

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu (OUAS) Hastalarda Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Risk Faktörü Olan C-Reaktif Protein ve Homosistein Düzeyleri

C-Reactive Protein and Homocysteine Levels Which are The Risk Factors of Cardiovascular Diseases for Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)

Şebnem Yosunkaya¹, Faruk Özer¹, Demet Yüzbaşıoğlu²

¹ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Konya

² Selçuk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Konya

ÖZET

Amaç: C-reaktif protein (CRP) ve homosistein aterosklerozis ve koroner arter hastalıkları için önemli risk faktörleridir. Bu çalışmada, OUAS'lı hastalar ile vücut kitle indeksi, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubu arasında, ek hastalık, ilaç kullanma ve sigara içme durumlarının etkisini de dışlayarak, CRP ve homosistein seviyelerini ve bunların ilişkili olduğu parametreleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Ocak 2006-Ocak 2009 tarihleri arasında, bir vaka-kontrol çalışması olarak yürütüldü. OUAS şüphesi olan, 987 erkek hastaya gece boyu polisomnografi yapıldı. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 230 kişi CRP ve homosistein ölçümleri için uygun bulundu. Vakalar apne-hipopne indeksine (AHİ) göre sınıflandırıldı: 36 kontrol (AHİ<5), 84 hafif-orta OUAS (30<AHİ<5) ve 110 ağır OUAS (AHİ>30). Gruplar arasında vücut kitle indeksi açısından farklılığı ortadan kaldırmak için ağır OUAS'lı grupta 10 aşırı kilolu vaka çalışmadan çıkarıldı. Sabah 07.00-08.00 arasında venöz kan örnekleri alındı.

Bulgular: Plazma CRP seviyesi her iki OUAS grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$). Ancak homosistein seviyeleri açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p=0.163$). Aşamalı (stepwise) regresyon analizi ile, serum CRP seviyelerinde artışı esas açıklayan değişkenler bel çevresi ($\beta=0.220$ $p=0.002$) ve gece 90 ile üzeri saturasyonda geçen süre ($\beta=-0.145$, $p=0.039$) olarak, serum homosistein seviyesi ise Epworth uykululuk skalası (EUS) değerleri ($\beta=0.160$ $p=0.015$) ile ilişkili bulunmuştur.

ABSTRACT

Aim: C-reactive protein (CRP) and homosysteine are important risk factors for atherosclerosis and coronary hearth disease. We aimed to investigate the serum levels of CRP and homocysteine and related clinical parameters among the patients with OSAS and the control group who were matched for age, gender, body mass index (BMI), by excluding the effects of the co-existing disease, being on medication and smoking.

Material and methods: This study was conducted between January 2006-January 2009, as a case-control study. 987 consecutive patients who were referred for suspected OSAS underwent polisomnography. 230 subject were found suitable for CRP and homosistein measurement after application of the exclusion criterias. Cases were classified according to apnea-hypopnea index (AHI); 84 of them mild-moderate OSAS (30<AHI<5); 110 of them severe OSAS (AHI>30) and 36 of them control cases (AHI<5). To eliminate the statistical differences between groups in body mass index, 10 overweight cases of severe OSAS group were excluded from the study. Venous blood samples were taken between 7.00-8.00 am.

Results: Plasma CRP level in both groups with OSAS was detected as significantly higher than in control group ($p<0.001$). However, a difference between the groups in terms of the levels of homocysteine was not detected ($p=0.163$). In stepwise regression analysis, the variables, actually explaining the increase in the levels of CRP were waist circumference ($\beta=0.220$ $p=0.002$) and the time passed in 90 and upper saturation ($\beta=-0.145$, $p=0.039$), levels of homosistein were inde-

Alındığı tarih: 11 Şubat 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 04 Ağustos 2010; **Kabul tarihi:** 05 Ağustos 2010

Yazışma adresi (Address for correspondence): Yard. Doç. Dr. Şebnem Yosunkaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Konya, Tel: 0 (332) 223 61 91; *E-posta:* syosunkaya@selcuk.edu.tr

© 2010 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2010;12(2): 75-81

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

Sonuç: Bu çalışmada OUAS'lı hastalarda CRP yüksekliği ile belirlenen düşük düzey bir enflamasyonun olduğu ve bunun gece 90 ile üzeri satürasyonda geçen süre ve bel çevresi ile ilişkili olduğu belirlendi. Ayrıca, OUAS homosistein artışı yaparak bir kardiyovasküler risk yaratmıyor gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: aterosklerozis, C-reaktif protein, homosistein, obstrüktif uyku apne sendromu

pendently associated with mesurments of Epworth sleepiness scale ($\beta=0.160$ $p=0.015$).

