



Obstrüktif Uyku Apnesi Olan Kişilerde CPAP'ın Hemosit Profili, C-reaktif Protein ve Fibrinojen Düzeyleri Üzerine Etkisi

Effect of CPAP on Hemocyte Profile C-reactive Protein and Fibrinogen Levels in People with Obstructive Sleep Apnea

Dr. Meltem YILMAZ¹, Dr. Levent Cem MUTLU²

¹Dr. Halil İbrahim Özsoy Bolvadin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan apne ve hipopne atakları ile karakterize yaygın bir uyku bozukluğudur. Tekrarlayan hipoksemik ve hiperkapnik olaylar, OUAS hastalarında artmış proenflamatuvar sitokin üretimine, endotel disfonksiyonuna, oksidatif strese, metabolik düzensizliğe ve insülin direncine yol açabilir. Daha önceki çalışmalarda OUAS'lı hastalarda bazı hemogram değerlerinde artış olmuş ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi ile bu artmış değerlerde azalma gözlenmiştir. CPAP, OUAS'ı tedavi etmek ve hastaların semptomlarını hafifletmek için en etkili yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, OUAS olan kişilerde üç aylık CPAP tedavisinin hemosit profiline etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Klinik değerlendirme, önceki tam polisomnografi raporları ve CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan profili (lökositler, nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, hematokrit, trombositler, MPV, PDW, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen dahil olmak üzere) verileri katılımcıların elektronik tıbbi kayıtlarından toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmayı tamamlayan tüm hastalar CPAP uyumluydu ($5,53 \pm 0,39$ h/gece). Üç aylık CPAP tedavisinden sonra, ortalama lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, MPV, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen seviyeleri başlangıç değerlerine göre önemli ölçüde azaldı.

Sonuç: Çalışmamız üç aylık CPAP tedavisinden sonra hemoglobin, hematokrit, lökosit, lenfosit, MPV, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen değerlerinde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, CPAP, hemosit profili, CRP, fibrinojen

ABSTRACT

Aim: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common sleep disorder characterized by repeated episodes of apnea and hypopnea during sleep. The repetitive hypoxemic and hypercapnic events can lead to increased proinflammatory cytokine production, endothelial dysfunction, oxidative stress, metabolic dysregulation, and insulin resistance in OSAS patients. In previous studies, some of the hemogram values increased in patients with OSAS and a decrease in these increased values was observed with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. CPAP is the most effective method for treating OSAS and alleviating the patients' symptoms. The aim of this study was to assess the effect of three-month CPAP therapy on hemocyte profile in people with OSAS.

Materials and Methods: Forty patients were included in the study. Data including clinical assessment, full previous polysomnography reports, and baseline and after CPAP therapy, complete blood profile (leukocytes, neutrophils, lymphocytes, hemoglobin, hematocrit, platelets, MPV, PDW, MCV, N/L, and P/L, CRP and fibrinogen) of the participants were collected from the electronic medical record.

Results: All patients who completed the study were CPAP compliant (5.53 ± 0.39 h/night). After three months of CPAP treatment, the mean levels of leukocytes, lymphocytes, hemoglobin, hematocrit, MPV, MCV, N/L, and P/L, CRP and fibrinogen were significantly decreased compared to baseline values.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Meltem YILMAZ, Dr. Halil İbrahim Özsoy Bolvadin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye
Tel.: +90 545 434 35 89 E-posta: drmeltemyilmaz59@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0314-4774

Geliş tarihi/Received: 13.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 24.01.2023

Conclusion: Our study showed significant decrease in hemoglobin, hematocrit, leukocyte, lymphocyte, MPV, MCV, N/L, and P/L, CRP and fibrinogen after three-month CPAP therapy.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, CPAP, hemocyte profile, CRP, fibrinogen

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), noktürnal hipoksi, gündüz uyku hali ve yorgunluk ile sonuçlanan, uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayan parsiyel veya total kolaps epizotları ile karakterizedir¹. Hem kadın hem de erkek yetişkinlerin %4'ünün OUAS'dan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir². Aralıklı hipoksi, reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olarak oksidatif strese ve sistemik enflamasyona yol açar.

