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

TABLO 2: Çalışma popülasyonunda polisomnografi ölçümlerinin sonuçları (n= 626).

	Kontrol (n=138)	Hafif OSAS (n=166)	Ağır OSAS (n=92)	Orta OSAS (n=230)	p değeri
Uyku süresi (dk)	357±88	366±73	361±62	323±101	<0,001
Uyku etkinliği	78,0±14,6	79,5±14,1	78,0±14,3	78,1±15,6	0,74
REM %	10,2±6,0	11,3±6,1	11,1±6,5	8,9±6,3	0,001
Evre 1 %	6,45 (4,92-7,99)	4,97 (4,30-5,63)	6,00 (4,49-7,50)	5,78 (5,02-6,53)	0,25
Evre 2 %	67,3±13,7	67,6±12,4	70,4±14,6	73,3±12,3	0,001
Evre 3 %	13,6 (11,8-15,4)	14,5 (12,7-16,1)	11,6 (9,7-13,6)	11,6 (10,3-12,9)	0,028
AHI (saat)	2,47±1,75	10,34±5,74	21,0±3,17	54,43±21,93	<0,001
MinSP02	90,1±5,2	87,6±5,1	83,7±6,6	76,0±12,5	<0,001
PLMI	3,08±2,57	5,84±4,01	6,70±5,10	7,65±3,82	<0,001
Bradikardi	50,8±13,1	49,9±10,1	49,9±12,0	45,5±12,5	<0,001
Taşikardi	162,9±47,0	160,4±47,6	163,7±50,1	165,6±42,8	0,76
Kalp hızı değişkenliği	109,5±50,8	109,2±50,0	109,6±54,2	118,5±47,4	0,18
Arousal	32,3 (28,1-36,3)	36,3 (33,0-39,6)	42,1 (37,2-46,8)	42,8 (39,6-45,9)	<0,001
Supin AHI	5,3 (3,4-7,1)	19,4 (16,4-22,3)	32,3 (28,3-36,1)	66,9 (63,0-70,7)	<0,001
En uzun apne süresi	11,0 (8,9-13,1)	20,5 (17,8-23,1)	29,5 (26,7-32,3)	44,9 (41,5-42,8)	<0,001
ODİ (AA, %95 CI)	1,17 (0,69-1,64)	4,52 (3,37-5,66)	9,26 (8,15-10,37)	37,77 (34,18-41,36)	<0,001
Oksijen desat süresi	17,9 (8,9-26,9)	51,5 (40,3-62,8)	93,3 (76,7-109,9)	182,7 (168,6-196,8)	0,001
Bazal O2 Sat. (%)	96,1±1,6	94,2±10,1	96,1±1,7	95,8±2,1	0,042
Desat indeksi	0,18 (0,03-0,33)	0,56 (0,35-0,76)	1,88 (1,44-2,33)	8,57 (6,74-10,40)	<0,001

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu; PSG: Polisomnografi; REM: Hızlı göz hareketleri; AHI: Apne-hipopne indeksi; PLMI: Periyodik bacak hareketleri indeksi; ODİ: Oksijen desaturasyon indeksi.

PLMI daha yüksek bulundu (sırasıyla 7,04±4,03; 5,34±4,27, p<0,001) (Tablo 3). PLMI ile KVH, İKH, HT, İnme öyküsü ve aritmi hastalıklarının tamamı ilişkili bulundu (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p=0,008, p=0,007, p=0,004) (Tablo 3). Ancak PLMI ile sigara alkol ve diabetes mellitus (DM) ilişkisi bulunmadı.

Korelasyon analizinde, PLMI ile yaş, AHI, bradikardi, oksijen desaturasyon indeksi, oksijen desaturasyon süresi arasında anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla: r=0,147, 0,314, 0,110, 0,185). Ancak PLMI ile Beden Kitle İndeksi (BKİ), sigara öyküsü, taşikardi ve nabız değişkenliği arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, KVH prevalansı, OSAS'li hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış ve KVH olanlarda PLMI daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca OSAS hastalarında PLMI ile ODİ ve oksijen desaturasyon süresinin ilişkili olduğu bulundu. Bu ilişkinin, OSAS hastalarında PLMI ile KVH ilişkisi açısından da önemli olduğu düşünülmektedir.