Conclusion: We found that the patients with OSAS had low level inflammation determined by the level of CRP and this was related to the time passed in 90 and upper saturation at night and waist circumference. Otherwise, OSAS does not seem to create a cardiovascular risk because of increased homosistein.

Keywords: atherosclerosis, C-reactive protein, homocysteine, obstructive sleep apnea syndrome

GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında üst hava yolunda tekrarlayan daralma (hipopne) ve tam kapanma (apne) epizodları ve bu solunumsal olaylara eşlik eden kanda oksijen desatürasyonları ile karakterize bir sendromdur;¹ OUAS özellikle orta yaşlı erkeklerde sık görülür %4-9,² ayrıca aşırı kilo ve obezite OUAS için önemli risk faktörleridir.^{3,4} Obez kişilerin yaklaşık %40'ında OUAS bulunur, OUAS'lıların da %70'i obezdir.⁵

OUAS çeşitli metabolik (metabolik sendrom, hipertansiyon, insülin direnci, tip 2 diyabet) ve kardiyovasküler (geçici iskemik atak, miyokardiyal infarktüs, felç, kardiyak aritmiler, pulmoner hipertansiyon) hastalıkların prevalansında artışla ilişkili olarak, solunumsal olmayan morbiditede de önemli derecede artış ile ilişkili bir sendromdur.⁶ Tedavi edilmemiş, apne indeksi >20 olan ağır OUAS'lı hastaların, daha düşük düzeyde apne indeksi olan OUAS'lı hastalar ile karşılaştırıldığında, sekiz yıllık mortaliteleri daha yüksek bulunmuştur.⁷

OUAS'lılarda görülen obezite, metabolik ve kardiyovasküler olaylar inflamasyon ile ilişkili olabilir. İnflamatuar sitokinler glukoz ve lipid metabolizmasına direkt etki edebilirler ve damar endotel hasarı yaratarak ateroskleroz patogeneğinde önemli bir rol oynayabilirler. OUAS'lılarda IL-6, CRP, leptin, TNF-alfa, IL1 β , reaktif oksijen radikalleri, adezyon molekülleri, intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi inflamatuvar mediyatörlerle ilgili yapılmış çalışmalar vardır ve bazılarında obeziteden bağımsız bir şekilde bu mediyatörlerde artış olduğu gösterilmiştir.⁸

Bir sistemik inflamasyon belirteci olan C-reaktif protein (CRP), interlökin-6'nın (IL-6) kontrolünde büyük oranda karaciğerde üretilir, IL-1 ve TNF- α sentez ve sekresyonuna katkıda bulunurlar.⁹⁻¹¹ Serum CRP seviyesinin aterogenez gelişiminde direkt rol oynadığı⁹⁻¹¹ ve OUAS'lılarda arttığını gösteren çalışmalar vardır.^{12,13} CRP seviyesi obezite ile ilişkili olarak da yükselebileceği için artmış yağ dokusu ile ilişkili aterojenik mediyatörlerden biri olarak sayılır.^{14,15} OUAS'lılarda CRP artışının, sadece hastalık parametreleri ile ilişkili olarak mı¹⁶ yoksa sadece vücut kitle indeksi (VKİ)

ile ilişkili olarak mı¹⁷ ortaya çıktığı tam olarak anlaşılammıştır. Obezite ve OUAS'a ek olarak başka birçok durum CRP seviyesi artışı ile ilişkili olabilir: kronik inflamasyon, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon. OUAS'lı hastalarda bu karıştırıcı durumlar göz önüne alınmadan yapılmış olan CRP seviyeleri ile ilgili pek çok çalışma yayımlanmıştır.^{12,18,19}

Homosistein, diyetle alınan ve metionin metabolizması sırasında ortaya çıkan, sülfür içeren bir aminoasittir. Kesin moleküler mekanizması bilinmese de, serum seviyesindeki artışın endotelial disfonksiyona neden olduğu saptanmıştır. Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışma, plazma total homosistein seviyesi artışının periferik arter oklüzyonu, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık için diğer konvansiyonel risk faktörleri olan hiperlipidemi ve sigara içimi gibi bir yüksek risk faktörü olduğunu doğrulamıştır.²⁰⁻²¹ OUAS'lı hastalarda apneler sırasında gelişen O₂ desatürasyonlarına bağlı intermitten hipoksi ya da uyku evrelerinde görülen bozulmalar, OUAS'lı hastalarda homosisteinemi nedeni olabilir.