OUAS düşük dereceli enflamatuvar bir hastalıktır. Önceki çalışmalarda, OUAS hastalarında IL-6, IL-1, C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekroz faktörü-alfa dahil olmak üzere yüksek enflamatuvar sitokinler gözlemlenmiştir^{3,4}. Son araştırmalar, hem WBC hem de NLR'nin enflamasyonun iyi göstergeleri olduğunu göstermektedir⁵⁻⁸. Bazı çalışmalar OUAS'lı hastalarda trombositin aktive olduğunu ve kümelenildiğini bildirmiştir ki bu da enflamasyonla da ilgilidir^{9,10}. MPV ve PDW'nin her ikisi de trombosit aktivitesinin yararlı belirteçleridir. Son zamanlarda, çalışmalar PLR'yi yeni bir enflamatuvar belirteç olarak tanımlamaktadır^{7,8}. Son yıllarda birçok çalışma, OUAS'lı hastalarda lökosit alt kümeleri, kırmızı kan hücresi indeksleri, trombosit indeksleri, N/L oranı ve/veya P/L oranı üzerine odaklanmıştır¹¹⁻¹⁵.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), orta ila şiddetli OUAS'lı olan hastalar için en uygun tedavi olmaya devam etmektedir. Birçok çalışma, CPAP tedavisinin oksidatif stres ve enflamasyonun çok çeşitli biyobelirteçleri üzerindeki etkisini analiz etmiştir¹⁶⁻²⁰.

Bu nedenle, obstrüktif uyku apnesi olan kişilerde CPAP tedavisinin hemosit profili üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Mayıs 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında uyku laboratuvarımıza başvuran, daha önce OUAS tanısı almış ve üç ay CPAP tedavisi almış katılımcılar üzerinde tek merkezli, kesitsel bir çalışma gerçekleştirdik. Elektronik tıbbi kayıtlardan yaş, vücut kitle indeksi ve tıbbi öykü gibi demografik özellikler toplandı.

Dışlama Kriterleri

Tanı konmuş otoimmün hastalıkları, son bir ayda akut solunum yolu enfeksiyonu, karaciğer veya böbrek hastalığı, malign tümör,

kronik alkolizm, hipertiroidizm veya hipotiroidizm, enflamatuvar barsak hastalığı, enflamatuvar bağ dokusu bozuklukları, kalp hastalığı (koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi), serebrovasküler yaralanma, yakın zamanda kan transfüzyonu öyküsü (iki hafta içinde) veya lösemi, anemi ya da miyelodisplastik sendrom gibi hematolojik bozuklukları olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Ayrıca ilaç kullanan (non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar, steroidler, antibiyotikler ve immünosüpresif ilaçlar dahil) ve 18 yaşından küçük hastalar da dışlandılar.

Çalışma Dizaynı

Klinik değerlendirme, tam önceki polisomnografi raporları ve başlangıç ve CPAP tedavisi sonrası tam kan profili (lökositler, nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, hematokrit, trombositler, MPV, PDW, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen) katılımcıların elektronik tıbbi kayıtlarından toplandı.

CPAP Uyumu

CPAP uyumu (kullanım saatleri) ve etkililik, CPAP cihazından indirilen CPAP uyumu izleme verileri ile değerlendirildi. CPAP uyumunu, üç aylık çalışma boyunca gecelik ortalama dört saat veya daha fazla süre kullanım olarak tanımladık.

Biyokimyasal Parametreler

Başlangıçta ve CPAP tedavisinden sonra, tüm hastalarda lökositler, nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, hematokrit, trombositler, MPV, PDW, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen dahil olmak üzere tam kan profili elektronik tıbbi kayıtlardan kaydedildi.

Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 2019.160.09.20 numarası ile onaylanmıştır (tarih: 24.09.2019).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) versiyon 18 paket programı ile yapıldı. Tüm değerler ortalama±standart deviasyon olarak hesaplandı. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası verilerini karşılaştırmak için eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanıldı. Bildirilen p değerleri 2 kuyrukludur ve p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi. OUAS hastalarının tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Otomatik

titrasyonla oluşturulan ortalama CPAP basıncı $7,8 \pm 2,6$ cmH₂O idi. CPAP tedavisi parametrelerinin öncesi ve sonrası karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

CPAP'ın hemosit profili üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir eşleştirilmiş t-testi yapıldı. Süre 1'den [M=40,17, SD=5,16] Süre 2'ye (M=37,5, SD=5,15) kadar hemoglobinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oldu, t (29)=5,39, p<0,001 (iki kuyruklu). FOST puanlarındaki ortalama düşüş 2,67 idi ve %95 güven aralığı 1,66 ile 3,68 arasında değişiyordu. Eta-kare istatistiği (0,50) büyük bir etki boyutunu gösterdi.

