

Klinik Araştırma**Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Deri Bulguları****Skin Findings in Obstructive Sleep Apnea Syndrome****İlkin ZİNDANCI ¹, Hacer Kuzu OKUR ², Burçe Can KURU ¹, Mukaddes KAVALA ³***1. Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul**2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğt. ve Arş. Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul**3. Kafkas Üniversitesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Kars*

Çalışma 8-12 Kasım 2014'de Amsterdam'da düzenlenen 23. EADV Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), tekrarlayan hipoksi ve oksidatif stres nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda OUAS tanısı konan hastalarda deri bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Polisomnografi (PSG) yapılmış OUAS'lı 475 hasta değerlendirildi. Çalışmaya ek sistemik hastalığı olmayan 18-55 yaş arasındaki 63 hasta dahil edildi. Demografik, laboratuvar ve PSG bulguları kayıtları edildi. Bütün hastaların dermatolojik muayeneleri yapıldı.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan hastaların tamamı erkekti ve ortalama yaş:42.7±7.5, AHI:29.4 ±19.3, BMI:25.9±2.5, minimum oksijen satürasyonu:79.4±8.9, ortalama oksijen satürasyonu:93.1±2.7, oksijen desatürasyon indeksi: 28.9±21.4 olarak bulundu. Dermatolojik muayenede 16 hastada (%25.3) seboreik dermatit, 9 hastada (%14.2) kontakt dermatit, 8 hastada (%12.6) tinea infeksiyonu ve 8 (%12.6) hastada androgenetik alopesi en sık rastlanan dermatozlar olarak gözlemlendi. Seboreik dermatit, kontakt dermatit ve psöriyazisden oluşan inflamatuvar dermatozlar ise 25 (%39.1) hastada gözlemlendi. Dermatolojik hastalıklar ve OUAS arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Son zamanlarda oksidatif stresin inflamatuvar dermatozların etyopatogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Serimizde inflamatuvar dermatozların yüksek oranda görülmesi bu teoriyi destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: dermatolojik bulgular; obstrüktif uyku apne sendromu; oksidatif stres

ABSTRACT

Introduction and Aim: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is an important reason of morbidity and mortality due to repetitious hypoxia and oxidative stress. In our study, we aimed to evaluate the skin findings of the patients who have diagnosed as OSAS.

Material and Method: We evaluated 475 patients those who were diagnosed by polysomnographic (PSG) assessment. Sixty-three patients aged between 18-55 years who have no systemic disease were included in the study. Patient's demographic, laboratory and PSG findings were recorded. Dermatologic examination was done for all patients.

Results: All patients who were coming into line with the test study were all men, with a mean age 42.7±7.5, AHI: 29.4 ±19.3, BMI: 27.9±2.5, minimum oxygen saturation: 79.4±8.9, mean oxygen saturation: 93.1±2.7, oxygen desaturation index: 28.9±21.4.

The most common dermatoses in dermatological examination were seborrheic dermatitis in 16 (25.3%) patients, contact dermatitis in 9 (14.2%) patients fungal infections in 8 (12.6%) patients and androgenetic alopecia in 8 (12.6%) patients. Inflammatory diseases such as seborrheic dermatitis, contact dermatitis and psoriasis were found in 25 (39.1%) patients. Relation between dermatological findings and OSAS was not found significant by statistically.

Conclusion: Recently it is claimed that oxidative stress may play a role in the etiopathogenesis of inflammatory dermatoses. The high incidence of inflammatory dermatoses seems in our study support this theory.

Keywords: dermatological finding; obstructive sleep apnea syndrome; oxidative stress

İletişim Bilgileri:**Sorumlu Yazar:** İlkin ZİNDANCI**Adres:** Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul**Tel:** +90 (505) 501 29 56**E-posta:** ilkin.dr@gmail.com**Makale Geliş:** 31.10.2016**Makale Kabul:** 02.11.2016