Bu çalışmada amacımız, vücut kitle indeksleri eşleştirilmiş OUAS'lı hastalar ile OUAS'lı olmayan kontrol grubu arasında ek hastalık, ilaç kullanma ve sigara içme durumlarının etkisini de dışlayarak, CRP ve homosistein seviyelerini ve OUAS'a ait parametreler ile bu maddelerin serum seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Ocak 2006-Ocak 2009 arasında horlama, gece tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali yakınmaları ile kliniğimize başvuran 987 erkek hasta, polisomnografi (PSG) yapılarak incelendi. PSG'den önce her hastadan yazılı onam alındı. Her hastaya o sırada bildiği, ilaç kullandığı bir hastalığı olup olmadığı, sigara ve alkol alışkanlıkları soruldu. Gündüz aşırı uyku halini değerlendirme amacıyla hastalara Epworth uyukuluk skalası (EUS) doldurtuldu.²² Fizik muayeneleri ile boy, kilo, boyun ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Boyun çevresi krikoid kıkırdak seviyesinden, bel çevresi umblikus seviye-

sinden ölçüldü. VKİ, kilogram olarak ölçülen ağırlığın boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. İlk karşılaşmada ve polisomnografi öncesi olmak üzere iki kez kan basıncı ölçümü yapıldı ve ortalamaları alındı. Komorbid hastalıkların saptanması için karaciğer fonksiyon testleri, renal fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri yapıldı. Solunum fonksiyon testleri, elektrokardiyografi ve akciğer grafileri incelendi. Serum total kolesterol, trigliserid, yüksek-dansite lipoprotein (HDL) ve düşük-dansite lipoprotein (LDL) ölçümleri enzimatik yöntem ile ticari kitler kullanılarak standart laboratuvar çalışması olarak ölçüldü.

CRP ve homosistein seviyelerini etkileyebilecek ek hastalığı (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kollajen doku hastalığı, hipotiroidi, malignensi, anemisi olanlar ve halen bir enfeksiyon hastalığı geçirmekte olanlar) olan ya da ilaç (kortikosteroid tedavi, hormon replasman tedavisi alan, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ya da lipid düşürücü, antidiyabetik, antihipertansif, vitamin B12, B6, folik asit gibi vitamin replasman tedavisi) kullananlar çalışmaya alınmadı. İki arteriyel tansiyon ölçümü ortalaması sistolik 140 veya diyastolik 90 mmHg ve üzeri olanlar ya da halen antihipertansif kullanmakta olanlar hipertansif olarak değerlendirildi,²³ en az 10 yıldır günde 100 mg'dan fazla alkol tüketenler habituel içici kabul edildi ve çalışmaya alınmadı.²⁴ Bu kriterlere uyan, VKİ \geq 25 yani aşırı kilolu ve obez erkekler çalışmaya alındı. Yüz doksan dört OUAS'lı hasta ve 36 OUAS'lı olmayan kontrol vakasından, yani toplam 230 kişiden, CRP ve homosistein seviyelerini belirlemek için sabah saat 07.00-08.00 arasında açlık venöz kan örnekleri alındı.

Polisomnografi

Polisomnografi, dijital polisomnografik sistem kullanılarak kaydedildi (VIASYS, Sleep Screen Healthcare GmbH Leibniz Straße 7 97204 Hoechberg, Almanya). Uyku değerlendirmesi için elektroensefalografi, elektrookülografi, submental elektromiyografi kayıtları yapıldı. Solunum takibi için oro-nazal akım ölçer, torako-abdominal efor sensörü ile toraks ve abdomen hareketleri kaydı yapıldı. Hemoglobin oksijen saturasyonu ve kalp hızı, puls oksimetre ile izlendi. Tek bacağı, anterior tibialis kası üzerine takılan elektromiyografi (EMG) sensörü ile, bacak hareketleri kaydedildi. Uyku evrelerinin skorlaması manuel olarak Rechtschaffen-Kales²⁵ standart skorlama kriterlerine göre gerçekleştirildi. Apne ağızda ve burunda hava akımının 10 saniye ve üzeri sürelerle kesintiye uğraması olarak; hipopne hava akımında %50'lik azalmaya %3'lük saturasyon düşmesi ve/veya arousalun eşlik etmesi olarak tanımlandı. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile apne - hipopne indeksi (AHİ) elde edildi. Apne - hipopne indeksine göre çalışmaya alınan vakalar; kontrol (AHİ \leq 5, n=36), hafif-orta OUAS

(30 \geq AHİ>5, n=84), ağır OUAS (AHİ>30, n=110) gruplarına ayrıldı. Çalışmamız için bütün hastaların polisomnografi raporlarına ulaşılarak apne-hipopne indeksleri, gece boyu uykuda kaydedilen oksijen saturasyonunun ortalama değerleri (ort. %SaO₂), gece 90 ve üzeri saturasyonda geçen sürenin tüm uyku süresine oranı (\geq %90 SaO₂), total uyku süresi (TUS) ve uykuda geçen sürenin yatakta geçen süreye oranı, uyku etkinliği (UE) olarak kaydedildi.

