

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM  
TIMISOARA**

**FACULTY OF MEDICINE  
Department of Pneumology**

**MANZUR ANDREI RAUL**



# **PHD THESIS**

## **THE IMPACT OF SLEEP APNEA ON CARDIOVASCULAR SURGERY OUTCOMES**

### **A B S T R A C T**

**Scientific Coordinator:**

**Prof. Univ. Dr. MIHAICUTA STEFAN**

**Timișoara  
2026**

# ABSTRACT

## Scientific Context and Alignment

This doctoral thesis contributes to the evolving field of perioperative and cardiovascular medicine by investigating the multifaceted impact of obstructive sleep apnea (OSA) on clinical outcomes following elective cardiac surgery. OSA, a prevalent yet frequently underdiagnosed condition, is characterized by recurrent episodes of upper airway collapse during sleep, leading to intermittent hypoxia, sympathetic overactivation, oxidative stress, and systemic inflammation. These pathophysiological mechanisms have been increasingly linked to heightened perioperative risk, particularly in cardiac surgical populations.

Positioned at the interface of sleep medicine, cardiac surgery, and biomarker research, this doctoral thesis addresses a critical unmet need: the identification of integrative, measurable, and modifiable predictors of postoperative complications. The persistent burden of atrial fibrillation, prolonged intubation, and respiratory deterioration underscores the limitations of existing risk models, which neglect both sleep-disordered breathing and inflammation.

Accordingly, this work investigates OSA not merely as a comorbidity but as a central determinant of perioperative trajectory, quantified through objective sleep diagnostics and inflammatory profiling, and validated through advanced statistical modeling.

## Analytical Approach and Research Direction

To examine these inter-relationships, a prospective observational cohort of adults undergoing elective cardiac surgery was studied using standardized preoperative polysomnography and serial perioperative measurements of C-reactive protein (CRP). Outcomes included new-onset atrial fibrillation (AF), duration of mechanical ventilation, and postoperative need for continuous positive airway pressure (CPAP). Analytically, the thesis applies a multi-tiered framework combining conventional regression with modern causal-inference and validation methods. Multivariable logistic regression quantified independent associations between OSA severity and outcomes after adjustment for body mass index (BMI), ejection fraction, spirometry, and surgical complexity. Interaction terms (e.g., OSA  $\times$  CRP, CRP  $\times$  BMI) explored synergistic effects, and bootstrapped mediation modeling tested whether systemic inflammation mediated part of the OSA-AF link.

To reinforce internal validity, propensity score matching (PSM) was implemented to approximate randomized conditions by balancing demographic and metabolic covariates. Post-matching analyses demonstrated that both moderate and severe OSA independently predicted postoperative AF and prolonged intubation ( $p = 0.0085$  and  $p = 0.0006$ , respectively), confirming robustness of the main models. Complementing these causal analyses, a composite OSA-CRP-BMI risk score was developed to translate physiologic complexity into a single quantitative index. Each component was standardized (z-scored) and summed; higher scores denoted a greater combined burden of sleep-disordered breathing, obesity, and systemic inflammation. This additive score correlated with postoperative AF ( $p = 0.25$ ,  $p = 0.0029$ ) and strongly discriminated CPAP use ( $p < 0.0001$ ), offering a pragmatic, low-cost triage tool for perioperative risk assessment.

Finally, receiver-operating-characteristic (ROC) analysis and Youden optimization defined a clinically actionable CRP threshold of 2.1 mg/dL, which enhanced discrimination when incorporated into the composite model.

### **General Section Overview**

The general section situates OSA within the contemporary landscape of perioperative medicine, emphasizing its under-recognition and its mechanistic links to postoperative vulnerability. Intermittent hypoxia and recurrent arousals drive sympathetic surges, endothelial dysfunction, and an inflammatory cascade mediated by cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ) and acute-phase proteins such as CRP. These processes potentiate the systemic stress of cardiopulmonary bypass and surgical trauma.

Epidemiologic evidence connects OSA to hypertension, coronary disease, heart failure, and atrial fibrillation, while perioperative studies reveal that over half of surgical patients with OSA remain undiagnosed at the time of intervention. This section synthesizes these findings and critically evaluates inflammatory biomarkers-especially CRP, as integrative indicators of OSA burden and surgical stress. It provides the physiologic and clinical rationale for exploring CRP-based stratification and sets the conceptual stage for the composite and matched-analysis frameworks developed in the special part.

### **Special Section Overview**

The special part presents the original research program evaluating the prognostic impact of OSA in cardiac-surgery patients and testing inflammation-linked mechanisms. A prospective design captured objective OSA indices, perioperative CRP dynamics, and postoperative events. The analytical sequence integrated multivariable modeling, PSM validation, mediation and interaction testing, CRP-threshold identification, and the construction of a composite OSA-CRP-BMI score within one unified framework.

Results confirmed that even moderate OSA independently increases postoperative AF and intubation time after rigorous matching, while the composite index effectively discriminates patients requiring CPAP support or exhibiting inflammatory amplification. The identification of the CRP > 2.1 [mg/L or mg/dL] threshold provides a clinically actionable metric that can be incorporated into risk-scoring or early-warning systems.

The discussion re-integrates these findings into current literature, arguing for the inclusion of OSA metrics and inflammatory markers in enhanced-recovery and ICU-triage algorithms. Collectively, the special section advances an inflammation-informed perioperative risk model validated by PSM and operationalized through a composite quantitative score.

### **Materials and Methods**

This prospective observational study was conducted between 2022 and 2025 at the Institute of Cardiovascular Diseases Timișoara, a tertiary cardiac surgery center in western Romania. The cohort included 142 adults undergoing elective cardiac surgery, encompassing coronary artery bypass grafting, valvular, and combined procedures. Exclusion criteria eliminated emergency operations and cases with incomplete sleep or biochemical data.

All participants underwent full-night polysomnography within 24–48 hours before surgery. Sleep apnea severity was classified using the apnea–hypopnea index (AHI) with conventional thresholds: mild (5–14.9), moderate (15–29.9), and severe ( $\geq 30$ ). Recordings were scored by trained physicians blinded to postoperative outcomes.

Postoperative data were collected prospectively, including new-onset atrial fibrillation, total duration of mechanical ventilation, C-reactive protein concentration at 24 hours after surgery, and initiation of continuous positive airway pressure therapy. Spirometry-defined ventilatory patterns were also recorded. CRP was quantified by immunoturbidimetric assay in the hospital's certified central laboratory.

Statistical analyses were performed using R (version 4.x) and Python (version 3.x). Descriptive statistics summarized baseline characteristics, and non-parametric tests were applied where appropriate. Multivariable logistic regression examined associations between OSA severity and postoperative outcomes after adjustment for age, BMI, chronic pulmonary disease, type of surgery, spirometry findings and CRP level.

To explore inflammatory mechanisms, interaction terms (OSA×CRP and CRP×BMI) and bootstrapped mediation models were applied to estimate indirect effects through CRP. A sweep analysis identified an optimal C-reactive protein (CRP) threshold of 2.1 mg/L, which was subsequently validated through receiver-operating characteristic analysis and Youden optimization, and incorporated into adjusted models for stratified prediction.

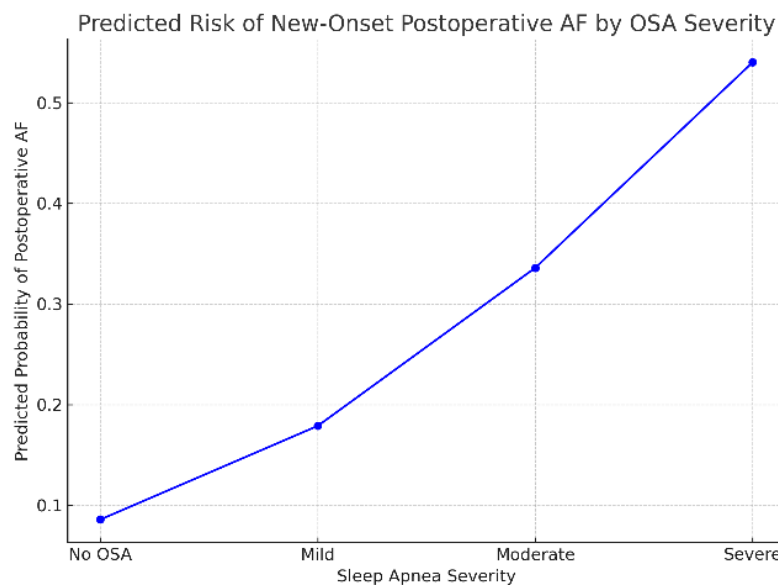
A composite OSA–CRP–BMI score was developed to capture cumulative physiological burden. Each variable was standardized (z-scores) and summed to yield an additive index, with higher values reflecting greater combined stress from sleep-disordered breathing, obesity, and inflammation. This score was evaluated against AF, intubation duration, and CPAP requirement.