Çalışmayı tamamlayan tüm hastalar CPAP uyumluydu ($5,53 \pm 0,39$ saat/gece). Üç aylık CPAP tedavisinden sonra ortalama lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, MPV, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen seviyeleri başlangıç değerlerine göre önemli ölçüde azaldı (Şekil 1 ve 2). Çalışmamız hemoglobin, lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, MPV, MCV, N/L, P/L, CRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı düşüş gösterdi.

Tablo 1. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD	Aralık
Yaş; yıl	53,79 $\pm$ 2,61	39-79
Erkek cinsiyet; n (%)	34 (%85)	
VKİ; kg/m ²	31,55 $\pm$ 1,01	24,6-40,6
CPAP öncesi AHI (h ⁻¹)	46,20 $\pm$ 5,18	5,8-82,3
CPAP sonrası AHI (h ⁻¹)	3,28 $\pm$ 0,96	0,2-16,8
En düşük SpO ₂ , %	76,95 $\pm$ 2,13	59-92
CPAP tedavisinin süresi (s/gün)	5,53 $\pm$ 0,39	4,1-8
SpO ₂ 90 altında, dakika	37,16 $\pm$ 16,01	0-275

VKİ: Vücut kitle indeksi, AHI: Apne-hipopne indeksi, SD: Standart deviasyon, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

TARTIŞMA

Bu çalışma, hemoglobin, hematokrit, lökosit, lenfosit, MPV, MCV, N/L ve P/L, CRP ve fibrinojen düzeylerinin pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisinden sonra önemli ölçüde azaldığını göstererek, OUAS hastalarına küresel yaklaşımı kolay bir tamamlayıcı araç olarak hematolojik değerlendirmenin önemini pekiştirmektedir. Bu bulgular, bu parametrelerin tedaviye yanıt belirteçleri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sürekli hipoksi, eritropoietin kaynaklı eritropoez ekspresyonunda artışa ve sonuç olarak hematolojik parametrelerde artışa neden olur^{21,22}. Solunum olaylarının PAP düzeltilmesi ve bunun sonucunda hipoksi ve enflamasyon, çalışmamızda elde edildiği gibi hemoglobin ve hematokritte bir azalmaya dönüşebilir.

Bazı çalışmalar, OUAS'lı hastalarda trombositin aktive olduğunu ve agregre olduğunu ve bunun da enflamasyonla ilgili olduğunu bildirmiştir. MPV ve PDW'nin her ikisi de trombosit aktivitesinin yararlı belirteçleridir. MPV'yi düşürme eğilimi, PAP'ın hipoksi ve enflamasyonu azaltmasının yanı sıra trombosit agregasyonunu da iyileştirmesiyle açıklanabilir^{9,10}. Sonuçlarımız, üç aylık CPAP tedavisinden sonra MPV'de önemli bir düşüş gösterdi.

Nötrofiller esas olarak mediatörleri salgılayarak doğuştan gelen bağışıklık tepkisine aracılık ederken, lenfositler enflamasyonu düzenleyerek adaptif bağışıklık tepkisine aracılık ederler^{22,23}. Son çalışmalar, hem NLR hem de PLR'nin enflamasyonun iyi göstergeleri olduğunu göstermektedir⁵⁻⁸. Çalışmamız, üç ay boyunca CPAP tedavisi alan OUAS hastalarının periferik kanında toplam lenfosit sayısı, NLR ve PLR'de önemli bir azalmanın meydana geldiğini gösterdi. Bununla birlikte, nötrofil sayılarında önemli bir azalma olmamıştır.