TABLO 3: Periyodik bacak hareketleri indeksi ile kardiyovasküler hastalıkların ilişkisi.

	n	PLMI	p değeri
KVH	-	333	5,34±4,27
	+	277	7,04±4,03
HT	-	411	5,77±4,40
	+	203	6,73±3,85
İKH	-	494	5,78±4,21
	+	120	7,34±4,21
SVH	-	610	5,98±4,26
	+	7	8,09±3,59
Aritmi	-	542	5,91±4,22
	+	72	7,43±4,28
Sigara	-	544	6,16±4,32
	+	40	5,52±3,35
DM	-	457	5,89±4,39
	+	157	6,66±3,76
Alkol	-	582	6,12±4,30
	+	29	5,34±3,13

PLMI: Periyodik bacak hareketleri indeksi; KVH: Kardiyovasküler hastalıklar; HT: Hipertansiyon; İKH: İskemik kalp hastalığı; SVH: Serebrovasküler hastalık; DM: Diabetes mellitus.

OSAS ile KVH ilişkisi uzun süredir bilinmektedir.⁸ OSAS'de tekrarlayan apnelere, hipoksi, negatif intratorasik basınçta artış ve "arousal" döngüleri so-

TABLO 4: Periyodik bacak hareketleri indeksi ile multipl değişkenlerin Pearson korelasyon analizi.

	Yaş	BKİ	AHI	Sigara	Taşikardi	Bradikardi	KHD	Desat indeksi	
PLMI	0,147**	-0,04	0,314**	-0,05	0,02	-0,110**	0,04	0,185**	0,292**
Yaş		-0,02	0,124**	-0,07	-0,02	-0,01	0,01	0,04	0,175**
BKİ			-0,03	0,279**	0,01	0,02	0,01	0,03	-0,01
AHI				0,06	-0,01	-0,171**	0,04	0,520**	0,672**
Sigara					0,01	-0,01	0,01	0,03	0,05
Taşikardi						-0,03	0,967**	-0,119**	0,04
Bradikardi							-0,278**	-0,1	-0,150**
KHD								-0,02	0,08
Desat indeksi									0,443**

PLMI: Periyodik bacak hareketleri indeksi; BKİ: Beden kitle indeksi; AHI: Apne-hipopne indeksi; KHD: Kalp hızı değişkenliği ** Korelasyon anlamlılık değeri $p < 0,01$ 'dir.

nucu kardiyovasküler sistemin iş yükünü artırmaktadır. Bu nedenle sempatik sinir sistem aktive olarak, kan basıncını, kalp atış hızını ve miyokard duvar stresini artırabilir, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonu tetikleyebilir, trombositleri aktive edebilir ve vasküler endotel fonksiyonunu bozabilmektedir.⁹ Bunun sonucunda OSAS hastalarında, hipertansiyon (HT), iskemik kalp hastalığı (İKH), aritmi riski arttığı gösterilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda da OSAS'li hastalarda, KVH sıklığı, kontrol grubuna göre artmış bulundu (Tablo 1). Ayrıca OSAS ağırlığı arttıkça KVH, İKH, HT, İnme öyküsü ve aritmi hastalıklarının tamamının sıklığının arttığı bulundu (Tablo 1).

PLMI ile KVH ilişkisini gösteren birçok çalışma yayımlanmıştır. HBS hastalarında yapılan bir kohort çalışmada PLMI yüksekliğinin, kardiyovasküler olayları predikte ettiği bulunmuştur.¹¹ Sol kalp yetmezliği hastalarında yapılan bir kohort çalışmada, hastalar PLMI > 5 ve PLMI < 5 olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve PLMI > 5 olan grupta, mortalite daha fazla bulunmuştur.¹² Çocuk popülasyonunda yapılan bir PSG çalışmasında PLMI, sistolik ve diyastolik hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur.¹³ Bir metaanaliz çalışmasında, serebrovasküler olayların, PLMI yüksek olan olgularda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür.¹⁴ Çalışmamızda ise literatürle benzer olarak PLMI ile KVH, İKH, HT, İnme öyküsü ve aritmi hastalıklarının tamamı ilişkili bulunmuştur (Tablo 3). OSAS hastalarında, KVH olanlarda PLMI yüksek olması, inflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. PLMI ve inflamasyon ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, HBS hastalarında PLMI yüksek olan grupta, CRP 3,56 kat daha fazla bulun-

muş, diğer faktörler ekarte edildikten sonra CRP 8 kat daha fazla bulunmuştur.¹⁵ Başka bir çalışmada ise PLMI, hem CRP ile hem de kardiyak bir marker olan Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) ile ilişkili bulunmuştur.¹⁶ Bu açıdan PLMI ile inflamasyon ilişkisinin önemli olduğu düşünülmektedir.