To mitigate confounding, 1:1 nearest-neighbor propensity score matching without replacement was conducted, comparing patients with moderate or severe OSA to those with no or mild disease. Matching covariates included age, BMI, diabetes, hypertension, and smoking status. Balance was assessed using standardized mean differences (<0.1). Post-match analyses re-evaluated primary outcomes to confirm independence of OSA severity from baseline covariates.

Subgroup and sensitivity analyses stratified the results by surgical category (isolated valve, coronary bypass, or complex procedures) and by OSA severity, ensuring the robustness and external validity of the findings.

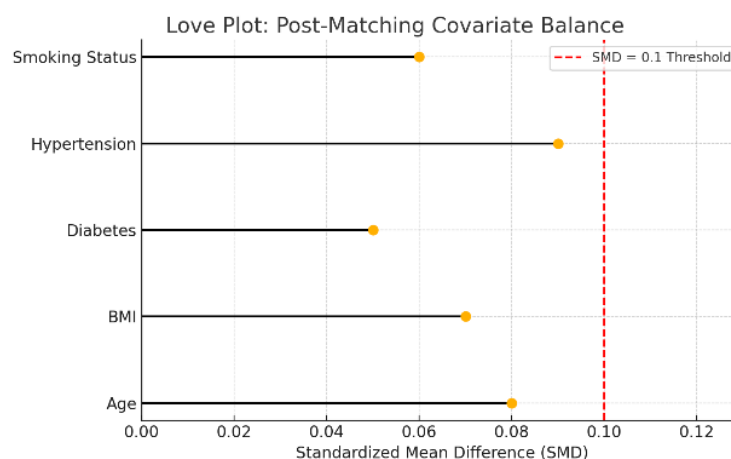
## Key Results

Moderate-to-severe OSA (apnea–hypopnea index  $\geq 15$  events/hour) was independently associated with adverse postoperative outcomes. Multivariable regression showed that OSA severity predicted both prolonged mechanical ventilation (OR 1.76,  $p = 0.034$ ) and new-onset atrial fibrillation (OR 2.48,  $p = 0.012$ ) after adjustment for age, BMI, comorbidities, pulmonary function, and surgical complexity.

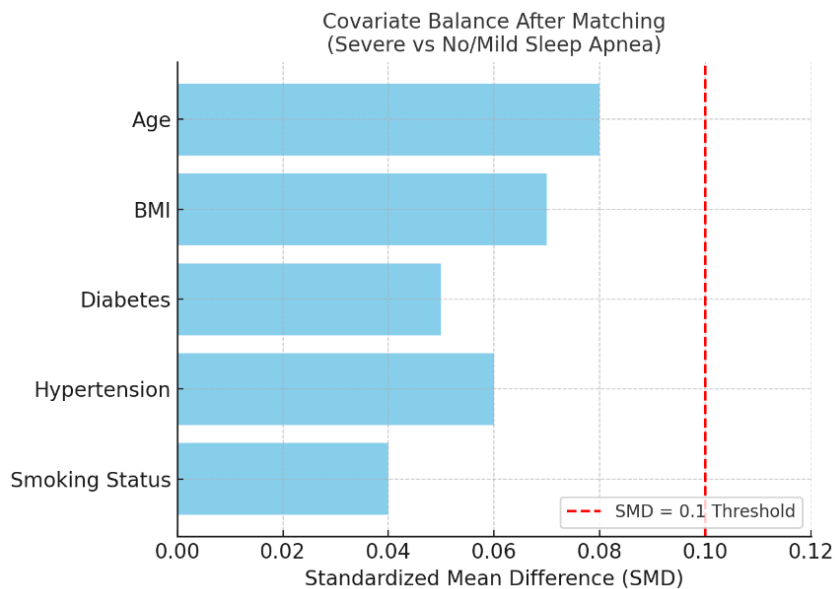


**Figure 1.** Predicted probability of new-onset postoperative atrial fibrillation by sleep apnea severity. Logistic regression analysis demonstrated a dose-response relationship, with higher apnea-hypopnea index categories associated with increasing risk of postoperative AF, even after exclusion of preoperative AF cases.

These relationships remained robust after propensity score matching, which balanced demographic and metabolic covariates. In the matched cohorts, postoperative AF occurred in 44.9 % of patients with moderate OSA versus 14.9 % of controls ( $p = 0.0085$ ), and intubation time was longer in both moderate and severe OSA groups (median 14–15 h vs 12 h;  $p < 0.01$ ), confirming the independent contribution of sleep-disordered breathing to perioperative morbidity.

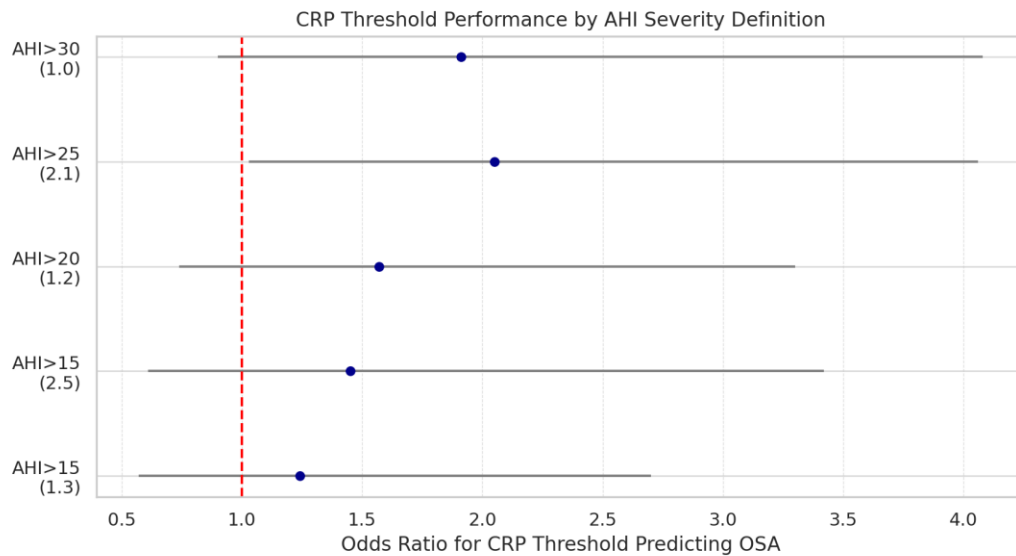


**Figure 2a.** Standardized mean differences for covariates used in propensity score matching between patients with moderate and no/mild obstructive sleep apnea. Post-matching covariate balance is shown, with most values falling below the 0.1 SMD threshold (dashed red line), indicating adequate adjustment for baseline differences across groups. Reproduced from Manzur AR et al., *Biomedicines* 2025; 13:2546 (CC BY 4.0).



**Figure 2b.** Bar plot showing post-matching standardized mean differences (SMDs) for covariates used in propensity score matching between patients with severe and no/mild sleep apnea, excluding those with preoperative atrial fibrillation. All covariates achieved acceptable balance, with SMD values below the conventional 0.1 threshold (red dashed line), indicating successful adjustment for baseline differences. Reproduced from Manzur AR et al., *Biomedicines* 2025; 13:2546 (CC BY 4.0).

A sweep analysis identified an optimal C-reactive protein threshold of 2.1 mg/L, which was subsequently validated through receiver-operating-characteristic analysis and Youden optimization. This threshold doubled the odds of postoperative CPAP requirement (OR = 2.18) and effectively discriminated moderate-to-severe OSA (OR = 2.05,  $p = 0.041$ ). Incorporating CRP into the OSA model further improved discrimination for postoperative atrial fibrillation (AUC 0.81 vs 0.73).