Tablo 2. On iki haftalık CPAP tedavisinden sonra biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

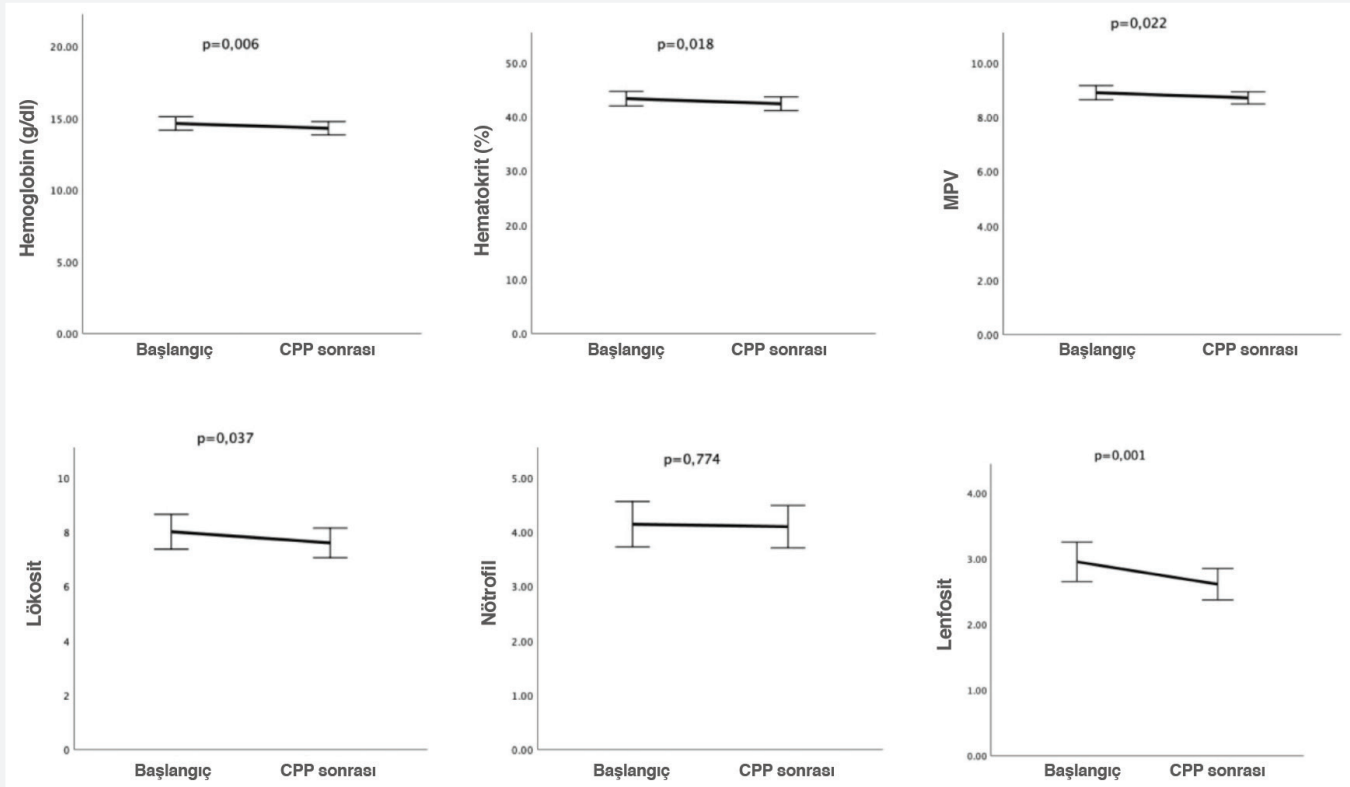
n=40	CPAP öncesi		CPAP sonrası		p
Değişken	Ortalama $\pm$ SD	Aralık	Ortalama $\pm$ SD	Aralık	
Hemoglobin	14,61 $\pm$ 1,46	10,75-16,50	14,27 $\pm$ 1,47	9,82-17,61	0,006
Hct	43,33 $\pm$ 4,18	32,7-51,8	42,39 $\pm$ 3,94	29,6-49,9	0,018
MPV	8,90 $\pm$ 0,82	7,8-10,8	8,70 $\pm$ 0,70	7,7-10,4	0,022
Plt (10 ⁹ /L)	246,0 $\pm$ 49,1	162-294	242,6 $\pm$ 49,0	239,1-339	0,219
PDW	15,09 $\pm$ 2,08	12,8-20,3	14,85 $\pm$ 1,98	12,0-19,3	0,208
Lökosit (10 ⁹ /L)	8,01 $\pm$ 2,00	4,4-12,6	7,60 $\pm$ 1,70	5,6-10,8	0,037
Nötrofil (10 ⁹ /L)	4,14 $\pm$ 1,31	2,2-7,0	4,10 $\pm$ 1,22	2,6-6,5	0,774
Lenfosit (10 ⁹ /L)	2,95 $\pm$ 0,94	1,5-5,2	2,61 $\pm$ 0,75	1,7-4,4	0,001
N/L	1,52 $\pm$ 0,58	0,59-3,28	1,70 $\pm$ 0,66	0,69-3,55	0,017
P/L	91,2 $\pm$ 31,5	40-190	98,8 $\pm$ 32,7	50-190	0,037
Fibrinojen (mg/dL)	342,80 $\pm$ 91,86	259-450	310,93 $\pm$ 65,21	206-447	0,018
CRP (mg/dL)	3,50 $\pm$ 3,33	1-14	2,16 $\pm$ 1,71	0,2-5,6	0,007