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan tam veya parsiyel üst solunum yolu tıkanmaları ile karakterize bir durumdur. Epizotlar sırasında apne ve hipopne ile birlikte, kan oksijen saturasyonundaki düşmeler ve uyanma yanıtları olur. Tekrarlayan hipoksi ve oksidatif stres OUAS'daki mortalite ve morbiditenin temel nedenidir (1). Literatürde OUAS'nun kardiyovasküler hastalıklar, inme ve metabolik sendrom ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir (2). OUAS'lı hastaların oksidatif stres ile ilişkisini gösteren çalışmalarımızda serbest radikal hasarı sonucunda eritrosit fragilitelerini olumsuz etkilediğini (3), nitrik oksit düzeylerinin azaldığını ve arginaz aktivitesinin özellikle kardiyovasküler hastalığı bulunan OUAS'lularda arttığını göstermiştik (4). Ancak OUAS'da, vücudumuzun kapladığı alana göre en büyük organı olan deri ile yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Biz de çalışmamızda OUAS tanısı konan hastalardaki dermatolojik bulguları incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Ocak 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında uyku apnesi ön tanısı ile uyku laboratuvarına başvuran ve Polisomnografi (PSG) sonrası OUAS tanısı konan 475 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar PSG sonucuna göre; apne hipopne indeksi (AHI) \geq 5-15 hafif, 15-30 orta, 30 ve üzeri ağır OUAS olarak gruplandırıldı. Obezite (Body-Mass Index (BMI) \geq 30), diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sistemik inflamatuvar ve endokrin hastalığı olanlar, 18 yaş altı ve 55 yaş üstü hastalar, sistemik ilaç kullanımı öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kriterlerine uyan 63 hastanın demografik, PSG ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Tüm hastaların deri ve mukoza bulguları aynı dermatolog tarafından değerlendirildi. Hastalık şiddeti psoriasis saptanan hastalarda, seboreik dermatit saptanan hastalarda indeksi ile değerlendirildi (5).

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16 programı kullanılarak Pearson-ki kare testi ile yapıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

OUAS tanısı konan kadın hastaların tamamı kriterlere uymadığından çalışma dışı bırakıldı ve çalışma grubu kriterlere uyan 63 erkek hastadan oluşturuldu. Hastaların yaş ortalaması 42.7 ± 7.5 yıl, AHI: $29.4 \pm 19.3/h$,

BMI: 27.9 ± 2.5 kg/m², minimum oksijen saturasyonu: 79.4 ± 8.9 , ortalama oksijen saturasyonu: 93.1 ± 2.7 , oksijen desatürasyon indeksi: 28.9 ± 21.4 olarak saptandı. Ortalama Apne-Hipopne İndeksi (AHI)'ne göre 16 (%25.3) hasta hafif, 17 (%26.9) hasta orta ve 30 (%47.6) hasta ağır dereceli OUAS idi (Tablo 1).

Tablo 1: OUAS hastaların demografik ve polisomnografik bulguları.

Hasta sayısı ve cinsiyet	Erkek : 63 (%100) Kadın : 0 (%0) Toplam : 63
Yaş	42 \pm 77.5 (min:31, max:55)
AHI	29.4 \pm 19.3
BMI	27.9 \pm 2.5
Minimum Oksijen Satürasyonu	79.4 \pm 8.9
Ortalama Oksijen Satürasyonu	93.1 \pm 2.7
Oksijen Desatürasyon İndeksi	28.9 \pm 21.4

AHI: Apne Hipopne İndeksi, BMI: Body-Mass Index.

Dermatolojik muayenede en sık saptanan dermatozlar sırası ile 16 (25,3%) hastada seboreik dermatit (SD), 9 (%14,2) hastada kontakt dermatit (KD), 8 (%12,6) hastada fungal infeksiyon ve 8 (%12,6) hastada androjenetik alopesi olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Obstrüktif Uyku Apne sendromu hastalarında saptanan dermatolojik bulgular.

Dermatolojik bulgular	Hasta Sayısı n(%)
İnflamatuvar dermatozlar	25 (39.6)
Seboreik dermatit	16 (25.3)
Kontakt dermatit	9 (14.2)
Psoriasis	2 (3.1)
İnfeksiyonlar	11 (17.4)
Fungal	8 (12.6)
Onikomikoz	6 (9.5)
Tineakorporis	1 (1.5)
Tinea versikolor	1 (1.5)
Bakteriyel	3 (4.7)
Folikülit	2 (3.1)
Eritrazma	1 (1.5)
Mukoza Lezyonları	2 (3.1)
Oral aft	2 (3.1)
Diğer	27 (42.8)
Kserosis kutis	5 (7.9)
Skin tag	7 (11.1)
Liken simpleks kronikus	4 (6.3)
Androjenetik alopesi	8 (12.6)
Pilerkeratoz	1 (1.5)
Lipom	1 (1.5)
Liken planus	1 (1.5)
Toplam	63 (100)

Dermatolojik bulgular gruplandırıldığında ise 25 (%39,1) hastada inflamatuvar dermatozlar, 11 (% 17.4) hastada deri infeksiyonları, 2 (% 3.1) hastada oral mukoza lezyonu ve 27 (%42.7) hastada diğer dermatozlar görüldü (Tablo 2). İnflamatuvar dermatozların OUAS hastalarında görülme oranı yüksek olmasına rağmen aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.005$).