**Figure 3.** Forrest plot showing odds ratios and 95% confidence intervals for predicting moderate to severe obstructive sleep apnea using binary CRP thresholds across multiple AHI severity definitions. CRP > 2.1 mg/dL significantly predicted AHI > 25 (OR = 2.05,  $p = 0.041$ ), indicating stronger inflammatory associations with more advanced sleep-disordered breathing. The red dashed line marks the null effect (OR = 1), and effect size trends suggest CRP's predictive value increases with escalating OSA severity.

A composite OSA–CRP–BMI risk score, derived from standardized variables, showed significant association with postoperative AF ( $p = 0.025$ ,  $p = 0.0029$ ) and strong discrimination for CPAP use ( $p < 0.0001$ ). Patients requiring postoperative CPAP had markedly higher median composite scores (1.85 vs  $-0.58$ ). This index effectively identified individuals at higher respiratory and arrhythmic risk.

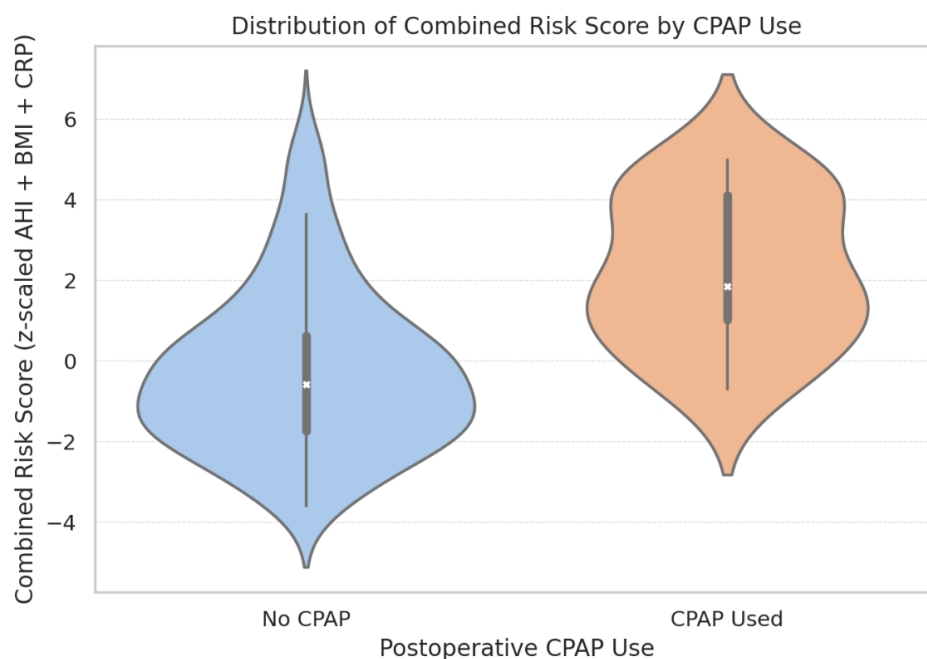


Figure 4. Violin plot displaying the distribution of the composite risk score, derived from standardized AHI, BMI, and CRP, stratified by postoperative CPAP use. The internal box plots indicate group medians and interquartile ranges, while violin width reflects the density of individual values. Patients requiring CPAP support had substantially higher scores, underscoring the index's relevance for identifying individuals at elevated perioperative respiratory risk. Reproduced from Manzur AR et al., *Biomedicines* 2025; 13:2546 (CC BY 4.0) (178).

Interaction analysis demonstrated synergistic amplification of ventilatory risk in patients with concurrent inflammation (elevated CRP) and obesity (high BMI). Mediation analysis indicated that CRP accounted for approximately 35 % of the total OSA effect on AF, supporting an inflammation-linked causal pathway.

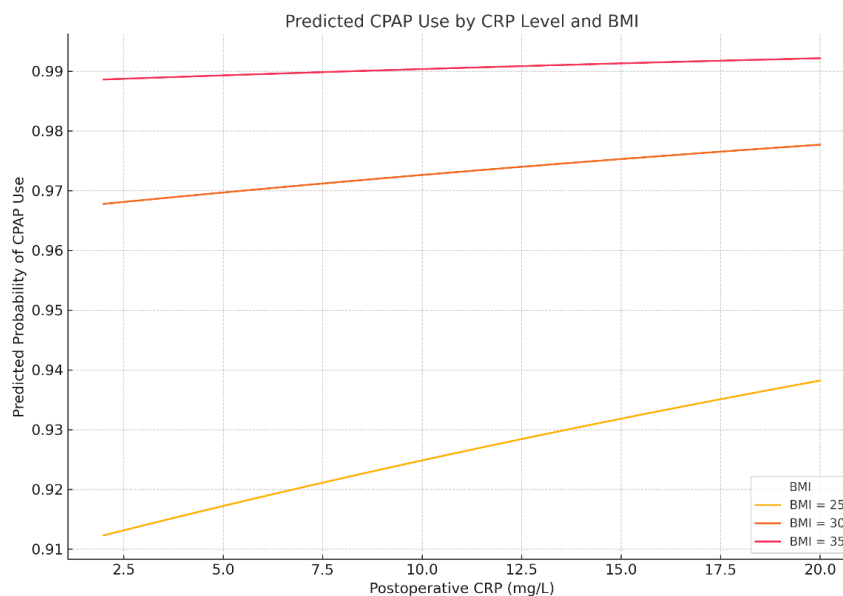


Figure 5. Estimated probability of postoperative CPAP use as a function of CRP levels and body mass index, derived from a multivariable logistic regression model. The plot illustrates a rising likelihood of respiratory support with increasing inflammatory and metabolic load, highlighting the influence of CRP and BMI over apnea severity in clinical decision-making.

Collectively, these findings confirm that OSA, systemic inflammation, and metabolic load interact to define a multidimensional phenotype of perioperative vulnerability, and that combining CRP and BMI with OSA severity enhances predictive precision for postoperative complications.

## Discussions

These findings underscore the clinical and mechanistic significance of obstructive sleep apnea as an independent determinant of adverse outcomes following cardiac surgery. The consistent associations between moderate-to-severe OSA and both



prolonged mechanical ventilation and new-onset atrial fibrillation, confirmed after propensity-score matching, demonstrate that sleep-disordered breathing exerts a measurable effect on postoperative morbidity beyond traditional risk factors. The persistence of these effects across matched cohorts approximates the validity of randomized data and strengthens causal inference.

The identification of a CRP threshold of 2.1 mg/L predictive of postoperative respiratory support provides an accessible, clinically actionable biomarker for perioperative triage. This single inflammatory marker, validated through ROC and Youden optimization, offers a pragmatic alternative when polysomnography is unavailable or when rapid assessment is required in high-volume surgical settings. Integrating CRP into existing preoperative workflows can refine postoperative planning, particularly within enhanced recovery after surgery (ERAS) programs emphasizing early extubation and tailored ICU monitoring.

The composite OSA-CRP-BMI score, developed and validated within this thesis, further advances the field by translating complex physiological interactions into a simple, quantitative risk index. By combining the synergistic contributions of sleep-disordered breathing, systemic inflammation, and metabolic stress, the composite model demonstrated strong discrimination for both AF and CPAP requirement. Its performance supports the concept that perioperative vulnerability is not unidimensional but reflects the convergence of respiratory, inflammatory, and metabolic pathways. This integrated approach may serve as a prototype for future inflammation-informed perioperative risk algorithms.

The observed interaction between CRP and BMI reinforces the relevance of phenotype-specific risk: obese individuals experience amplified inflammatory responses and heightened postoperative respiratory demands. This synergism suggests that perioperative strategies should be individualized not only by OSA severity but also by inflammatory and metabolic phenotype, targeting, for example, early CPAP re-initiation, anti-inflammatory optimization, or modified anesthetic weaning in high-risk clusters.

Although mediation analysis indicated that CRP partially, but not fully, explains the OSA-AF relationship, the consistency of directionality across models supports an inflammation-linked pathway. This aligns with emerging evidence that intermittent hypoxia, endothelial activation, and systemic inflammation interact to promote atrial remodeling and autonomic imbalance.

Spirometric abnormalities, particularly restrictive or mixed ventilatory patterns, were also associated with delayed extubation, suggesting that pulmonary mechanics compound the postoperative risk associated with OSA. This reinforces the importance of multidimensional respiratory profiling beyond the apnea-hypopnea index alone.