CRP ve homosistein ölçümü

Bütün vakaların açlık kan örnekleri sabah saat 07.00-08.00 saatleri arasında alındı ve bekletilmeden hastane laboratuvarına gönderildi. Serum CRP ölçümleri spektrofotometrik yöntemle Beckman Synchron DX800 (Caulter, ABD) cihazı ile standart laboratuvar metotları kullanılarak yapıldı. Serum homosistein seviyesi HPLC yöntemi ile Agilent 1100 (Chromsystems, Almanya) cihazı kullanılarak yapıldı.

İstatistik

Normal dağılım gösteren total uyku süresi, kolesterol, LDL değişkenleri için ANOVA yöntemi uygulanarak gruplar arası fark elde edildi, farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemek için de *post-hoc* test olarak en küçük önemli fark (LSD) testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen diğer değişkenler için parametrik olmayan Kruskal Wallis varyans analizinden yararlandı. Apne - hipopne indeksi 30'un üzerinde olan ağır OUAS'lı grupta VKİ'ler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti; o nedenle bu grupta 45'in üzerinde VKİ'ye sahip 10 kişi çalışmadan çıkarıldı. Gruplar arasında sigara içme durumu ki-kare testi ile değerlendirildi. p<0.05'in altı anlamlı kabul edildi. Yaş, VKİ, AHİ, bel çevresi, boyun çevresi, TUS, EUS, UE, ortalama SaO₂, \geq %90 SaO₂ değişkenleri ile CRP ve homosistein seviyeleri ikili olarak, aralarında doğrusal bir ilişki olup olmaması yönünden, Spearman korelasyon testi yardımıyla %5 anlamlılık seviyesinde analiz edildi. CRP ve homosistein seviyeleri ile ilişkili bulunan değişkenler ile aşamalı (stepwise) multipl regresyon analizi yapıldı.

SONUÇLAR

Toplam 230 erkek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ana özellikleri *Tablo 1*de sunulmaktadır. Hafif-orta OUAS'lı 84 kişinin 12'si, ağır OUAS'lı 100 hastanın 14'ü ve 36 kontrol vakasının 6'sı sigara kullanmaktaydı; sigara kullanımı bakımından gruplar arasında fark yoktu (p=0.560). Gruplar birbirine benzer demografik özelliklere (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi), sigara ile alkol kullanımına ve lipid profiline sahipti. Serum CRP seviyesi, her iki OUAS'lı grupta (hafif-orta OUAS ve ağır OUAS) da kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001 ve p<0.001). Ancak homosistein seviyeleri açısından gruplar

arasında fark olmadığı görüldü ($p=0.163$). Uyku etkinliği (UE) açısından gruplar arasında fark vardı ($p=0.015$); hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde UE daha kısa idi ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Epworth uykululuk skalası (EUS) değeri ağır OUAS'lı grupta diğer iki gruba göre anlamlı bir şekilde daha fazlaydı ($p<0.001$), boyun çevresi ağır OUAS'lı grupta diğer iki gruptan anlamlı bir şekilde daha kalındı ($p<0.001$) ve bel çevresi kontrol ile ağır OUAS'lı grupta birbirinden farklıydı ($p<0.001$). Gece 90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin oranı ($\geq\%90$ SaO₂) en düşük ağır OUAS'lı grupta olmak üzere, bütün gruplarda birbirinden farklılık göstermekteydi ($p<0.001$). Ortalama satürasyonun (ort. %SaO₂), ağır OUAS'lı grupta diğer gruplardan anlamlı bir şekilde daha düşük ($p<0.001$) olduğu ve total uyku süresi (TUS) için kontrol ile ağır OUAS'lı gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$); diğer değerler açısından gruplar arasında fark olmadığı belirlendi (**Tablo I**).