İnflamatuvar dermatoz grubunda hastaların 16'sında SD, 9'unda KD, 2'sinde psöriasis, 2'sinde SD ve KD, deri infeksiyonları grubunda hastaların 8'inde yüzeysel mantar hastalığı (6 onikomikoz, 1 tinea korporis, 1 tinea versicolor), 3'ünde bakteriyel deri infeksiyonu (2 folikülit, 1 eritrazma), mukoza hastalıkları grubunda hastaların 2'sinde oral aft ve diğer hastalıklar grubunda hastaların 8'inde androjenetik alopesi, 7'sinde skin tag, 5'inde kserosis kutis, 4'ünde liken simpleks kronikus, 1'inde liken planus, 1'inde lipom ve 1'inde piler keratoz saptandı (Tablo 2). Psöriasis hastalarında ortalama PASI değeri 4,02 (min:3,9 max:4.5) ve SD hastalarında ortalama SDASI değeri 3.17 (min:1.7 max:4.6) idi. OUAS ile psöriasis ve SD hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Literatürde uyku bozuklukları ile birlikte seyreden deri hastalıkları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada uzamış uyku yoksunluğuna maruz kalan farelerin kuyruklarında, nedeni açıklanamayan, eritemli ve hiperkeratotik deri lezyonlarının görüldüğü saptanmıştır (6). Uyku apnesine eşlik eden familial parsiyel lipodistrofi, Mikozis fungoides olguları bildirilmiş, bir yayında ise dizhidrotik lezyonların uyku apne sendromu tedavisinden sonra gerilediğinden bahsedilmiştir (7-9). Yapılan çalışmalarda psöriasisli hastalarda OUAS görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve OUAS psöriasis komorbiditeleri arasında kabul edilmiştir (10, 11). Ancak literatürde OUAS tanısı konan hasta serilerinin dermatolojik bulgularının değerlendirildiği tarama çalışmalarına rastlanılmamıştır.

Obstruktif uyku apne sendromu hastalarında oksidatif stresin arttığı bilinmektedir (1). Oksidatif stres oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve yetersiz antioksidan savunma mekanizmasının varlığına bağlıdır. Uyku apnesi sonucu oluşan doku hipoksisinin proinflamatuvar sitokin ve adhezyon moleküllerinin üretimine neden olduğu ve doku inflamasyonunda rol oynadığı ileri sürülmektedir (12). Uyku apnesinde görülen inflamatuvar sürecin oluşumu konu-

sunda farklı görüşler mevcuttur. Bunlardan ilki, OUAS tanılı hastalarda arttığı gösterilen nitrik oksidin, TNF alfa ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırabileceği (12, 13), bir diğeri ise artmış e-selektin düzeyinin inflamasyonun oluşuma katkıda bulunduğu (12). Oksidatif stresin psöriasis, SD, atopik dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıkları, alerjik hastalıklar, Behçet ve vitiligonun etyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (5, 14). Bir başka çalışmada ise psöriasis, atopik dermatit gibi T hücre aracılı dermatozlarda artmış oksidatif stresin varlığına dikkat çekilmektedir (8, 15). Bizim çalışmamızda da inflamatuvar dermatozların daha yüksek oranda görülmesi bu hipotezleri destekler niteliktedir.

Çalışmamızda en sık saptadığımız dermatoz olan SD özellikle sebumdan zengin alanları etkileyen eritemli skuamli lezyonlarla karakterize inflamatuvar bir dermatozdur. Görülme sıklığı yaklaşık %2-10 arasında değişir (16). Etyopatogenezi konusunda çeşitli görüşler mevcuttur. Sebace alanları tutması, adolesan ve genç erişkinlerde daha sık görülmesi hastalığın sebum üretimi ile ilgili olduğunu düşündürmekte, erkeklerde daha sık görülmesi ve bulguların özellikle pubertede başlaması androjenlerin patogenezi de önemli rol oynadığını düşündürmektedir (17). Çalışmamızda SD'nin %25 gibi oldukça yüksek oranda görülmesinin nedeninin, sadece erkek cinsiyet ile ilişkili olmadığı, OUAS'daki artmış oksidatif stresin de etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Psöriasis ve OUAS arasında, ortak komorbiditeleri ve benzer inflamatuvar mediatörlerin rol oynaması nedeniyle bağlantı olabileceği düşünülmektedir (18). Psöriasisli hastalarda OUAS prevalansı, iki çalışmada %54.5 ve %36 olarak bildirilmiştir (10, 11). Obstruktif uyku apne sendromu ve psöriasisi olan 3 hastanın nasal CPAP (continuous positive airway pressure) tedavisi ile deri lezyonlarının gerilediği görülmüş, nasal CPAP tedavisini takiben inflamasyonda azalma ve uyku kalitesindeki düzelenin psöriasis tedavisinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (11). Ancak literatürde OUAS hastalarında psöriasis oranı veren çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda psöriasis tanısı alan 2 hasta mevcuttur. Literatürde OUAS hastalarındaki psöriasisin daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (10). Serimizdeki hastalarda ise, hafif şiddette psöriasis saptanmıştır.