Taken together, these results support a conceptual shift toward a composite, multi-axis model of perioperative risk, one integrating sleep-disordered breathing, systemic inflammation, metabolic load, and pulmonary mechanics. Such a framework provides a path toward personalized perioperative medicine in cardiac surgery. Incorporating OSA assessment, CRP measurement, and composite risk scoring into preoperative evaluation could improve prediction accuracy, guide postoperative resource allocation, and ultimately reduce the burden of preventable complications.

### **Clinical Implications**

The results of this research have immediate applicability to perioperative risk management in cardiac surgery. The consistent and PSM-validated associations between

moderate-to-severe OSA and postoperative morbidity support systematic preoperative screening for sleep-disordered breathing, even among asymptomatic patients. Where polysomnography is impractical, the integration of BMI and CRP measurements provides a rapid, low-cost triage alternative for identifying patients at heightened risk who may benefit from closer respiratory monitoring or early CPAP initiation.

The identification of a CRP threshold of 2.1 mg/L introduces a quantifiable, inflammation-based biomarker that can be seamlessly incorporated into surgical workflows and electronic preoperative checklists. This is particularly valuable for fast-track and resource-limited settings, where comprehensive sleep testing is unavailable. When combined with OSA metrics, CRP enhances discrimination for postoperative AF and ventilatory complications, supporting its adoption in inflammation-informed perioperative pathways.

The validated composite OSA-CRP-BMI score further strengthens the potential for personalized perioperative care by quantifying cumulative physiological stress across respiratory, metabolic, and inflammatory domains. Embedding such multidimensional risk indices into enhanced recovery after surgery protocols may reduce complication rates, optimize ICU resource allocation, and improve both short- and long-term cardiovascular outcomes.

### **Recommendations for Future Research**

Future studies should transition from association to intervention. Randomized controlled trials evaluating perioperative CPAP optimization in biomarker-stratified subgroups (e.g., CRP > 2.1 mg/L and BMI > 30) are essential to determine whether early targeted therapy mitigates arrhythmic and ventilatory complications.

Multicenter validation of the CRP threshold and the composite OSA-CRP-BMI model across diverse surgical populations is warranted to establish external generalizability. Expanding the biomarker framework to include additional inflammatory or metabolic indices, such as IL-6, TNF- $\alpha$ , or adiponectin, could further refine predictive accuracy.

Mechanistic and pharmacologic studies should explore whether anti-inflammatory or antioxidant therapies (e.g., statins, N-acetylcysteine) attenuate perioperative vulnerability in OSA patients identified through inflammation-based screening. Finally, the adoption of simplified diagnostic technologies, including CO<sub>2</sub>-based nocturnal monitoring and portable polygraphy, may enhance OSA detection and enable real-time integration of respiratory and biomarker data into perioperative decision support systems.

### **Conclusions**

This doctoral thesis provides comprehensive and methodologically robust evidence that moderate-to-severe obstructive sleep apnea is an independent and clinically relevant predictor of adverse postoperative outcomes following elective cardiac surgery. The associations with new-onset atrial fibrillation and prolonged mechanical ventilation persisted after multivariable adjustment and propensity score matching, confirming the strength and independence of sleep-disordered breathing as a perioperative risk factor.

The identification of a C-reactive protein threshold of 2.1 mg/L represents a novel translational contribution, providing an accessible and cost-effective biomarker for perioperative triage. When integrated with OSA severity and body-mass index (BMI), this parameter formed the basis of a validated composite OSA-CRP-BMI score, which

demonstrated strong discriminatory capacity for arrhythmic and ventilatory complications. These findings advance the concept of inflammation-informed perioperative risk assessment and offer a pragmatic framework for clinical implementation, particularly in settings where polysomnography is not readily available.

The thesis highlights that perioperative vulnerability is multifactorial, reflecting the interaction between sleep-disordered breathing, systemic inflammation, metabolic stress, and pulmonary mechanics. Incorporating these dimensions into enhanced recovery and preoperative evaluation protocols can improve prediction accuracy, guide personalized respiratory support, and optimize resource utilization.

Beyond its immediate clinical implications, this research contributes to the growing field of perioperative sleep medicine by providing mechanistic insight into the inflammatory pathways linking OSA to cardiovascular instability. The analytical framework established here, combining physiological metrics, biomarkers, and advanced causal modeling, sets the foundation for future interventional trials evaluating CPAP therapy, anti-inflammatory modulation, and anesthetic strategies tailored to OSA phenotypes.

In summary, the thesis establishes OSA as a mechanistically coherent and actionable determinant of postoperative risk, defines a clinically applicable CRP threshold, and proposes a composite quantitative model for risk stratification. These contributions collectively advance the paradigm of personalized perioperative medicine and support the integration of sleep-disordered breathing assessment into routine cardiac surgical care.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**Departamentul Pneumologie**

**MANZUR ANDREI RAUL**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**IMPACTUL SINDROMULUI DE APNEE IN SOMN  
ASUPRA EVOLUTIEI POSTOPERATORII IN  
CHIRURGIA CARDIOVASCULARA**

**R E Z U M A T**

**Conducător de doctorat:**

**Prof. Univ. Dr. MIHAICUTA STEFAN**

**Timișoara  
2026**

# ABSTRACT

## Context științific și aliniere

Această teză doctorală contribuie la domeniul în continuă dezvoltare al medicinei perioperatorii și cardiovasculare prin investigarea impactului multifactorial al sindromului de apnee în somn (SAS) asupra rezultatelor clinice după chirurgia cardiacă elective. SAS, o afecțiune prevalentă, dar frecvent subdiagnosticată, este caracterizată prin episoade recurente de colaps al căilor aeriene superioare în timpul somnului, care determină hipoxie intermitentă, hiperactivare simpatică, stres oxidativ și inflamație sistemică. Aceste mecanisme fiziopatologice au fost tot mai strâns corelate cu creșterea riscului perioperator, în special în populațiile supuse intervențiilor chirurgicale cardiace.

Aflată la intersecția dintre medicina somnului, chirurgia cardiacă și cercetarea biomarkerilor, această teză doctorală abordează o nevoie clinică esențială: identificarea unor predictorii integrați, cuantificabili și modificabili ai complicațiilor postoperatorii. Povara persistentă a fibrilației atriale, a ventilației mecanice prelungite și a deteriorării respiratorii subliniază limitele modelelor actuale de risc, care nu includ nici tulburări respiratorii din timpul somnului, nici componenta inflamatorie.

În consecință, această lucrare examinează SAS nu doar ca o comorbiditate, ci ca un determinant central al evoluției perioperatorii, cuantificat prin diagnosticare obiectivă a somnului și a profilului inflamator, fiind validat prin metode avansate de modelare statistică.

## Abordare analitică și direcție de cercetare

Pentru a analiza aceste inter-relații, cercetarea s-a desfășurat pe o cohortă observațională prospectivă de pacienți adulți programați pentru chirurgie cardiacă elective, utilizând poligrafie cardio-respiratorie preoperatorie standardizată și determinări seriate perioperatorii ale proteinei C reactive (PCR). Rezultatele evaluate au inclus apariția de fibrilație atrială (FA) de novo, durata ventilației mecanice și necesitatea postoperatorie de ventilație cu presiune pozitivă continuă (CPAP).

Din punct de vedere analitic, teza aplică un cadru multistratificat, care îmbină regresia convențională cu metode moderne de inferență cauzală și validare statistică. Regresia logistică multivariată a cuantificat asocierile independente dintre severitatea sindromului de apnee în somn (SAS) și rezultatele postoperatorii, după ajustarea pentru indicele de masă corporală (IMC), fracția de ejeție, parametrii spirometrici și complexitatea intervenției chirurgicale. Termenii de interacțiune (de exemplu, SAS  $\times$  PCR, PCR  $\times$  IMC) au explorat efectele sinergice, iar modelarea de mediere bootstrap a testat dacă inflamația sistemică explică parțial relația dintre SAS și FA.

Pentru a consolida validitatea internă, s-a implementat potrivirea pe scor de propensiune (PSM), menită să aproximeze condițiile unui studiu randomizat prin echilibrarea covariatelor demografice și metabolice. Analizele post-potrivire au demonstrat că atât SAS moderat, cât și cea severă, au prezis independent apariția FA postoperatorii și prelungirea duratei de intubație ( $p = 0,0085$ , respectiv  $p = 0,0006$ ), confirmând soliditatea statistică și consistența modelelor principale.