Serum CRP seviyesi ile VKİ, AHİ, bel çevresi, boyun çevresi arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki varken, serum CRP seviyesi ile ortalama %SaO₂ ve $\geq\%90$ SaO₂ arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki mevcuttu (**Tablo II**). Serum CRP seviyesinin VKİ, bel ve boyun çevresi, AHİ, ortalama

%SaO₂, $\geq\%90$ SaO₂ geçen süre ile aşamalı multipl regresyon analizi sonucunda, klinik değişkenler arasında CRP seviyeleri ile en sıkı ilişki gösteren değişkenlerin, bel çevresi ($\beta=0.220$ $p=0.002$) ve $\geq\%90$ SaO₂ geçen süre ($\beta=-0.145$, $p=0.039$) olduğu görüldü.

Serum homosistein seviyesi ile yaş, AHİ, EUS arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki ve serum homosistein seviyesi ile TUS ve ortalama %SaO₂ arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki olduğu ortaya çıktı (**Tablo II**). Homosistein değişkeninin, yaş, EUS, TUS, AHİ, ortalama %SaO₂ ile ilişkisi aşamalı multipl regresyon analizi yöntemi ile incelendiğinde, homosistein seviyesi ile ilişkili esas değişkenin EUS ($\beta=0.160$ $p=0.015$) olduğu bulundu.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, CRP seviyeleri OUAS'lı, ek hastalığı olmayan aşırı kilolu ve obez erkek hastalarda aşırı kilolu ve obez kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Homosistein seviyeleri ise hasta ile kontrol gruplarında farklı bulunmamıştır. OUAS uyku bölünmelerinden gün içi uykululuğa, apneyle ilişkili tekrarlayan oksijen desatü-

Tablo I. OUAS'lı hastalar ve kontrollerin özellikleri

	Kontrol n=36		Hafif-ortaOUAS n=84		Ağır OUAS n=100		p
	Ortanca	Min/maks	Ortanca	Min/maks	Ortanca	Min/maks	
Yaş, yıl	45	23/65	46.60	22/67	47	17/69	0.156
VKİ kg/m ²	32	26/44	29.30	25/45.2	31.05	25/45	0.14
CRP mg/L*	5.25	5/15	9.95	0/38	10.40	0/32	<0.001
Homosistein mmol/L	11.50	5/30	12.90	2/38	12.90	0/40	0.163
Trigliserid mg/dL	111.50	38/403	133	37/134.7	135.50	38/779	0.193
HDL mg/dL	43	24/63	44	25/84	40	24/75	0.18
AHİ solunumsal olay ^δ	3.05	0.8/5	17.90	5.50/29	56.15	30.40/125	<0.001
UE %*	86	70/140	82	60/95	80	51/97	0.015
EUS [†]	5	1/20	8	1/21	10	0/24	<0.001
Boyun çevresi, cm [‡]	42	37/48	41	36/49	44	38/51	<0.001
Bel çevresi, cm [‡]	100	95/123	100	80/127	110	80/130	<0.001
$\geq\%90$ SaO ₂ (%) ^δ	98	80/100	90	0/100	39.84	0/99.30	<0.001
Ort. SaO ₂ % [†]	93	90/98	92	80/94	89	52/95	<0.001
	Ortalama	\pm SD	Ortalama	\pm SD	Ortalama	\pm SD	
TUS dak [‡]	382.90	47	360.79	51	357.04	62	0.004
Kolesterol mg/dL	181.19	40.74	197.36	46.97	196.40	43.33	0.153
LDL	108.66	35.33	119.43	40.06	119.12	39.06	0.326

VKİ: Vücut kitle indeksi; AHİ: Apne hipopne indeksi; TUS: Total uyku süresi; EUS: Epworth uykululuk skalası; UE: Uyku etkinliği; Ort. O₂sat: Ortalama oksijen satürasyonu; $\geq\%90$ sat.(%): gece %90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin total uyku süresine oranı

* her iki OUAS'lı grupta kontrol grubundan yüksek

^δ tüm gruplar birbirinden farklı

[†] Ağır OUAS'lı grupta diğer iki gruptan farklı

[‡] Ağır OUAS'lı grup ile kontrol grubu arasında fark var.