Dört grup arasındaki farklılıklar, veri dağılımının özelliklerine göre tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya ki-kare testi kullanılarak incelenmiştir.

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, SD: Standart deviasyon, MPV: Ortalama trombosit hacmi, Hct: Hematokrit, Plt: Trombosit, N/L: Nötrofil/lenfosit oranı, P/L: Trombosit/lenfosit, MCV: Ortalama kırmızı kan hücresi hacmi, RDW: Kırmızı kan hücrelerinin dağılımı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılımının genişliği

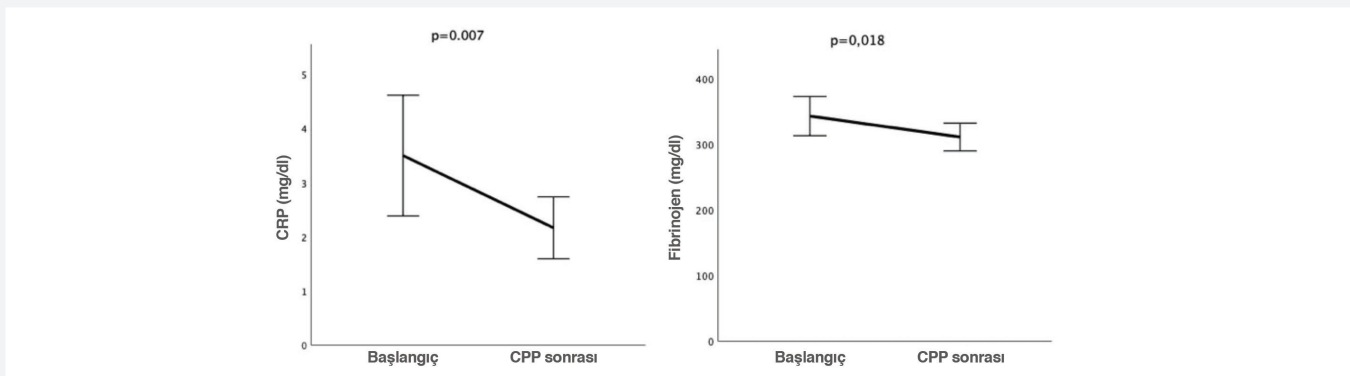
Fibrinojen, enfeksiyon ve enflamasyona yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteinidir ve enflamatuvar sitokinler, fibrinojen biyosentezini modüle ederler²⁴. OUAS hastalarında yapılan önceki çalışmalar, yüksek fibrinojen düzeylerinin obezite ve hipertansiyon ve inme gibi komorbiditelerin varlığı ile ilişkili olduğunu ve CPAP tedavisinden sonra düzeldiğini belirlemiştir²⁵. Ancak, CPAP ile OUAS tedavisine ilişkin yeni bir randomize ve plasebo kontrollü çapraz çalışma, yüksek

plazma fibrinojen seviyeleri üzerinde herhangi bir anlamlı tedavi etkisi belirlememiştir²⁶. OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisinin fibrinojen seviyeleri üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar arasında tutarsızlıklar vardır. Bunun nedeni bazı çalışmalarda kardiyovasküler hastalığı olan hastaların çalışma dışı bırakılmamış olması olabilir. Sonuçlarımız, üç aylık CPAP tedavisinden sonra fibrinojen seviyelerinde önemli bir düşüş gösterdi.