Complementar acestor analize cauzale, a fost dezvoltat un scor compozit de risc SAS-PCR-IMC, conceput pentru a traduce complexitatea fiziologică într-un indice cantitativ unic. Fiecare componentă a fost standardizată (scor z) și însumată; valori mai mari au reflectat o povară combinată mai accentuată de tulburări respiratorii din timpul somnului, obezitate și

inflamație sistemică. Acest scor aditiv s-a corelat cu FA postoperatorie ( $p = 0,25$ ,  $p = 0,0029$ ) și a discriminat semnificativ necesarul de CPAP ( $p < 0,0001$ ), oferind un instrument pragmatic și cu cost redus pentru evaluarea riscului perioperator.

În final, analiza curbei caracteristice de operare a receptorului (ROC) și optimizarea Youden au definit un prag clinic aplicabil al PCR de 2,1 mg/dL, care a îmbunătățit puterea de discriminare atunci când a fost integrat în modelul compozit.

### **Prezentarea secțiunii generale**

Secțiunea generală plasează sindromul de apnee în somn în contextul actual al medicinei perioperatorii, subliniind gradul său de subrecunoaștere și legăturile mecanistice cu vulnerabilitatea postoperatorie. Hipoxia intermitentă și trezirile repetate determină descărcări simpatice, disfuncție endotelială și o cascadă inflamatorie mediată de citokine (IL-6, TNF- $\alpha$ ) și proteine de fază acută precum proteina C reactivă. Aceste procese amplifică stresul sistemic indus de circulația extracorporeală și trauma chirurgicală.

Datele epidemiologice asociază SAS cu hipertensiunea arterială, boala coronariană, insuficiența cardiacă și fibrilația atrială, în timp ce studiile perioperatorii arată că peste jumătate dintre pacienții chirurgicali cu SAS rămân nediagnosticați în momentul intervenției. Această secțiune sintetizează aceste observații și evaluează critic biomarkerii inflamatori, în special PCR, ca indicatori integratori ai poverii SAS și ai stresului chirurgical. Ea oferă fundamentul fiziologic și clinic pentru explorarea stratificării bazate pe PCR și stabilește cadrul conceptual pentru modelele compozite și analizele potrivite statistic dezvoltate în partea specială.

### **Prezentarea secțiunii speciale**

Partea specială prezintă programul original de cercetare care evaluează impactul prognostic al sindromului de apnee în somn la pacienții supuși chirurgiei cardiace și testează mecanismele asociate inflamației. Designul prospectiv a permis înregistrarea indicilor obiectivi ai SAS, a dinamicii perioperatorii a proteinei C reactive și a evenimentelor postoperatorii. Secvența analitică a integrat modelarea multivariată, validarea prin potrivire pe scor de propensiune, testele de mediere și interacțiune, identificarea pragului PCR și construirea unui scor compozit SAS-PCR-IMC într-un cadru unitar de analiză.

Rezultatele au confirmat că, chiar și SAS moderat, crește independent riscul de fibrilație atrială postoperatorie și durata de intubație, după o potrivire riguroasă a covariatelor, în timp ce indicele compozit discriminează eficient pacienții care necesită suport CPAP sau prezintă amplificare inflamatorie. Identificarea unui prag PCR  $> 2,1$  mg/L oferă o metrică clinică acționabilă, care poate fi integrată în scoruri de risc sau sisteme de avertizare timpurie.

Discuția reintegrează aceste rezultate în literatura actuală, argumentând necesitatea includerii metricilor SAS și a markerilor inflamatori în algoritmi de recuperare accelerată (ERAS) și de triere în terapie intensivă. În ansamblu, partea specială propune un model de risc perioperator informat de inflamație, validat prin PSM și operaționalizat printr-un scor cantitativ compozit.

## **Materiale și metode**

Acest studiu observațional prospectiv a fost realizat între anii 2022 și 2025 la Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara, un centru terțiar de chirurgie cardiacă din vestul României. Cohorta a inclus 142 de pacienți adulți supuși chirurgiei cardiace electivă, incluzând operații de bypass aorto-coronarian, intervenții valvulare și proceduri combinate. Criteriile de excludere au eliminat intervențiile de urgență și cazurile cu date incomplete privind somnul sau parametrii biochimici.

Toți participanții au efectuat o poligrafie cardio-respiratorie nocturnă completă cu 24-48 de ore înaintea intervenției chirurgicale. Severitatea sindromului de apnee în somn a fost clasificată pe baza indexului apnee-hipopnee conform pragurilor convenționale: ușor (5–14,9), moderat (15–29,9) și sever ( $\geq 30$ ). Înregistrările au fost analizate de medici instruiți, orbi la rezultatele postoperatorii.

Datele postoperatorii au fost colectate prospectiv și au inclus apariția de fibrilație atrială de novo, durata totală a ventilației mecanice, concentrația proteinei C reactive la 24 de ore după intervenție și inițierea terapiei cu presiune pozitivă continuă. De asemenea, s-au consemnat tiparele ventilatorii definite spirometric. PCR a fost determinată prin metoda imunoturbidimetrică în laboratorul central acreditat al instituției.

Analizele statistice au fost efectuate utilizând R (versiunea 4.x) și Python (versiunea 3.x). Statisticile descriptive au rezumat caracteristicile de bază, iar testele neparametrice au fost aplicate acolo unde a fost cazul. Regresia logistică multivariată a examinat asocierile dintre severitatea SAS și rezultatele postoperatorii, ajustând pentru vârstă, indicele de masă corporală, boala pulmonară cronică, tipul de intervenție, parametrii spirometrici și nivelul PCR.

Pentru a explora mecanismele inflamatorii, s-au aplicat termeni de interacțiune (SAS $\times$ PCR și PCR $\times$ IMC) și modele de mediere bootstrap pentru estimarea efectelor indirecte prin intermediul PCR. Analiza de tip sweep a identificat un prag optim al proteinei C reactive (PCR) de 2,1 mg/L, ulterior validat prin analiza curbei ROC și optimizarea Youden. Acest prag a fost integrat în modelele ajustate pentru o predicție stratificată a riscului perioperator.

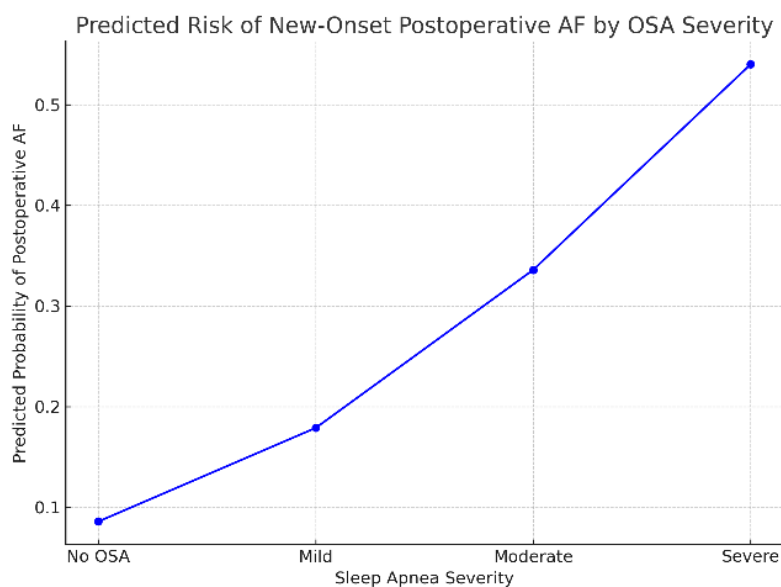
A fost dezvoltat un scor compozit SAS-PCR-IMC pentru a cuantifica povara fiziologică cumulativă. Fiecare variabilă a fost standardizată (scoruri z) și însumată, rezultând un indice aditiv în care valori mai mari reflectă un stres combinat mai pronunțat datorat tulburărilor respiratorii din timpul somnului, obezității și inflamației sistemice. Acest scor a fost evaluat în raport cu FA, durata intubației și necesarul de CPAP.

Pentru reducerea confuziei, s-a aplicat o potrivire pe scor de propensiune 1:1 (cel mai apropiat vecin, fără înlocuire), comparând pacienții cu SAS moderat sau sever cu cei fără boală sau cu formă ușoară. Covariatele utilizate la potrivire au inclus vârsta, IMC, diabetul, hipertensiunea arterială și statutul de fumător. Echilibrul a fost verificat prin diferențe medii standardizate (SMD < 0,1). Analizele post-potrivire au reevaluat rezultatele principale pentru a confirma independența severității SAS față de covariatele de bază.