Tablo II. OUAS'lı hastalarda CRP ve homosistein ile klinik parametreler arasında korelasyon

	Homosistein		CRP	
	r	p	r	p
YAŞ	0.140	0.035*	0.062	0.351
VKİ	0.084	0.210	0.232	<0.001*
AHI	0.136	0.041*	0.233	<0.001*
TUS	-0.179	0.007*	-0.064	0.339
Bel çevresi	0.038	0,571	0.169	0.011*
Boyun çevresi	0.090	0,175	0.187	0.005*
EUS	0.176	0.013*	0.048	0.470
UE	-0.385	0.058	-0.114	0.086
Ort. SaO ₂	-0.140	0.035*	-0.219	<0.001*
≥%90 SaO ₂ (%)	-0.119	0.073	-0.260	<0.001*

VKİ: Vücut kitle indeksi; AHI: Apne hipopne indeksi; TUS: Total uyku süresi; EUS: Epworth uyukluluk skalası; UE: Uyku etkinliği; Ort sat O₂: Ortalama oksijen satürasyonu; ≥%90 SaO₂ (%): gece 90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin total uyku süresine oranı

Homosistein ile yaş, AHI, EUS arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki

Homosistein ile TUS, ort. SaO₂ arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki

CRP ile VKİ, AHI, bel çevresi, boyun çevresi arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki

CRP ile ortalama SaO₂ ve ≥%90 SaO₂ arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki mevcut

*p<0.05

rasyonlarına kadar geniş bir patofizyolojik yelpaze ile ilişkilidir. Bu çalışmada, CRP seviyesi ile bu parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında CRP seviyesinin, OUAS şiddetini gösteren parametreler ile yani AHI ve uykuda oksijen satürasyonu düşüklüğü ile ve ek olarak VKİ ve bel çevresi ile de ilişki olduğu bulunmuştur. Multipl regresyon analizi ile incelendiğinde ise, OUAS'lı hastalarda CRP seviyelerindeki artışı açıklayan esas faktörler bel çevresi ve gece ≥%90 SaO₂ geçen süre olarak ortaya çıkmıştır. Daha önceki çalışmaların bir bölümünde OUAS ile ilgili parametreler ile CRP seviyeleri arasında bir ilişki olmadığı,^{16,17,26-29} diğer bir bölümünde de OUAS'lılarda CRP seviyesinin kontrollere göre daha yüksek olduğu ve CRP ile OUAS şiddeti arasında bir ilişki olduğu^{12,30-34} ve tedavi ile CRP seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.¹² Shamsuzzaman ve arkadaşlarının çalışması, yaş ve VKİ'leri eşleştirilmiş çok az sayıdaki hasta ile kontroller arasında CRP seviyelerinin anlamlı olarak farklı olduğunu ve CRP seviyesi ile AHI arasında ilişki olduğunu gösteren ilk çalışmadır.¹¹ Takuya Yokoe ve arkadaşlarının çalışmasında ise CRP seviyesinin hem AHI hem de VKİ ile ilişkili olduğu ve bir aylık CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir. CPAP tedavisi ile AHI'deki düzelmelerin CRP seviyesindeki azalma ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹² Birbirinden farklı sonuçlanan çok sayıda çalışma olması, çalışmaya alınan popülasyon farklılıklarından kaynaklanmaktadır, bazı çalışmalarda çalışmaya alınanların birçok komorbid hastalıkları bulunmaktadır ya da komorbid hastalıkları ve sigara-alkol tüketimleri bildirilmemiştir,

oysa CRP seviyelerinin yaş, sigara içimi, cinsiyet ve aterosklerotik hastalıklardan etkilendiği bilinmektedir.³⁴

Ağır dereceli OUAS'lı hastaların büyük bir bölümünde mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bizim çalışmamızda kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu bilinen, santral tipte obezite ve onun metabolik etkileri ekarte edilemedi, çünkü kardiyovasküler komplikasyonların sık görüldüğü ağır OUAS'lı grupta bel çevresi, kontrol grubununkinden anlamlı bir şekilde daha geniştir. Esasen OUAS şiddeti bel ve boyun çevresinde artış ile belirlenen santral tipte yağlanma ile yakın ilişkilidir. Trakada ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, CT ile OUAS'lı erkek hastalarda, VKİ'leri eşleştirilmiş non-apneik erkeklere göre daha fazla miktarda abdominal visseral adipoz doku tespit edilmiştir ve subkutan yağ değil ama visseral yağ oranı ile AHI ve minimum SaO₂ ilişkili bulunmuştur.³⁵ Bizim bulgularımız, bel çevresinin OUAS'lı hastalarda CRP seviyesini artıran önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bel çevresi ile CRP arasındaki ilişkide, muhtemelen alta yatan mekanizma karaciğerde CRP sentezinin esas olarak visseral adipoz dokudan salgılanan IL-6 tarafından düzenlenmesidir.³⁶