Hastalarda saptanan bakteriyel, fungal infeksiyonlar ve diğer dermatolojik bulguların sağlıklı popülasyonda var olandan sıklık ve klinik açısından fark göstermediği görülmüştür. Çalışmamızda OUAS'ın deri üzerine etkisini

saptamak için dışlama kriterleri geniş tutulmuş bu nedenle serimiz yalnızca erkek hastalardan oluşmuştur. Bu durum serimizde androjenlerin etyolojide etkili olduğu SD oranının yüksek bulunmasına neden olmakla birlikte, diğer dermatozlar açısından önemli bir rol oynamamıştır.

Çalışmamız sonucunda komorbiditesi olmayan OUAS hastalarında inflamatuvar dermatozların ve özellikle SD'in yüksek oranda görülmesi dikkat çekicidir. Bu durum, OUAS hastalarında bozulmuş oksidatif stresin deri hastalıklarının gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Serimiz bu konuda bir öncü çalışma niteliğindedir. OUAS ile dermatolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi destekleyecek daha geniş hasta serilerinden oluşan tarama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Okur HK, Pelin Z, Yüksel M, Yosunkaya S. Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia. *Sleep Breath* 2013;17(1):365-71.

2. Khan F, Walsh C, Lane SJ, Moloney E. Sleep apnoea and its relationship with cardiovascular, pulmonary, metabolic and other morbidities. *Ir Med J* 2014;107(1):6-8.

3. Öztürk L, Mansour B, Yüksel M, Yalçın AS, Celikoğlu F, Gökhan N. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep-apnea patients. *Clin Chim Acta* 2003;332(1-2):83-8.

4. Yüksel M, Okur HK, Pelin Z, Ögünç AV, Öztürk L. Arginase activity and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69(4):247-52.

5. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Akoglu G, Öztekin A, Neselioglu S, et al. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:683-87.

6. Kushida CA, Everson CA, Suthipinittharm P, Sloan J, Soltani K, Bartnicke B et al. Sleep deprivation in the rat: VI. Skin changes. *Sleep* 1989;12(1):42-6.

7. Patel K, Roseman D, Burbank H, Attarian H. Obstructive sleep apnea in familial partial lipodystrophy-type 2 with atypical skin findings and vascular disease. *Sleep Breath* 2009;13:425-27.

8. Luigetti M, Cianfoni A, Scarano E, Laurenti L, Innocenti I, Testani E et al. Mycosis fungoides as a cause of severe obstructive sleep apnea. *Intern Med* . 2011;50(16):1753-5.

9. Marin A, Bliwise DL, Wellman JJ, Ewing HA, Rasmuson P. Resolution of dyshidrotic dermatitis of the hand after treatment with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *South Med J* 2002;95(2):253-4.

10. Karaca S, Fidan F, Erkan F, Nural S, Pinarci T, Gunay E et al. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? *Sleep Breath*. 2013;17(1):275-80.

11. Buslau M, Benotmane K. Cardiovascular complications of psoriasis: does obstructive sleep apnoea play a role? *Acta Derm Venereol* 1999;79(3):234.

12. Dore-Duffy P, Balabanov R, Beaumont T, Hritz MA, Harik SI, LaManna JC. Endothelial activation following prolonged hypobaric hypoxia. *Microvasc Res* 1999;57(2):75-85.

13. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA et al. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1997;111(6):1500-4.

14. Karaca S, Guder H. [Antioxidant system in dermatology]. *Turkish J Dermatol* 2009; 3:32-39

15-Pastore S, Korkina L. Redox imbalance in T cell-mediated skin diseases. *Mediators Inflamm* 2010;2010:861949.

16. Valia RG. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72(4):253-255.

17. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *JEADV* 2004;18:13-18.

18. Gowda S, Goldblum OM, McCall WV, Feldman SR. Factors affecting sleep quality in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(1):114-23.