Analizele pe subgrupuri și cele de sensibilitate au stratificat rezultatele în funcție de tipul de intervenție chirurgicală (izolat valvular, bypass coronarian sau complex) și de severitatea SAS, confirmând consistența și aplicabilitatea rezultatelor obținute.

## Rezultate-cheie

Apneea în somn de severitate moderată până la severă (indice apnee–hipopnee  $\geq 15$  evenimente pe ora) s-a asociat independent cu rezultate postoperatorii adverse. Regresia logistică multivariată a demonstrat că severitatea sindromului de apnee în somn a prezis atât ventilația mecanică prelungită (OR = 1,76,  $p = 0,034$ ), cât și apariția de fibrilație atrială de novo (OR = 2,48,  $p = 0,012$ ), după ajustarea pentru vârstă, indicele de masă corporală, comorbidități, funcția pulmonară și complexitatea intervenției chirurgicale.



**Figura 1.** Probabilitatea prezisă de apariție a fibrilației atriale postoperatorii în funcție de severitatea sindromului de apnee în somn. Analiza prin regresie logistică a demonstrat o relație doză–răspuns, în care categoriile superioare ale indexului apnee-hipopnee s-au asociat cu un risc progresiv crescut de FA postoperatorie, chiar și după excluderea cazurilor cu FA preexistentă.

Aceste relații au rămas robuste după aplicarea potrivirii pe scor de propensiune, care a echilibrat covariatele demografice și metabolice. În cohortele potrivite, fibrilația atrială postoperatorie a apărut la 44,9% dintre pacienții cu sindrom de apnee în somn moderat, comparativ cu 14,9% dintre controale ( $p = 0,0085$ ), iar timpul de intubație a fost mai lung atât în grupul cu SAS moderat, cât și în cel sever (mediana 14–15 ore vs. 12 ore;  $p < 0,01$ ), confirmând contribuția independentă a tulburări respiratorii din timpul somnului la morbiditatea perioperatorie.

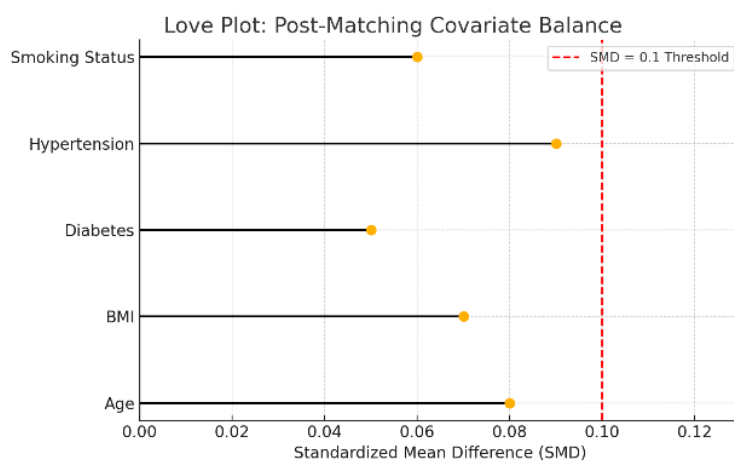




Figura 2a. Diferențele medii standardizate pentru covariatele utilizate în potrivirea pe scor de propensiune între pacienții cu sindrom de apnee în somn moderat și cei fără SAS sau cu formă ușoară. Este ilustrat echilibrul covariatelor după potrivire, majoritatea valorilor situându-se sub pragul SMD = 0,1 (linie roșie întreruptă), ceea ce indică o ajustare adecvată pentru diferențele inițiale dintre grupuri.

Reprodus din  
Biomedicines

Manzur AR și colab.,  
2025; 13:2546 (CC BY 4.0).

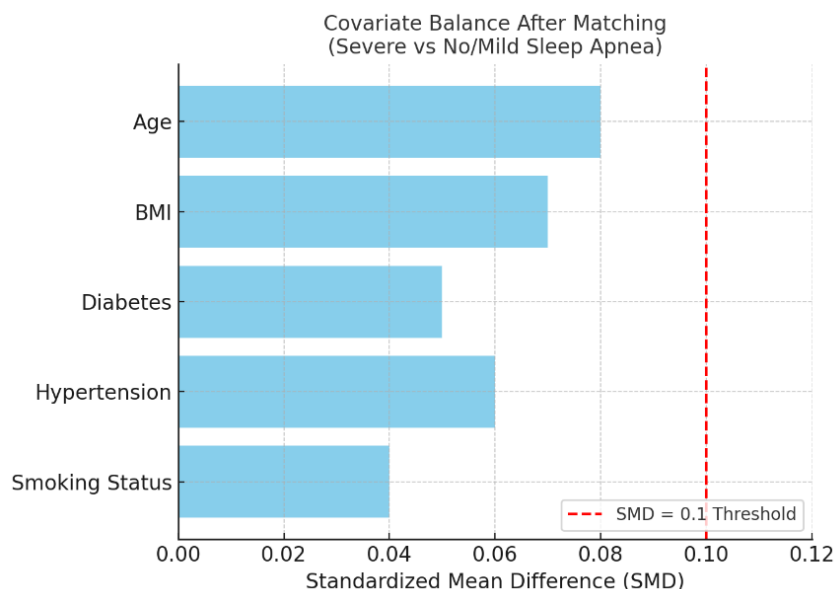
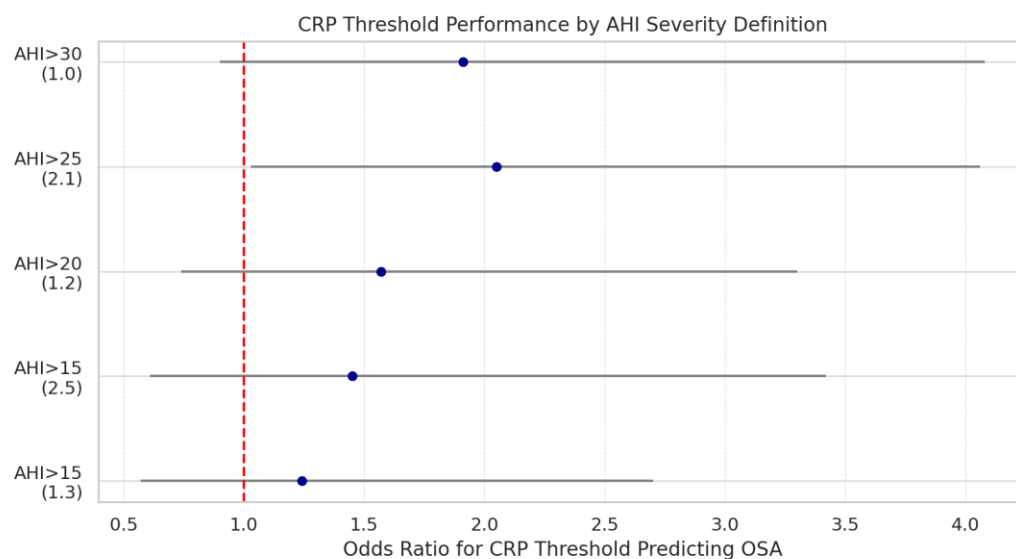


Figura 2b. Diagrama cu bare care prezintă diferențele medii standardizate (SMD) după potrivire pentru covariatele utilizate în analiza prin scor de propensiune între pacienții cu sindrom de apnee în somn sever și cei fără SAS sau cu formă ușoară, excluzând cazurile cu fibrilație atrială preoperatorie. Toate covariatele au atins un echilibru acceptabil, cu valori ale SMD sub pragul convențional de 0,1 (linie roșie întreruptă), ceea ce indică o ajustare reușită pentru diferențele inițiale dintre grupuri.

Reprodus din Manzur AR și colab., Biomedicines 2025; 13:2546 (CC BY 4.0).

O analiză de tip *sweep* a identificat un prag optim al proteinei C reactive de 2,1 mg/L, ulterior validat prin analiza curbei caracteristice de operare a receptorului și optimizarea Youden. Acest prag a dublat șansele de necesar postoperator de CPAP (OR = 2,18) și a discriminat eficient formele moderat-severe de sindrom de apnee în somn (OR = 2,05,  $p = 0,041$ ). Includerea PCR în modelul SAS a îmbunătățit capacitatea de discriminare pentru fibrilația atrială postoperatorie (AUC 0,81 vs 0,73).