Çalışmamızda, bel çevresi yanında OUAS ile ilgili olarak CRP seviyesini artıran diğer bir faktörün gece desatürasyonda geçirilen sürenin tüm uyku süresine oranı olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda ek medikal durumların karıştırıcı etkisi ortadan kaldırılarak yapılan iyi dizayn edilmiş bir çalışmada da, noktürnal hipoksemi, yüksek CRP seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.³¹ Chung ve arkadaşlarının çalışmasında CRP ile AHI arasında bir ilişki bulunmamış; ama

CRP seviyesi gece 90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin oranı ile ilişkili bulunmuştur.³⁷ Kapsimalis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise CRP seviyesi, gece 90 ve üzeri satürasyonda geçen süre ve VKİ ile ilişkili bulunmuştur.³⁸ İnflamasyonun hipoksi ile ilişkisini gösteren bir çalışmada, hipoksi ile nükleer faktör-κB aktivasyonu olduğu bunun da IL-6 üretiminde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁹ Bir başka yeni çalışmada ise tedavi öncesi OUAS'lılarda CRP seviyesi ile matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) seviyelerinin OUAS şiddeti ile korele şekilde birlikte yükseldiği bildirilmektedir.⁴⁰ İntermittent hipoksi-reoksijenasyonun (İHR) yol açtığı oksidatif stresin direkt insan vasküler düz kas hücrelerinden MMP-9 ve CRP salınmasını sağladığını gösteren bu çalışma, bizim çalışmamızda göstermiş olduğumuz gece oksijen satürasyonunun düşük seyretmesi ile CRP seviyelerinin artışı ilişkisinin mekanizmasına da ışık tutmaktadır.

OUAS, ateroskleroz ile homosistein arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, OUAS'lı hastalarda ateroskleroz gelişiminde homosisteinin de rol oynadığı düşüncesi ileri sürülmüştür.^{33,41} KAH olan OUAS'lı hastalarda KAH olmayan OUAS'lılara göre daha yüksek homosistein seviyeleri tespit edilmiştir.³³ Ayrıca KAH olmayan OUAS grubunda yalnızca KAH olan grubunkine göre anlamlı derecede yüksek homosistein seviyeleri tespit edilmiştir.^{32,41} Can ve arkadaşları,³³ OUAS'lı hastalarda, OUAS'lı olmayanlarla karşılaştırıldığında CRP ve homosistein seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada eşlik eden komorbidit durumlar ve hastaların kullandıkları ilaçlar ile sigara içme durumları belirtilmemiş olup, kontrol grubunun ortalama VKİ'leri hasta gruplarından belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmada OUAS'lı olgularda, serum CRP ve homosistein düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olması nedeniyle, yüksek serum homosistein düzeylerinin OUAS ve kardiyovasküler hastalıkların uzun dönem prognozunu belirleyicisi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, her ne kadar gruplar arasında homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da yaş, gündüz aşırı uyku hali ve AHi ile homosistein seviyeleri arasında pozitif yönlü, ort.SaO₂ ve total uyku süresi arasında negatif yönlü, zayıf bir ilişki saptanmıştır. Ancak homosistein seviyeleri ile bu değişkenler arasındaki çoklu doğrusal regresyon modeli aşamalı regresyon yöntemi ile tahmin edildiğinde, EUS değerleri anlamlı bulunmuştur. EUS, gündüz aşırı uyku halinin derecesini gösteren bir skaladır. OUAS'lı hastalarda gündüz aşırı uyku halini yaratan, uyku sırasında apne ve hipopnelere eşlik eden sık uyanıklıklar (arousallar) ile derin uyku ve REM uyku dönemlerinin uyunamamasıdır. Bu çalışmada, arousal indeksi ve uyku evrelerinin süreleri ile homosistein seviyeleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir; non-REM ve REM uyku sürelerinin kısalığı ya da arousal indeksinin yüksekliği ile homosistein seviyeleri arasında bir ilişki bulunabilir diye tahmin etmekteyiz. Fareler

üzerinde yapılan bir çalışmada, uykunun baskılanması, özellikle REM uyku süresinin yedi gün azaltılması, proinflatuar sitokinler (IL-1, IL-1beta, IL-6, IL-17A ve TNF-alfa), anti-inflatuar sitokinler (IL-10) ve inflamatuar marker'larda (homosistein, kortikosteroid) artış ile ilişkili bulunmuştur.⁴² Kontrol grubuna göre, OUAS grubunda anlamlı derecede yüksek homosistein seviyeleri tespit edilen bir başka çalışmada ise, OUAS şiddeti ve yaşın, yüksek homosistein düzeyleri için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.⁴³