Şekil 1. Üç aylık CPAP tedavisinden sonra ortalama hemoglobin, hematokrit, MPV, lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyleri

MPV: Ortalama trombosit hacmi, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı



Şekil 2. Üç aylık CPAP tedavisinden sonra ortalama CRP ve fibrinojen seviyeleri

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, CRP: C-reaktif protein

CRP bir akut faz proteinidir ve doğuştan gelen bağışıklıkta önemli bir rol oynar. Enflamasyonun hassas bir belirteci ve gelecekteki kardiyovasküler riskin önemli bir belirteçidir²⁷. Önceki çalışmalar, CPAP'ın OSAS hastalarında sistemik enflamasyonu ve kardiyovasküler riski azaltmadaki olası yararlı rolünü gösteren sonuçlar sunmuşlardır²⁸⁻³¹. Bu çalışma aynı zamanda CPAP tedavisinin uygun kullanımının CRP düzeylerini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, çalışma retrospektifti. Ayrıca, örneklem büyüklüğümüz nispeten küçüktü. Üçüncüsü, NLR ve PLR gibi bazı hematolojik indeksler enflamatuvar belirteçler olarak kabul edilse de, saptama işlemi sırasında karşılaştırma için IL-6 gibi klasik yerleşik enflamatuvar belirteçleri kullanması gerekiyordu.

SONUÇ

Hematolojik indeksler, OUAS'ın nispeten basit, ucuz ve kullanışlı şiddet belirteçleridir. Çalışmamız, OUAS hastalarında tanı ve tedavi yanıtı için tamamlayıcı bir araç olarak hematolojik değerlendirmenin önemini ortaya koymuştur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 2019.160.09.20 numarası ile onaylanmıştır (tarih: 24.09.2019).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: L.C.M., Konsept: L.C.M., Dizayn: L.C.M., Veri Toplama veya İşleme: M.Y., Analiz veya Yorumlama: L.C.M., Literatür Arama: M.Y., Yazan: M.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Olson EJ, Moore WR, Morgenthaler TI, Gay PC, Staats BA. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1545-52.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
- Mills PJ, Dimsdale JE. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption. *Brain Behav Immun.* 2004;18:298-303.
- Mehra R, Redline S. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1096-102.
- Turak O, Özcan F, İşleyen A, Başar FN, Gül M, Yılmaz S, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis. *Can J Cardiol.* 2013;29:1672-8.
- Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a system review. *Transl Stroke Res.* 2019;10:137-45.
- Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, Angelocola S, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2018;387:98-102.
- Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2018;387:115-8.
- Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets.* 2012;23: 447-54.
- Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D, et al. A. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70:497-502.
- Atan D, Sazak Kundi FC, Özcan KM, Dere H. The relationship between platelet count and mean platelet volume with obstructive sleep apnea syndrome. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2015;25:289-94.
- Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2012;190:319-26.
- Freire AX, Kadaria D, Avecillas JF, Murillo LC, Yataco JC. Obstructive sleep apnea and immunity: relationship of lymphocyte count and apnea hypopnea index. *South Med J.* 2010;103:771-4.
- Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, et al. Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology.* 2009;14:689-94.
- Altunayoglu Cakmak V, Ozsu S, Gulsoy A, Akpınar R, Bulbul Y. The Significance of the Relative Lymphocyte Count as an Independent Predictor of Cardiovascular Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Med Princ Pract.* 2016;25:455-60.
- 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.
- Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alpha receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2008;32:1009-15.
- Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piñola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax.* 2009;64:581-6.
- Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2013;14:1139-50.
- Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015;21:23-38.
- Feliciano A, Linhas R, Marçôa R, Cysneiros A, Martinho C, Reis RP, et al. Hematological evaluation in males with obstructive sleep apnea before and after positive airway pressure. *Rev Port Pneumol (2006).* 2017;23:71-8.
- de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care.* 2010;14:R192.
- Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, Tsara V, Gounari E, Hatzizisi O, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2009;32:537-43.

24. Vasse M, Paysant J, Soria J, Collet JP, Vannier JP, Soria C. Regulation of fibrinogen biosynthesis by cytokines, consequences on the vascular risk. *Haemostasis*. 1996;(26 Suppl):331-9.
25. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath*. 2014;18:761-6.
26. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax*. 2012;67:639-44.
27. Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease. *Br Med Bull*. 2011;100:23-38.
28. 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.
29. Schiza SE, Mermigkis C, Panagiotis P, Bouloukaki I, Kallergis E, Tzanakis N, et al. C-reactive protein evolution in obstructive sleep apnoea patients under CPAP therapy. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:968-75.
30. Ishida K, Kato M, Kato Y, Yanagihara K, Kinugasa Y, Kotani K, et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2009;136:125-9.
31. Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit*. 2012;18:CR747.