**Figura 3.** Diagrama de tip Forest plot care prezintă raporturile de șanse și intervalele de încredere de 95% pentru predicția formelor moderate-severe de sindrom de apnee în somn utilizând praguri binare ale proteinei C reactive pentru diverse definiții ale severității indexului apnee-hipopnee. Valoarea PCR > 2,1 mg/L a prezis semnificativ un AHI > 25 (OR = 2,05,  $p = 0,041$ ), indicând o asocierie inflamatorie mai pronunțată cu formele avansate de respirație dezordonată în somn. Linia roșie întreruptă marchează efectul nul (OR = 1), iar tendința dimensiunii efectului sugerează că valoarea predictivă a PCR crește odată cu severitatea SAS.

Un scor compozit de risc SAS-PCR-IMC, derivat din variabile standardizate, a prezentat o asocierie semnificativă cu fibrilația atrială postoperatorie ( $p = 0,25$ ,  $p = 0,0029$ ) și o discriminare puternică pentru utilizarea CPAP ( $p < 0,0001$ ). Pacienții care au necesitat CPAP postoperator au avut valori mediane ale scorului compozit semnificativ mai ridicate (1,85 vs -0,58). Acest indice a identificat eficient indivizii cu risc crescut de complicații respiratorii și aritmice.

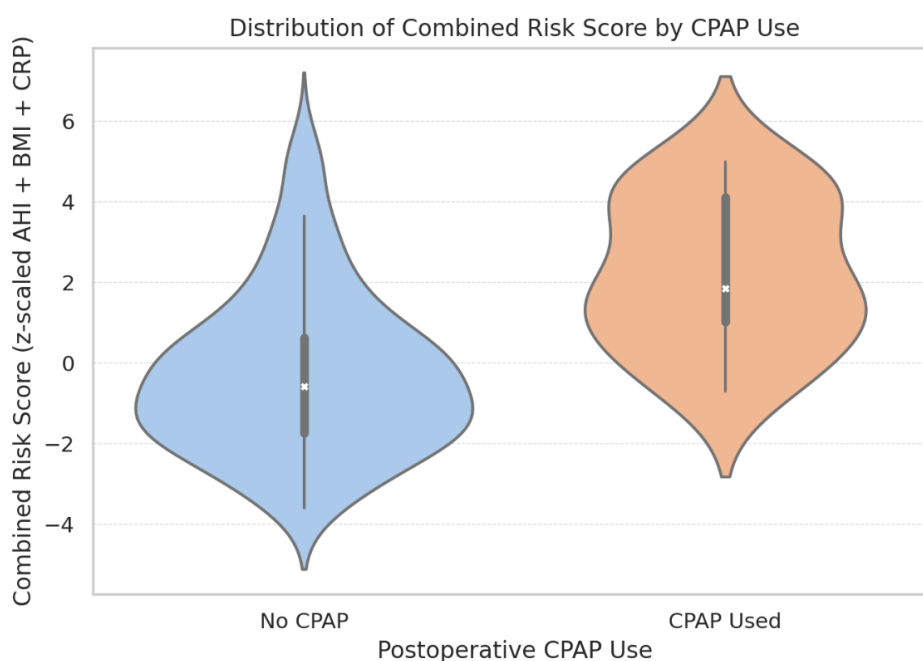


Figura 4. Diagrama de tip violin plot care ilustrează distribuția scorului compozit de risc, derivat din variabilele standardizate AHI, IMC și PCR, stratificat în funcție de necesarul postoperator de CPAP. Diagramele interne de tip box-plot indică medianele și intervalele intercuartile ale grupurilor, în timp ce lățimea figurii reflectă densitatea valorilor individuale. Pacienții care au necesitat suport CPAP au prezentat scoruri semnificativ mai mari, subliniind relevanța acestui indice pentru identificarea persoanelor cu risc respirator perioperator crescut. *Reprodus din Manzur AR și colab., Biomedicines 2025; 13:2546 (CC BY 4.0) (178).*

Analiza de interacțiune a demonstrat o amplificare sinergică a riscului ventilator la pacienții care prezentau simultan inflamație sistemică (niveluri crescute de PCR) și obezitate (IMC ridicat). Analiza de mediere a indicat că proteina C reactivă a explicat aproximativ 35% din efectul total al sindromului de apnee în somn asupra fibrilației atriale, susținând existența unei căi cauzale asociate inflamației.

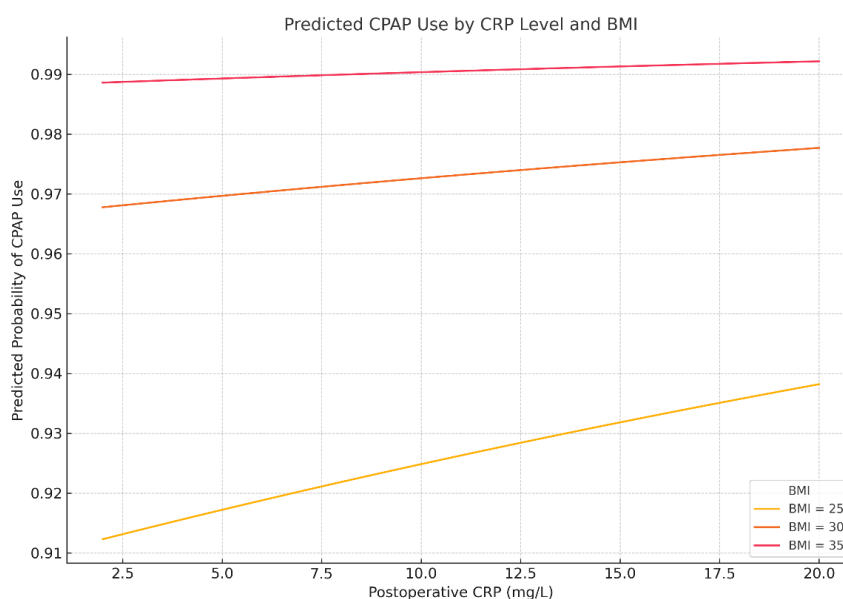


Figura 5. Probabilitatea estimată de utilizare postoperatorie a CPAP în funcție de nivelurile proteinei C reactive și de indicele de masă corporală, derivată dintr-un model de regresie logistică multivariată. Graficul ilustrează o creștere progresivă a probabilității de necesar de suport respirator odată cu intensificarea încărcăturii inflamatorii și metabolice, evidențiind influența PCR și a IMC asupra severității apneei în somn în procesul de luare a deciziilor clinice.

În ansamblu, aceste rezultate confirmă că sindromul de apnee în somn, inflamația sistemică și încărcătura metabolică interacționează pentru a defini un fenotip multidimensional de vulnerabilitate perioperatorie, iar combinarea nivelului proteinei C reactive și a indicelui de masă corporală cu severitatea SAS sporește precizia predictivă pentru complicațiile postoperatorii.

## Discuții

Aceste rezultate subliniază semnificația clinică și mecanistică a sindromului de apnee în somn ca determinant independent al complicațiilor după chirurgia cardiacă. Asocierile constante dintre SAS moderat-sever și atât ventilația mecanică prelungită, cât și fibrilația atrială de novo, confirmate prin potrivire pe scor de propensiune, demonstrează că tulburările respiratorii din timpul somnului exercită un efect măsurabil asupra morbidității postoperatorii, dincolo de factorii de risc tradiționali. Persistența acestor efecte în cohorte

potrivite statistic apropiie validitatea observațiilor de cea a datelor provenite din studii randomizate și întărește argumentul de cauzalitate.

Identificarea unui prag al proteinei C reactive de 2,1 mg/L, predictiv pentru necesarul de suport respirator postoperator, oferă un biomarker clinic accesibil și acționabil pentru trierea perioperatorie. Acest marker inflamator unic, validat prin analiza ROC și optimizarea Youden, constituie o alternativă pragmatică atunci când poligrafia cardio-respiratorie nu este disponibilă sau când este necesară o evaluare rapidă în centre chirurgicale cu volum ridicat. Integrarea PCR în fluxurile de evaluare preoperatorie poate rafina planificarea postoperatorie, în special în cadrul programelor de recuperare accelerată (ERAS) care vizează extubarea precoce și monitorizarea personalizată în terapie intensivă.