OSAS ile PLMI ilişkisi daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Bir çalışmada OSAS hastalarında PLMI yüksek olan grupta, AHI daha düşük bulunmuştur.¹⁷ Başka bir çalışmada OSAS hastalarında PLMI daha düşük olan grupta, ortalama CPAP basıncı ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur.¹⁸ Bununla birlikte başka bir çalışmada, CPAP tedavisi sonrası OSAS hastalarında PLMI'nın arttığı gözlenmiştir.¹⁹ Bunun nedeni olarak OSAS evresi arttıkça sempatik aktivasyonun baskılandığı ve PLMI'nın maskelendiği düşünülmektedir. Çalışmamızda ise OSAS evresi arttıkça PLMI'nın de doğrusal olarak arttığı bulundu (Tablo 1). Ancak bulgularımızın belirtilen çalışmalardan farklı olması, çalışmamızda hastaların CPAP sonrası PLMI değişimleri değerlendirilmediği için olabilir. Ayrıca daha önce OSAS'nin ve PLMI'nın de sistemik inflamasyonla ilişkisi gösterilmiştir.^{15,16,20} Bu nedenle OSAS evresi arttıkça PLMI'nın artmasının inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın diğer önemli bir bulgusu, OSAS hastalarında PLMI ile ODİ ve oksijen desaturasyon süresi ilişkili olarak bulunmasıdır (Tablo 4). PLMI ve nokturnal hipoksemi ilişkisi daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Diyaliz hastalarında yapılan bir kohort çalışmada, 4 yıllık takipte PLMI ile oksijen desaturasyon süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmuş

ve her ikisi de mortalite ile ilişkili bulunmuş.²¹ Çalışmamızda ise PLMI ile ODİ ve oksijen desaturasyon süresi arasında anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 4). PLMI'nın nokturnal hipoksemi ile ilişkili bulunması, hipoksemimin sempatik sistemi aktive etmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.²²

OSAS hastalarında glukoz düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.²³ Ayrıca kısa uyku süresinin de diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴ Bu durumun, OSAS hastalarında sempatik sistem aktivasyonu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.²⁵ Çalışmamızda da literatürle benzer olarak OSAS hastalarında kontrol grubuna göre glukoz düzeyi ortalaması anlamlı daha yüksek bulundu (Tablo 1).

OSAS hastalığı ile nabız değişkenliği ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle OSAS hastalarında uykunun REM evresinde, bradikardi ve taşikardinin, minimal ve ortalama oksijen saturasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁶ Ayrıca OSAS hastalarında, kontrol gruba göre bradikardinin daha fazla olduğu bulunmuş. Çalışmamızda ise benzer olarak OSAS evresi arttıkça bradikardinin derinleştiği bulundu (Tablo 1). OSAS'li hastalarda bazal sempatik aktivitenin araştırıldığı bir çalışmada, PLMI ile nabız değişkenliğinin ilişkisi değerlendirilmiş ve PLMI ile bradikardi, taşikardi ve nabız değişkenliği ilişkisi gösterilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda ise PLMI ile bradikardi arasında anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 4). Ancak PLMI ile taşikardi ve nabız değişkenliği ile anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 4). Bununla birlikte taşikardi ile desaturasyon indeksi korele, bradikardi ile O2 desaturasyon süresinin korele olduğu bulundu (Tablo 4).

Çalışmamızda, limitasyonlarından biri çalışma popülasyonunun tek merkezli olmasıdır. Ayrıca

PLMI'yi etkileyebilecek serum ferritin düzeyi, kafein intake ve sempatik aktivite ilişkisi değerlendirilmedi. PLMI, geceden geceye değişiklik gösterebileceği için tek gece PSG ile değerlendirilmesi de limitasyon olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

KVH prevalansı, OSAS'li hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış ve KVH olanlarda PLMI daha yüksek bulunmuştur. OSAS'li hastalarda KVH riskini öngörmek için PLMI'nın sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Halil İbrahim Yakar, Asiye Kanbay; **Tasarım:** Halil İbrahim Yakar, Asiye Kanbay; **Denetleme/Danışmanlık:** Halil İbrahim Yakar, Asiye Kanbay; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Halil İbrahim Yakar; **Analiz ve/veya Yorum:** Halil İbrahim Yakar, Asiye Kanbay; **Kaynak Taraması:** Halil İbrahim Yakar; **Makalenin Yazımı:** Halil İbrahim Yakar, Asiye Kanbay; **Eleştirel İnceleme:** Halil İbrahim Yakar, Asiye Kanbay; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Halil İbrahim Yakar; **Malzemeler:** Halil İbrahim Yakar.