Sonuçta, çalışmamızda OUAS'lı hastalarda CRP yüksekliği ile belirlenen düşük düzey bir inflamasyon olduğu ve bunun OUAS'a bağlı gece yaşanan desatürasyonların süresi ile ilişkili olduğu ancak santral tipte yağlanmanın da bu inflamasyona katkısı olduğu saptanmıştır. Her ne kadar EUS değerlerindeki artış, homosistein artışı ile ilişkili bulunmuş olsa da, bunun gruplar arasında homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olmadığı belirlenmiştir. Dolayısıyla, homosistein artışı yapan diğer nedenler yoksa, OUAS, tek başına bu yönde bir kardiyovasküler risk yaratmıyor gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. *The AASM manual for scoring of sleep and associated events*. Rules, terminology and technical Specifications. 1st Ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-age adults. *N Engl Med* 1993;328:1230-1235.
3. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
4. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
5. R. Wolk and V. K. Somers. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006;8:250-260.
6. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter J. N. Inflammation, obesity and comorbidity. *Obesity reviews* 2006;8:119-127.
7. Ross SD, Sheinhardt IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and metaanalysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23(4):519-532.
8. Hatipoğlu U, Rubenstein I. Inflammation and obstructive sleep apnoea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2003;70:665-671.
9. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
10. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
11. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-2464.
12. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, 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;107:1129–1134.
13. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–2135.
 14. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1986–1991.
 15. Lui MM, Lam JC, Mak HK, et al. C-Reactive Protein Is Associated With Obstructive Sleep Apnea Independent of Visceral Obesity. *Chest* 2009;135:950–956.
 16. Guileminault C, Kirişoğlu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27:1507–1511.
 17. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med* 2008;9:149–156.
 18. Can M, Açıkgöz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129(2):233–237.
 19. Zouaoui BK, Meerhaeghe VA, Doumit S, et al. Sleep apnoea/hypopnoea index is an independent predictor of high-sensitivity C-reactive protein elevation. *Respiration* 2006; 73(2):243–246.
 20. Mazza A, Bossone E, Mazza F, Distanto A. Homocysteine and cardiovascular risk. *Arch Chest Dis* 2004;62(1):29–33.
 21. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: riskmarker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6–11.
 22. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540–545.
 23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
 24. Hauge T, Persson J, Sjolund K. Neuropeptides in the duodenal mucosa of chronic alcoholic heavy drinkers. *Alcohol* 2001;36:213–218.
 25. Rechtschaffen A, Kales A eds. *A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles, CA: Brain Information Service/ Brain Research Institute, University of California at Los Angeles, 1968.
 26. Guileminault C, Kirişoğlu C, Ohayon MM(2004) C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 27:1507–1511.
 26. Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med* 2007;101:1696–1701.
 27. Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G, et al. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea (OSA): association of mild OSA with early atherosclerosis. *J Neurol* 2006;253:746–752.
 28. Barceló A, Barbé F, Llompart E, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med* 2004;117:118–121.
 29. Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, et al. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnea syndrome and correlation with obesity. *Thorax* 2007;62:509–514
 30. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep-disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007;30:29–34.
 31. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:625–630.
 32. Kokturk O, Çiftçi TU, Mollarecep E, et al. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J* 2005;46:801–809.
 33. Can M, Açıkgöz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129:233–237.
 34. Lear SA, Chen MM, Birmingham CL, et al. The relationship between simple anthropometric indices and C-reactive protein: ethnic and gender differences. *Metabolism* 2003;52:1542
 35. Trakada G, Chrousos GP, Pejovic S, Vgontzas AN. Sleep apnea and its association with the stress system, inflammation, insulin resistance and visceral obesity. *Sleep Medicine Clinics* 2007;2:251–261.
 36. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094–2099.
 37. Chung S, Yoon IY, Shin YK, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2007;30(8):997–1001.
 38. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;186(4):209–217.
 39. Matsui H, Ihara Y, Fujio Y, et al. Induction of IL-6 by hypoxia is mediated by NF-κB and NF-IL-6 in cardiac myocyte. *Cardiovasc Res* 1999;42:104–112.
 40. Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T, et al. Increased levels and activity of matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1354–1359.
 41. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homosisteine levels in obstructive sleep apnoea association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001;120:900–908.
 42. Yehuda S, Sredni B, Carasso RL, Kenigsbuch-sredni D. REM Sleep Deprivation in Rats Results in Inflammation and Interleukin-17 Elevation. *Journal of Interferon&Cytocin Research* 2009;29(7):393–398.
 43. Yavuz Z, Ursavaş A, Ege E. Homocysteine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008;56(1):37–42.