Scorul compozit SAS-PCR-IMC, dezvoltat și validat în cadrul acestei teze, aduce un progres semnificativ prin traducerea interacțiunilor fiziologice complexe într-un indice cantitativ simplu de risc. Prin combinarea contribuțiilor sinergice ale tulburării respiratorii din timpul somnului, inflamației sistemice și stresului metabolic, modelul compozit a demonstrat o capacitate predictivă ridicată atât pentru FA, cât și pentru necesarul de CPAP. Performanța sa susține conceptul conform căruia vulnerabilitatea perioperatorie nu este unidimensională, ci reflectă convergența căilor respiratorii, inflamatorii și metabolice. Această abordare integrată poate constitui un prototip pentru viitoarele algoritmi de risc perioperator informate de inflamație.

Interacțiunea observată între PCR și IMC confirmă relevanța riscului specific de fenotip: pacienții obezi prezintă răspunsuri inflamatorii amplificate și cerințe respiratorii postoperatorii crescute. Acest sinergism sugerează că strategiile perioperatorii ar trebui individualizate nu doar în funcție de severitatea SAS, ci și în funcție de fenotipul inflamator și metabolic, vizând, de exemplu, reluarea precoce a CPAP, optimizarea controlului inflamator sau ajustarea protocolului anestezic în grupurile cu risc crescut.

Deși analiza de mediere a indicat că PCR explică parțial, dar nu complet, relația SAS-FA, consistența direcției efectului în toate modelele susține existența unei căi cauzale mediate de inflamație. Această constatare este în concordanță cu dovezile recente care arată că hipoxia intermitentă, activarea endotelială și inflamația sistemică interacționează pentru a promova remodelarea atrială și dezechilibrul autonom.

Anomaliile spirometrice, în special tiparele restrictive sau mixte de ventilație, s-au asociat de asemenea cu întârzierea extubării, sugerând că mecanica pulmonară amplifică riscul postoperator asociat SAS. Aceasta evidențiază importanța unei evaluări respiratorii multidimensionale, care să depășească simpla utilizare a indicelui apnee-hipopnee.

În ansamblu, aceste rezultate susțin o schimbare conceptuală către un model compozit și multi-axial al riscului perioperator, care integrează respirația dezordonată în somn, inflamația sistemică, sarcina metabolică și mecanica pulmonară. Un astfel de cadru deschide calea către o medicină perioperatorie personalizată în chirurgia cardiacă. Integrarea evaluării SAS, a determinării PCR și a scorului compozit de risc în evaluarea preoperatorie ar putea îmbunătăți precizia predicției, ar putea ghida alocarea resurselor postoperatorii și, în final, ar putea reduce povara complicațiilor prevenibile.

### **Implicații clinice**

Rezultatele acestei cercetări au aplicabilitate imediată în managementul riscului perioperator din chirurgia cardiacă. Asocierile constante și validate prin potrivire pe scor de

propensiune dintre sindromul de apnee în somn moderat-sever și morbiditatea postoperatorie susțin necesitatea unui screening preoperator sistematic pentru respirația dezordonată în somn, chiar și la pacienții asimptomatici. În situațiile în care polisomnografia nu este fezabilă, integrarea măsurătorilor IMC și PCR oferă o alternativă rapidă și cu cost redus pentru trierea pacienților cu risc crescut, care pot beneficia de monitorizare respiratorie atentă sau de inițiere precoce a CPAP.

Identificarea unui prag PCR de 2,1 mg/L introduce un biomarker inflamator cuantificabil, ce poate fi integrat facil în fluxurile chirurgicale și în listele electronice de evaluare preoperatorie. Acest aspect este deosebit de valoros în mediile fast-track sau cu resurse limitate, unde testarea completă a somnului nu este disponibilă. În combinație cu metricele SAS, PCR sporește capacitatea de discriminare pentru fibrilația atrială și complicațiile ventilatorii, susținând adoptarea sa în protocoale perioperatorii informate de inflamație.

Scorul compozit validat SAS-PCR-IMC consolidează și mai mult potențialul unei îngrijiri perioperatorii personalizate, prin cuantificarea stresului fiziologic cumulativ în domeniile respirator, metabolic și inflamator. Integrarea unor astfel de indici de risc multidimensionali în protocoalele de recuperare accelerată după chirurgie poate reduce rata complicațiilor, poate optimiza alocarea resurselor în terapie intensivă și poate îmbunătăți atât rezultatele cardiovasculare pe termen scurt, cât și pe termen lung.

### **Recomandări pentru viitor**

Studiile viitoare ar trebui să evolueze de la nivelul asocierilor statistice către intervenții clinice. Studii clinice randomizate care să evalueze optimizarea terapiei CPAP în perioada perioperatorie, în subgrupuri stratificate pe baza biomarkerilor (de exemplu, PCR > 2,1 mg/L și IMC > 30), sunt esențiale pentru a determina dacă tratamentul ținut precoce poate reduce complicațiile aritmice și ventilatorii.

Se impune validarea multicentrică a pragului PCR și a modelului compozit SAS-PCR-IMC în populații chirurgicale diverse, pentru a confirma generalizabilitatea externă a rezultatelor. Extinderea cadrului biomarkerilor pentru a include indici inflamatori sau metabolici suplimentari, precum IL-6, TNF- $\alpha$  sau adiponectina, ar putea îmbunătăți în continuare precizia predictivă.

Studii mecanistice și farmacologice ar trebui să exploreze dacă terapiile antiinflamatorii sau antioxidante (de exemplu, statinele sau N-acetilcisteina) pot atenua vulnerabilitatea perioperatorie la pacienții cu sindrom de apnee în somn identificați prin screening inflamator. În fine, adoptarea unor tehnologii diagnostice simplificate, precum monitorizarea nocturnă bazată pe CO<sub>2</sub> și poligrafia portabilă, ar putea crește detectarea SAS și ar permite integrarea în timp real a datelor respiratorii și a celor biomarkerice în sistemele informatizate de suport decizional perioperator.

### **Concluzii**

Această teză doctorală oferă dovezi cuprinzătoare și metodologic solide că sindromul de apnee în somn de severitate moderată-severă reprezintă un predictor independent și clinic relevant al complicațiilor postoperatorii după chirurgia cardiacă electivă. Asocierile cu fibrilația atrială de novo și ventilația mecanică prelungită au persistat după ajustarea

multivariată și potrivirea pe scor de propensiune, confirmând forța și independența tulburări respiratorii din timpul somnului ca factor de risc perioperator.

Identificarea unui prag al proteinei C reactive de 2,1 mg/L reprezintă o contribuție translatională originală, oferind un biomarker accesibil și rentabil pentru trierea perioperatorie. Integrat cu severitatea SAS și indicele de masă corporală, acest parametru a stat la baza unui scor compozit validat SAS-PCR-IMC, care a demonstrat o capacitate discriminativă ridicată pentru complicațiile aritmice și ventilatorii. Aceste constatări susțin conceptul de evaluare a riscului perioperator informată de inflamație și oferă un cadru pragmatic pentru implementare clinică, în special în contexte în care polisomnografia nu este ușor disponibilă.

Teza subliniază că vulnerabilitatea perioperatorie este multifactorială, reflectând interacțiunea dintre respirația dezordonată în somn, inflamația sistemică, stresul metabolic și mecanica pulmonară. Integrarea acestor dimensiuni în protocoalele de recuperare accelerată și în evaluarea preoperatorie poate îmbunătăți precizia predicției, poate ghida suportul respirator personalizat și poate optimiza utilizarea resurselor medicale.

Dincolo de implicațiile clinice imediate, această cercetare contribuie la dezvoltarea domeniului emergent al medicinei somnului perioperatorii, oferind o perspectivă mecanistică asupra căilor inflamatorii care leagă SAS de instabilitatea cardiovasculară. Cadrul analitic stabilit aici, care combină metrici fiziologici, biomarkeri și modele cauzale avansate, oferă fundamentul pentru viitoare studii intervenționale dedicate evaluării terapiei CPAP, modulației antiinflamatorii și strategiilor anestezice adaptate fenotipurilor SAS.

În concluzie, teza stabilește SAS ca determinant mecanistic coerent și acționabil al riscului postoperator, definește un prag al PCR aplicabil clinic și propune un model cantitativ compozit pentru stratificarea riscului. Aceste contribuții, în ansamblu, avansează paradigma medicinei perioperatorii personalizate și susțin integrarea evaluării tulburări respiratorii din timpul somnului în practica de rutină a chirurgiei cardiace.