KAYNAKLAR

1. Atay HT. [Sleep-related movement disorders: Periodic limb movement disorder]. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2010;3(3):59-64.[Link]
2. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1036-46.[Crossref] [PubMed]
3. Kaynak DK. [Periodic limb movement disorder in sleep]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3(26):48-54.[Link]
4. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:197-266.[Crossref] [PubMed]
5. Takama N, Kurabayashi M. Influence of untreated sleep-disordered breathing on the long-term prognosis of patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103(5):730-4.[Crossref] [PubMed]
6. Allen RP, Picchetti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003;4(2):101-19.[Crossref] [PubMed]
7. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.[Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Perger E, Gonzaga-Carvalho C, Inami T, Ryan CM, Lyons OD. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(3):377-9.[Crossref] [PubMed]
9. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep*. 2003;26(6):717-20.[Crossref] [PubMed]
10. Foster GE, Brugniaux JV, Pialoux V, Duggan CT, Hanly PJ, Ahmed SB, et al. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol*. 2009;587(Pt 13):3287-99.[Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Winkelman JW, Blackwell T, Stone K, Ancoli-Israel S, Redline S. Associations of Incident Cardiovascular Events With Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements of Sleep in Older Men, for the Outcomes of Sleep Disorders in Older Men Study (MrOS Sleep Study). *Sleep*. 2017;40(4):zsx023.[Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanampawan P, et al. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):447-51.[Crossref] [PubMed]
13. Wing YK, Zhang J, Ho CK, Au CT, Li AM. Periodic limb movement during sleep is associated with nocturnal hypertension in children. *Sleep*. 2010;33(6):759-65.[Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Lin TC, Zeng BY, Chen YW, Wu MN, Chen TY, Lin PY, et al. Cerebrovascular Accident Risk in a Population with Periodic Limb Movements of Sleep: A Preliminary Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46(1-2):1-9.[Crossref] [PubMed]
15. Trotti LM, Rye DB, De Staercke C, Hooper WC, Quyyumi A, Bliwise DL, et al. Elevated C-reactive protein is associated with severe periodic leg movements of sleep in patients with restless legs syndrome. *Brain Behav Immun*. 2012;26(8):1239-43.[Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Bekci TT, Kayrak M, Kiyici A, Ari H, Teke T, Maden E, et al. The relation between Lp-PLA2 levels with periodic limb movements. *Sleep Breath*. 2012;16(1):117-22.[Crossref] [PubMed]
17. Wu MN, Lai CL, Liu CK, Yen CW, Liou LM, Hsieh CF, et al. Basal sympathetic predominance in periodic limb movements in sleep with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2015;24(6):722-9.[Crossref] [PubMed]
18. Hedli LC, Christos P, Krieger AC. Unmasking of periodic limb movements with the resolution of obstructive sleep apnea during continuous positive airway pressure application. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(4):339-44.[Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.[Crossref] [PubMed]
20. Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, Kallergis E, Moniakis V, Mauroudi E, Schiza SE. Evaluation of Inflammatory Markers in a Large Sample of Obstructive Sleep Apnea Patients without Comorbidities. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:4573756.[Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Jung HH, Lee JH, Baek HJ, Kim SJ, Lee JJ. Nocturnal hypoxemia and periodic limb movement predict mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1607-13.[Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G, et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122(4):1133-8.[Crossref] [PubMed]
23. Keckeis M, Lattova Z, Maurovich-Horvat E, Beitinger PA, Birkmann S, Lauer CJ, et al. Impaired glucose tolerance in sleep disorders. *PLoS One*. 2010;5(3):e9444.[Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):863-7.[Crossref] [PubMed]
25. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385-90.[Crossref] [PubMed]
26. Palma JA, Urrestarazu E, Lopez-Azcarate J, Alegre M, Fernandez S, Artieda J, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiac tone in patients with sleep related alveolar hypoventilation. *Sleep*. 2013;36(6):933-40.[Crossref] [PubMed] [PMC]